



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**MECANICA VENTRICULAR MEDIANTE RESONANCIA
MAGNETICA CARDIACA COMO DETERMINANTE
PRONOSTICO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA
AORTICA Y PACIENTES CON MIOCARDIOPATIA
HIPERTROFICA**

Tesis Doctoral presentada por

COVADONGA FERNÁNDEZ-GOLFÍN LOBÁN

Director:

DR. JOSE LUIS ZAMORANO

Alcalá de Henares 2020

DEDICATORIA

A Jesús

AGRADECIMIENTOS

La presentación de la tesis doctoral no solo representa la consecución de un trabajo de investigación de varios años, sino que también refleja toda una trayectoria donde me he forjado como médico en el aspecto humano, asistencial, docente, de gestión y de investigación.

En este camino, tengo un agradecimiento infinito a todas aquellas personas que han formado parte de mi vida profesional pues tengo el convencimiento de que de todas ellas he aprendido y con sus consejos, enseñanzas o críticas me han hecho mejor y más sólida como médico y como persona.

Al Dr. José Luis Zamorano, mi director de tesis y jefe del servicio de Cardiología del Ramón y Cajal. Gracias por su confianza, su apoyo y su empuje para sacar siempre lo mejor de mí, no conformarme con lo ya conseguido y perseguir sin miedo todas mis metas.

Gracias a todos mis maestros, en especial al Dr. Jiménez Borreguero, que desde el principio no solo compartió conmigo todos sus conocimientos, sino que confió en mi, dándome todo su apoyo entonces y a lo largo de estos años.

Gracias a todos los miembros de la Unidad de Imagen del Hospital Clínico San Carlos, todos ellos han sido fundamentales en mi desarrollo profesional y su generosidad no tiene límites. Muy especialmente al Dr. Carlos Almería y al Dr. José Luis Rodrigo, sin cuyas enseñanzas y consejos no habría llegado hasta donde estoy ahora.

Gracias a los miembros de la Unidad de Imagen del Hospital Ramón y Cajal por su trabajo diario y apoyo y muy especialmente a la Dra. Rocío Hinojar y Dra. Ariana González. Es un verdadero privilegio poder trabajar con ellas. Su calidad humana y excelencia profesional son para mi una fuente de motivación constante.

Gracias a todos los miembros del servicio de Cardiología del Hospital Ramón y Cajal, por su apoyo, compañerismo y profesionalidad que me hacen aprender día a día y querer ser mejor.

Gracias a mis padres por su educación, consejos y enseñanzas y a mis hermanos por todo su apoyo incondicional siempre.

Gracias a mi familia, a mi núcleo duro, a mi equipo: Jesús, Daniel y Alejandra. Gracias por entender esta otra parte de mi vida, que aunque os roba parte de mi tiempo y mi mente, me hace ser quien soy. Pero sobre todo, gracias por su amor y por saber cuando y como tirar de mi cuando lo necesito.

ÍNDICE

Lista de abreviaturas	9
I. Introducción	10
1. Valoración de la función ventricular izquierda. Fracción de eyección de VI.....	10
2. Nuevos métodos de valoración de la función ventricular. Fibrosis.....	15
3. Nuevos métodos de valoración de la función ventricular. Deformación miocárdica.....	21
4. Deformación miocárdica mediante RMC. Feature tracking.....	27
5. Deformación miocárdica por RMC-FT. Comparación con ecocardiografía.....	32
6. Fibrosis y deformación miocárdica.....	34
7. Importancia e impacto clínico del estudio de la fibrosis y deformación miocárdica.....	36
II. Hipótesis de trabajo	38
III. Objetivos	39
IV. Material y Métodos	40
1. Población.....	40
2. Resonancia magnética cardiaca.....	41
3. Seguimiento clínico.....	46
4. Análisis estadístico.....	47
V. Resultados	48
1. Insuficiencia aórtica.....	57
2. Miocardiopatía hipertrófica.....	59
VI. Discusión	68
1. Insuficiencia aórtica.....	69
A. Deformación miocárdica de VI en pacientes con IAO mediante RMC-FT.....	69
B. Papel pronóstico de la deformación miocárdica mediante RMC-FT en pacientes con IAO.....	71
C. Aplicación clínica de la RMC-FT en la valoración integral de pacientes con IAO.....	73
2. Miocardiopatía hipertrófica.....	74
A. Deformación miocárdica de VI en pacientes con MH mediante RMC-FT.....	74
B. Deformación miocárdica en pacientes con MH y relación con la gravedad de la enfermedad: fibrosis y grado de hipertrofia.....	76

C. Pronóstico de los parámetros de deformación miocárdica en pacientes con MH....	78
D. Valores normales y determinantes de las alteraciones en los parámetros de deformación miocárdica.....	79
3. Limitaciones.....	80
VII. Conclusiones.....	83
VIII. Bibliografía.....	84
Anexo 1. Publicaciones científicas relacionadas con el tema.....	98
Anexo 2. Comunicaciones a congresos relacionadas con el tema.....	116

Lista de abreviaturas

RMC	Resonancia magnética cardiaca
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
VI	Ventrículo izquierdo
VTD	Volumen tele diastólico
VTS	Volumen tele sistólico
3D	3 dimensiones
RTG	Realce tardío de gadolinio
MH	Miocardiopatía hipertrófica
SLG	Strain longitudinal global
SCG	Strain circunferencial global
SRG	Strain radial global
FT	Feature tracking
IAO	Insuficiencia aórtica
VR	Volumen regurgitante
FR	Fracción regurgitante
NT-proBNP	Propéptido natriurético cerebral N-terminal

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en nuestro medio (1). Debido al envejecimiento de la población y a la mejora en los tratamientos y técnicas diagnósticas, la cardiopatía isquémica, pero también las miocardiopatías de etiología no isquémica y las valvulopatías son patologías frecuentes que requieren un diagnóstico y seguimiento cardiológico prolongado. La valoración de la función ventricular izquierda es esencial en todas ellas, puesto que es el principal determinante pronóstico y el que marca, en la mayoría de los casos, el manejo terapéutico, en muchas ocasiones quirúrgico, de estos pacientes (2). En este sentido, las técnicas de imagen no invasiva, fundamentalmente la ecocardiografía y la resonancia magnética cardíaca (RMC), desempeñan un papel decisivo tanto en el diagnóstico como en la estratificación pronóstica de los pacientes.

1. Valoración de la función ventricular izquierda. Fracción de eyección de VI

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) como medida de la función cardíaca, fue descrita por primera vez en el 1962 por Folse y Braunwald cuando calcularon mediante técnicas de dilución con radioisótopos “la fracción del volumen ventricular expulsado por latido” (2) . Desde entonces la valoración de la función del ventrículo izquierdo (VI) se ha basado en este parámetro que se calcula a partir de los volúmenes tele diastólicos (VTD) y tele sistólicos (VTS) del VI y refleja el porcentaje de sangre que el VI es capaz de expulsar en cada latido según la siguiente fórmula:

$$FEVI = \frac{VTD - VTS}{VTD}$$

La FEVI resultante se puede calcular a partir de cualquier modalidad de imagen, invasiva (cateterismo) o no invasiva, con las correspondientes modificaciones de acuerdo con la técnica empleada (2). Sin embargo, en la mayoría de los casos, son la ecocardiografía y en menor medida la RMC, las más empleadas.

Durante años la ecocardiografía ha sido la modalidad de imagen no invasiva de elección para el estudio de la función ventricular, siendo la FEVI el parámetro más utilizado. El cálculo de la FEVI por ecocardiografía se puede realizar de varias formas pero es el método de Simpson biplano el más exacto y reproducible y el que recomiendan las guías de práctica clínica (3,4). Se basa en trazar las áreas tele diastólicas y tele sistólicas del VI en los planos de 4 y 2 cámaras a partir de las cuales por el método de los discos se calculan los volúmenes ventriculares y la FEVI. (Figura 1).

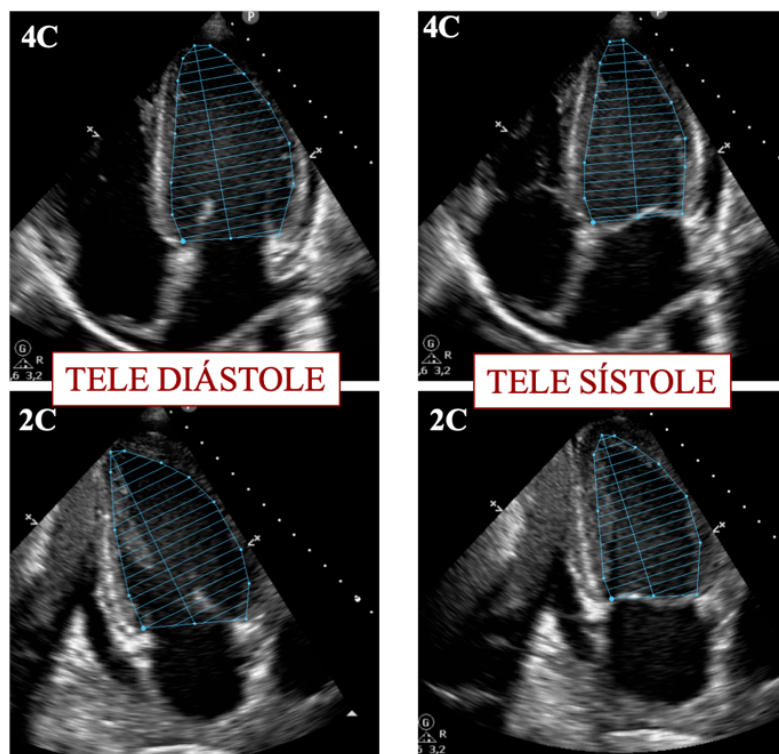


Figura 1. Cuantificación de la FEVI mediante el método de Simpson biplano. Se muestran los planos 4 y 2 cámaras (4C y 2C respectivamente) del VI con el trazado del área tele diastólica y tele sistólica.

El problema de este método es que depende de la calidad de la imagen y ventana acústica del paciente así como del plano de adquisición que en muchas ocasiones y dependiendo de la destreza del operador, puede estar truncado, limitando la validez de los resultados. Gracias al desarrollo de la tecnología en 3 dimensiones (3D), en los últimos años, el cálculo de la FEVI mediante 3D (Figura 2) se ha impuesto por encima de la cuantificación en dos dimensiones, siempre que esté disponible (4). La ventaja de esta tecnología es que no hace asunciones geométricas y es mas reproducible y exacta cuando se compara con el “patrón oro” que es la RMC (5,6)



Figura 2. Cuantificación automática de la FEVI mediante ecocardiografía en 3 dimensiones.

La RMC, tiene la ventaja con respecto a la ecocardiografía, de no tener limitaciones de ventana acústica y calidad de imagen. La cuantificación de la FEVI se hace a partir de imágenes de cine (secuencias de sangre blanca eco de gradiente) en las que el excelente contraste entre la cavidad y el miocardio permite el trazado de los contornos endocárdicos en tele diástole y tele sístole en el eje corto para calcular ,a partir de esos datos, los volúmenes y la FEVI (Figura 3).

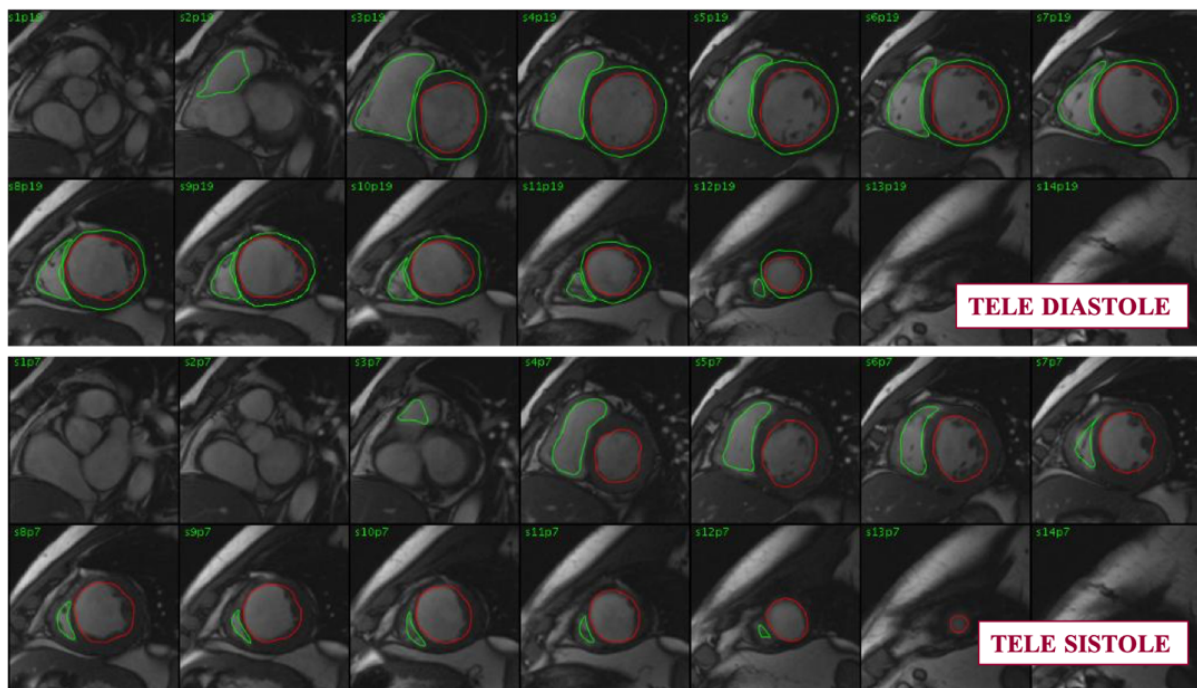


Figura 3. Cuantificación de la FEVI mediante RMC. Secuencia de cine en eje corto donde se han trazado los contornos endocárdicos del VI (rojo) y del VD (verde) en tele diástole y tele sístole. El contorno epicárdico del VI está trazado (verde) en tele diástole para el cálculo de la masa ventricular.

La RMC es mas exacta y sobretodo mas reproducible que la ecocardiografía en la cuantificación de la FEVI, por encima de la ecocardiografía 2D, ecocardiografía 2D con contraste y ecocardiografía 3D (7). A pesar de que la RMC forma parte ya de la rutina clínica en el estudio de los pacientes cardiológicos, su disponibilidad sigue siendo menor e insuficiente para satisfacer la gran demanda asistencial y por ello solo se realiza en casos seleccionados y siempre en pacientes estables

La FEVI, evaluada tanto por ecocardiografía como por RMC, ha mostrado su valor pronóstico en multitud de escenarios clínicos y es el método de cuantificación de la función ventricular que se emplea en la práctica clínica y que se recoge en las guías para la toma de decisiones y el manejo de los pacientes cardiológicos. Sin embargo es un método de valoración de la función del miocardio no exento de limitaciones (2,4). La primera es que con casi todas las técnicas de imagen, el cálculo de la FE se hace a partir de una estimación de los volúmenes ventriculares. En el caso de la RMC, no se hace ninguna asunción geométrica, ya que el cálculo del volumen se hace sumando los volúmenes estimados a partir de las áreas equidistantes y de un grosor igual y conocido en tele diástole y tele sístole. Sin embargo en el caso de la ecocardiografía en 2 dimensiones, la más empleada en la práctica clínica, se hace una inferencia de la morfología del VI para estimar un volumen en 3D a partir de una imagen en 2 dimensiones. Se basa por tanto en asunciones geométricas y los cambios en la morfología del VI que no necesariamente se acompañan de un cambio en la contractilidad miocárdica pueden afectar a los resultados. Ejemplo de ellos son los valores de FEVI en los atletas, siempre en el límite bajo de la normalidad debido al mayor volumen de sus ventrículos, las FEVI supra normales de ciertos tipos de hipertrofia o las deprimidas en caso de asincronía intraventricular. Las condiciones de carga y la taquicardia también afectan a los valores de FEVI y todo esto unido a los problemas, en el caso de la ecocardiografía, de ventana acústica y errores en los planos de exploración ya comentados, explican la baja reproducibilidad y exactitud reflejada en algunos trabajos (2,4).

La ecocardiografía 3D, superior a la ecocardiografía 2D en términos de exactitud y reproducibilidad, también tiene algunas limitaciones: la más importante, aunque cada vez menos, es la falta de disponibilidad de la tecnología en muchos centros; por otro lado, la cuantificación todavía con determinados sistemas sigue siendo semiautomática y

requiere de un cierto grado de experiencia y aprendizaje para el análisis y también para la adquisición. Por último, y no menos importante, al ser una técnica de ultrasonidos sigue siendo necesaria la presencia de una ventana acústica y calidad de imagen adecuadas (4-6).

Si bien la FEVI sigue siendo esencial en el diagnóstico y estratificación pronóstica de los pacientes con distintas cardiopatías, en los últimos años, la valoración de la función cardíaca y del propio miocardio está cambiando. Disponemos de nuevas herramientas capaces de estudiar, de una forma más exacta, su morfología y función. La fibrosis miocárdica evaluada mediante RMC y el estudio de la deformación miocárdica, fundamentalmente con ecocardiografía, son las áreas más consolidadas para su uso en la clínica. Ambas, aunque estudian aspectos distintos, han mostrado su utilidad, por encima de la FEVI, en el diagnóstico precoz de daño miocárdico así como en la estratificación pronóstica de pacientes portadores de miocardiopatías (2,8)

2. Nuevos métodos de valoración de la función ventricular.

Fibrosis

Desde su incorporación a la práctica clínica, una de las grandes ventajas que ha aportado la RMC en el estudio de los pacientes cardiológicos, es su capacidad para hacer un cierto grado de caracterización tisular del miocárdico. La gran revolución fue, sin duda, su capacidad para detectar fibrosis miocárdica que fue clave, inicialmente para el estudio de la cardiopatía isquémica, y posteriormente para el estudio de otro tipo de miocardiopatías y daño miocárdico (9-11)

Desde un punto de vista histológico, la fibrosis miocárdica puede ser de dos tipos: de reemplazo (cicatriz) o difusa. El primer tipo, hace referencia al tipo de fibrosis que se puede detectar macroscópicamente y que afecta a un porcentaje significativo de la masa ventricular en una zona: es la típica del infarto. La segunda hace referencia al aumento de

la matriz extracelular y por tanto la fibrosis aparece de forma difusa entre las células cardíacas y solo se detecta mediante el análisis microscópico detallado (9). Esta última puede ser reactiva o secundaria a un proceso infiltrativo, muchas veces sistémico, con afectación cardíaca (Figura 4)

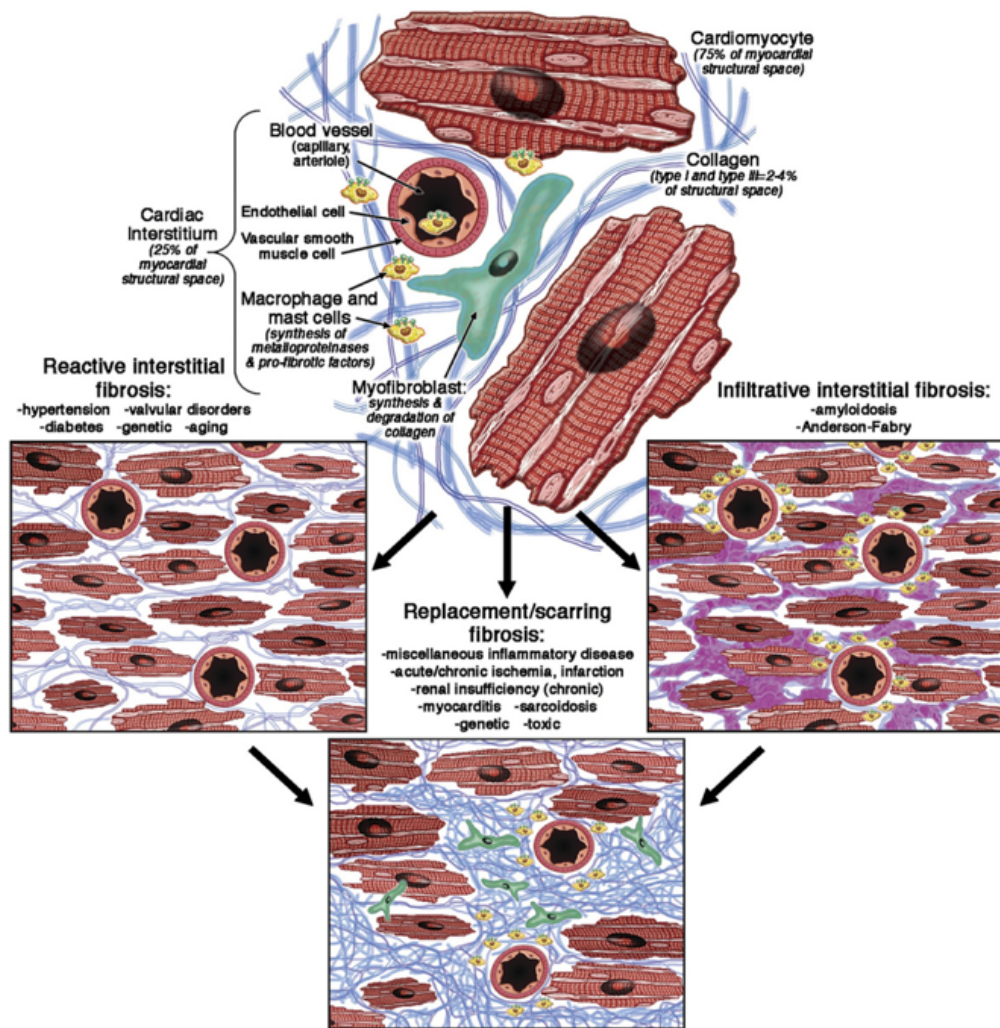


Figura 4. Esquema de los tipos de fibrosis miocárdica desde un punto de vista histológico. Tomado con permiso de Mewton y cols. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 57 (8): 891-903

Hasta hace poco la RMC solo era capaz de detectar la fibrosis de reemplazo gracias a la administración de contraste y la técnica de realce tardío. Este tipo de

secuencias están disponibles en todos los imanes y forman parte rutinaria de cualquier estudio de RMC. En los últimos años, también es posible la cuantificación de la fibrosis difusa, gracias a nuevas secuencias específicas (11,12), sin embargo su empleo en la rutina clínica no está tan establecido y son todavía muchos los centros en los que no se dispone de esta tecnología (Figura 5).

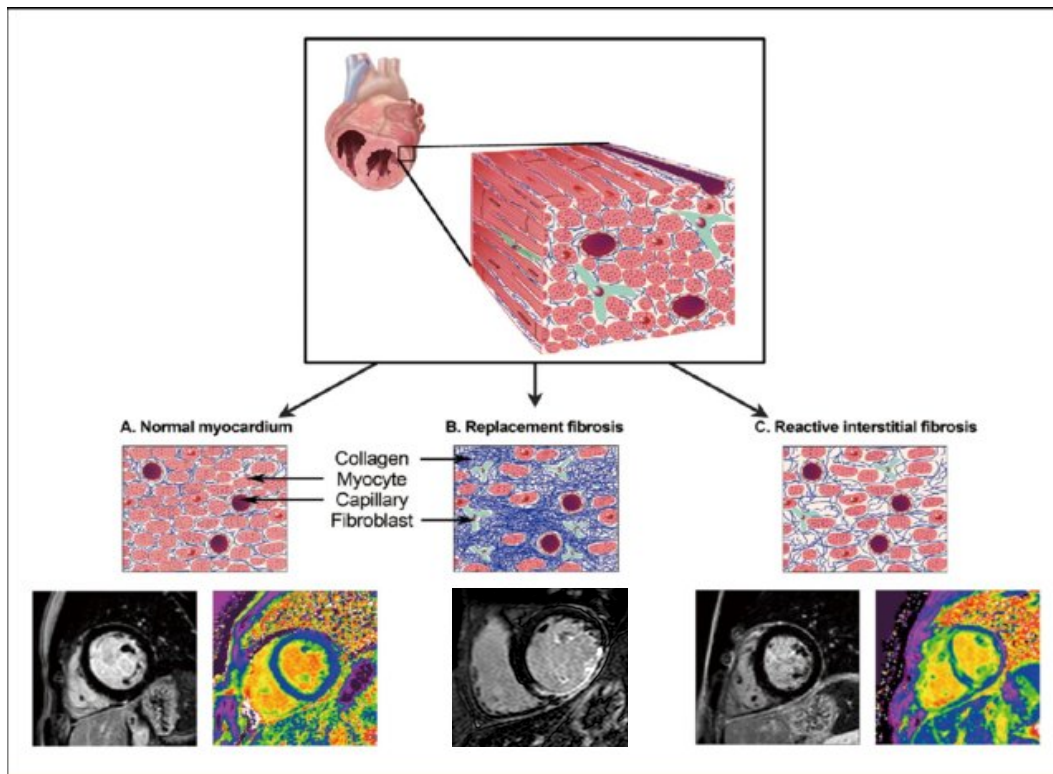


Figura 5. Esquema representativo de los distintos tipos de fibrosis y las imágenes por RMC para su visualización: la de la izquierda las imágenes “clásicas” de RTG que solo son capaces de detectar la fibrosis de reemplazo y a la derecha las imágenes paramétricas de las nuevas secuencias que calculando la constante de relajación del tejido miocárdico son capaces de detectar la fibrosis difusa. *Modificado de de Rathod y cols. Circ J 2016; 80:1300-1307*

Las secuencias de realce tardío tras la administración de gadolinio (RTG), fueron descritas hace más de 20 años. Se basan en las propiedades de los contrastes paramagnéticos a base de gadolinio, que modifican las propiedades de los tejidos cuando son estudiados mediante RMC y permiten detectar aquellas zonas donde la concentración de contraste es alta (13). Al ser un contraste extracelular, cuando se administra, queda

retenido en aquellas zonas con expansión del espacio extracelular (Figura 6) y cuando se adquieren las imágenes a los 10 minutos de su administración, es posible diferenciar aquellas zonas con contraste (enfermas) de las que no lo tienen (sanas).

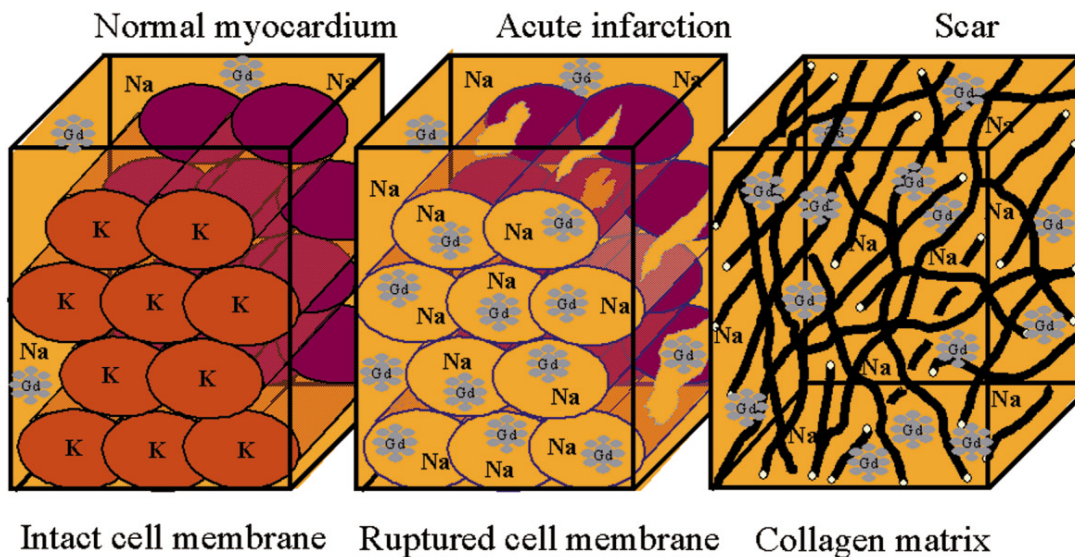


Figura 6. Esquema representativo del comportamiento del contraste paramagnético a base de gadolinio. En el miocardio sano (izquierda) el contraste pasa a través de los capilares al espacio extracelular y se lava rápidamente pues no hay expansión del espacio extracelular. En el daño miocárdico agudo (centro) como en el caso del infarto agudo de miocardio el edema y destrucción celular condicionan un aumento del espacio extracelular y el gadolinio permanece en el mismo durante mas tiempo con un lavado mas lento. En el daño miocárdico crónico (derecha) hay un aumento del tejido fibroso cicatricial que también condiciona un aumento del espacio extracelular y por tanto un lavado mas lento del contraste. *Tomado con permiso de Thomson L.E.J. y cols. J Magn Res Imaging 2004; 19: 771-788 (13)*

De esta forma, en las imágenes de realce tardío, las zonas con fibrosis se verán brillantes, con una señal alta, y las sanas oscuras, con baja señal (Figura 7).

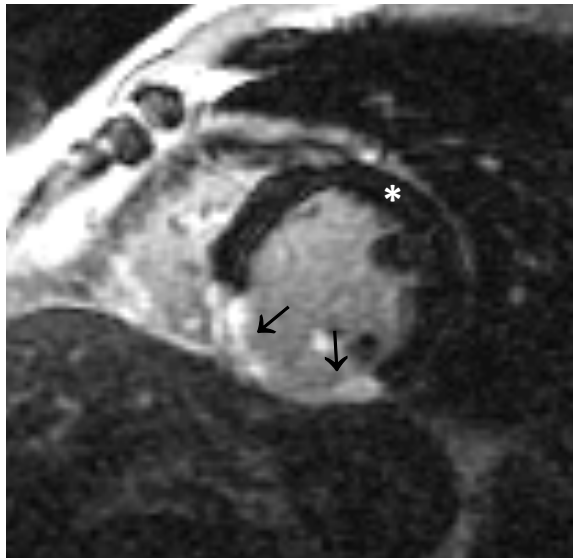


Figura 7. Imagen de RMC, eje corto. Secuencia de realce tardío de gadolinio en un paciente con infarto inferior. La zona necrótica se visualiza con una señal alta, brillante (flechas) mientras que el miocardio sano aparece con una señal mucho más baja y por tanto se visualiza negro (asterisco)

Desde el punto de vista clínico, la fibrosis miocárdica representa el estadio final de muchas cardiopatías, independientemente de su causa. La presencia de fibrosis de reemplazo detectada mediante secuencias de realce tardío en los estudios de RMC ha sido validada con histología y su presencia se ha detectado además de en pacientes con cardiopatía isquémica, en pacientes con miocardiopatía dilatada, miocardiopatías infiltrativas, miocardiopatía hipertrófica (MH) y miocarditis, entre otras entidades. En todas ellas la presencia de la misma se ha asociado a mayor gravedad de la enfermedad y peor pronóstico. La presencia de fibrosis miocárdica detectada mediante RTG se correlaciona con la presencia de un mayor espacio extracelular con un incremento en la matriz extracelular, mayor cantidad de colágeno y una disminución de los miocitos. Y si bien la presencia de fibrosis es común a muchas cardiopatías, el patrón de realce (focal o difuso) y la distribución del mismo en los distintos segmentos miocárdicos y en las

distintas capas del mismo (subepicárdico, mesocárdico o subendocárdico) es característico de cada una de las patologías (Figura 8). Aunque en muchos casos la presencia de fibrosis se detecta en pacientes con una cardiopatía establecida o con FEVI deprimida y alteraciones evidentes en la contractilidad global y segmentaria, puede aparecer en pacientes que muestran una estructura y función cardíaca aparentemente normal (9-13). Es por tanto que en muchos escenarios clínicos la presencia de fibrosis es un marcador precoz de daño miocárdico. En los pacientes con una cardiopatía establecida, la presencia de fibrosis tiene interés fundamentalmente pronóstico.

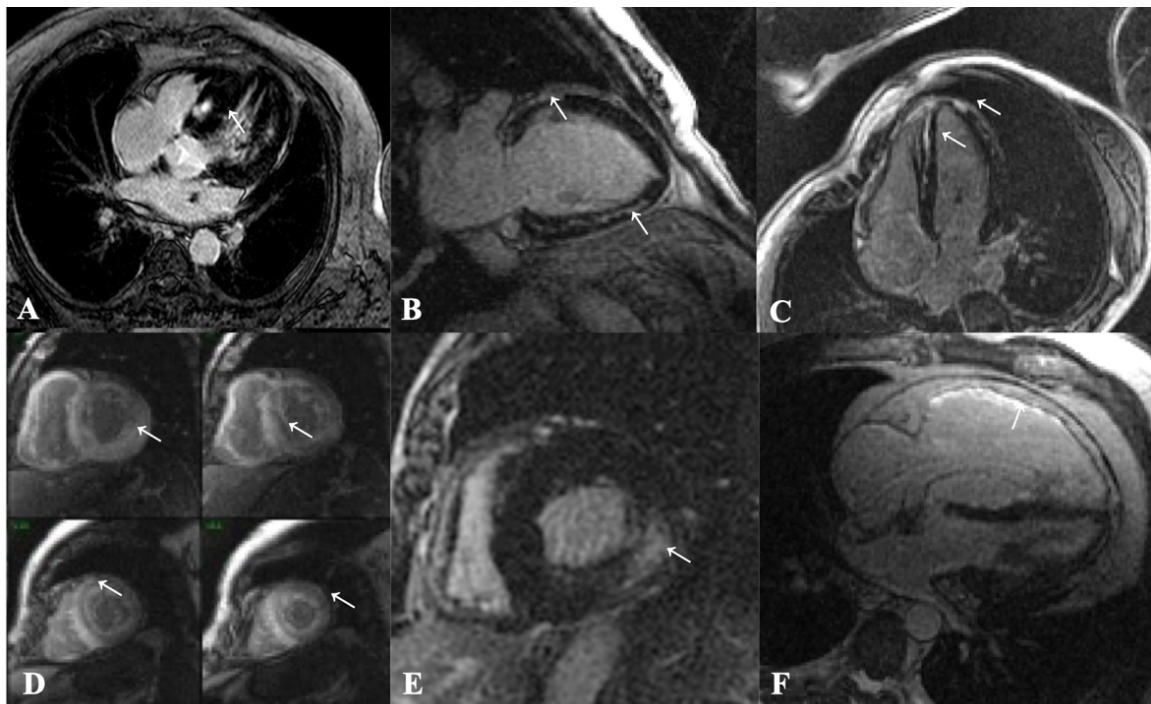


Figura 8. Ejemplos de patrones de RTG en distintas cardiopatías. La zona de fibrosis se visualiza brillante (flechas). A. Miocardiopatía hipertrofia con realce focal intramiocárdico. B. Miocardiopatía dilatada no isquémica con realce lineal intramiocárdico. C. Miocarditis aguda con realce intramiocárdico y subepicárdico lineal D. Amiloidosis cardíaca con realce subendocárdico global y supresión subóptima del miocardio. E. Enfermedad de Anderson-Fabry con el típico realce intramiocárdico focal en la cara inferolateral del VI. F. Cardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho con realce tardío transmural de toda la pared libre del ventrículo derecho.

3. Nuevos métodos de valoración de la función ventricular.

Deformación miocárdica

El estudio de la deformación miocárdica o “strain” se basa en el estudio de la posición de distintos puntos dentro del miocárdico a lo largo del ciclo cardiaco (14-15). Es un parámetro cuantitativo que refleja el porcentaje de cambio de longitud entre una posición de reposo (tele diástole) y una posición de estrés (tele sístole). Considerando L0 como la longitud inicial de la fibra en tele diástole y L1 la longitud final en telesístole, el strain miocárdico se puede definir de la siguiente manera:

$$S= L1-L0/L0$$

En el corazón y debido a la disposición de las fibras musculares, existe una deformación en el sentido longitudinal (strain longitudinal (SL)) , que tiene un valor negativo puesto que refleja el acortamiento de las fibras que se produce en sentido longitudinal, de base a ápex y que esta mediado por las fibras longitudinales subendocárdicas; una deformación circunferencial, también con un valor negativo que refleja el acortamiento de las fibras miocárdicas a lo largo del perímetro circunferencial del VI, y que esta en relación con las fibras localizadas en el mesocardio (strain circunferencial (SC)) y una deformación radial, en esta caso positiva pues refleja el incremento en la longitud de la fibras miocárdicas en sístole cuando se contraen hacia el interior de la cavidad (strain radial (SR)). Los tipos de deformación miocárdica aparecen esquematizados en la Figura 9 (16)

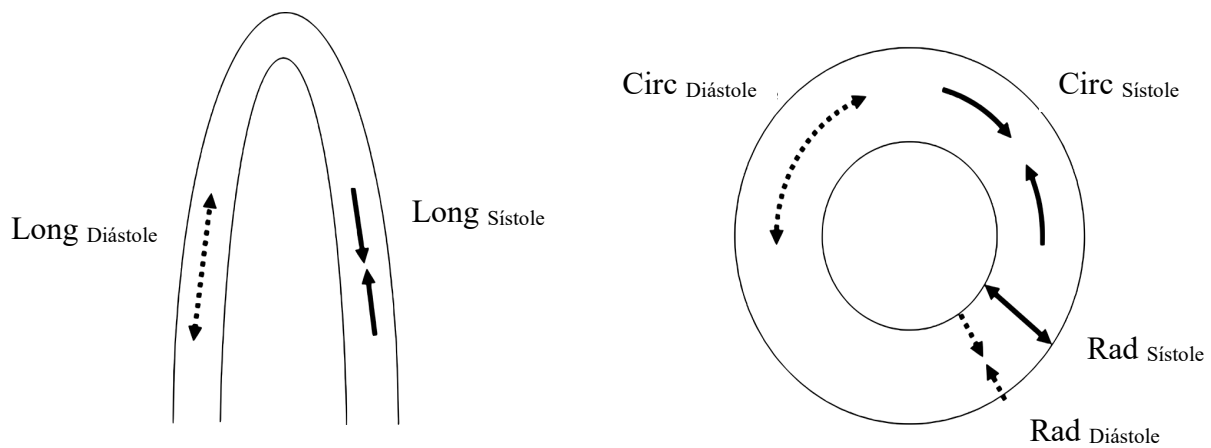


Figura 9. Representación esquemática de los distintos tipos de deformación miocárdica o "strain" que se pueden estudiar en los ejes largos (strain longitudinal) y en los ejes cortos (strain radial y circunferencial). *Adaptado con permiso de Almutairi y cols. Br J Radiol 2017; 90: 20170072(16)*

Pero no sólo el acortamiento de las fibras miocárdicas contribuye al normal funcionamiento del VI, sino que la geometría ventricular, la disposición de las fibras e incluso la matriz extracelular tienen su importancia para el mantenimiento de la FEVI dentro de límites normales. De esta forma, en el corazón sano, la disposición de las fibras es mucho más compleja que simplemente fibras longitudinales y circunferenciales, ya que además de estas, existen las llamadas fibras oblicuas o helicoidales que se disponen en las capas subepicárdicas y subendocárdicas y que al contraerse lo hacen en sentido opuesto contribuyendo al movimiento de giro cardíaco que condiciona una mayor eficiencia mecánica (2,8). Así, las fibras epicárdicas oblicuas se contraen en el mismo sentido en el que se acortan las fibras longitudinales y las subendocárdicas en sentido opuesto, contribuyendo de esta forma al engrosamiento radial sistólico subendocárdico (Figura 10)

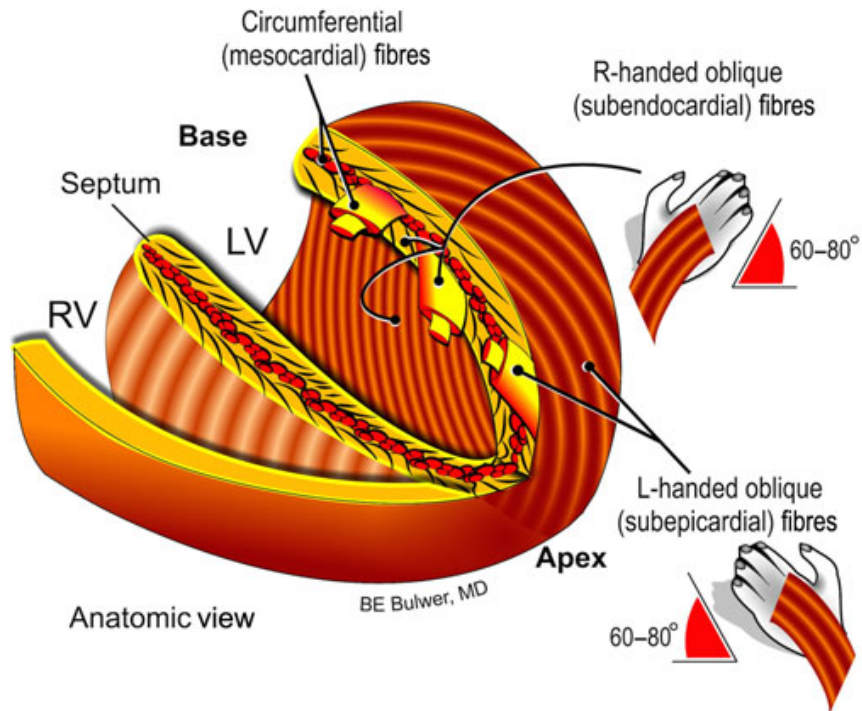


Figura 10. Representación grafica de la disposición de las fibras miocárdicas en el corazón sano y el ángulo que las fibras oblicuas tienen con respecto a las fibras circunferenciales y el sentido de la contracción de las mismas. *Modificada con permiso de Cikes y cols. European Heart Journal, 2016; 37: 1642-1650 (2)*

En cuanto a la matriz extracelular, lejos de ser un elemento pasivo y estático, es un elemento dinámico en el que hay un balance constante entre las metaloproteasas de la matriz y los inhibidores tisulares de las mismas. Se trata de una compleja red de fibras compuesta por proteínas, en la que los miocitos, leucocitos, fibroblastos y células vasculares están involucrados. Juega un papel en la distribución de las fuerzas mecánicas en el corazón y es esencial para mantener la función de bomba cardíaca. Durante la sístole la deformación de la matriz extracelular condiciona el acúmulo de energía mecánica que contribuye a la función diastólica con un efecto de succión (2,8)

La FEVI por tanto, refleja la función tanto de las fibras longitudinales como de las circunferenciales y la compleja interacción con las fibras oblicuas y matriz extracelular (Figura 11)(8).

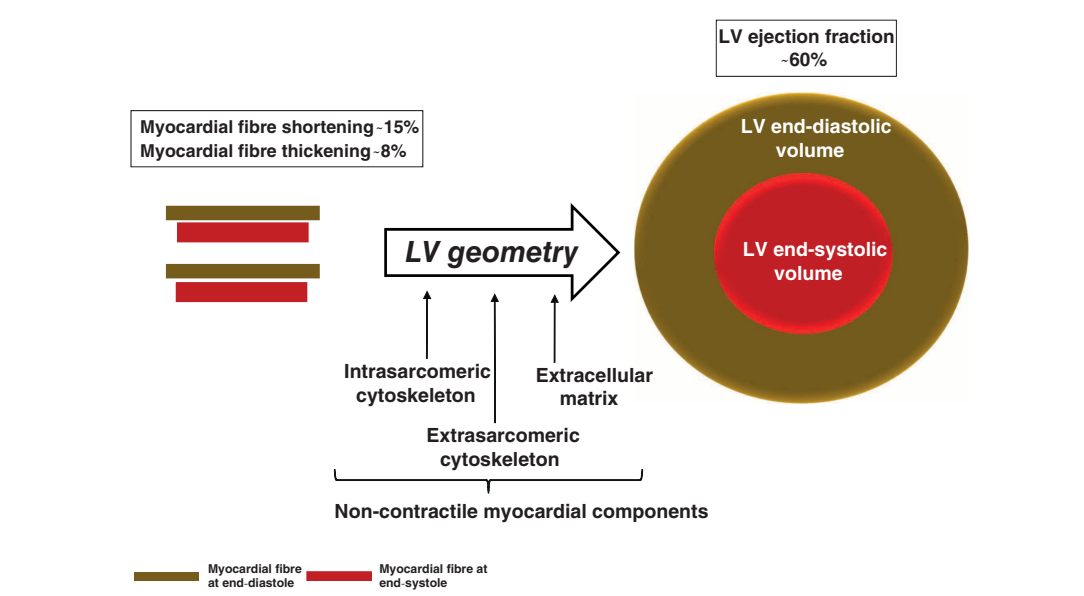


Figura 11. Representación grafica de los distintos componente que participan en la morfología, geometría y función cardíaca. Tomado con permiso de Triposkiadis F. y cols. *Europeant Journal of Heart Failure*, 2018; 20: 436-444 (8)

En muchas patologías se ha constatado que puede haber una alteración en la función longitudinal sin que se vea afectada la circunferencial y la FEVI al menos en estadios iniciales. De esta forma, el estudio de la función longitudinal, circunferencial y radial permitiría un conocimiento mas profundo de los cambios que se producen en el miocardio de forma temprana en distintos escenarios clínicos (Figura 12). Además, estos parámetros parecen ser no tan dependientes de la situación hemodinámica del paciente y por tanto reflejar mejor el estado real del miocardio (2)

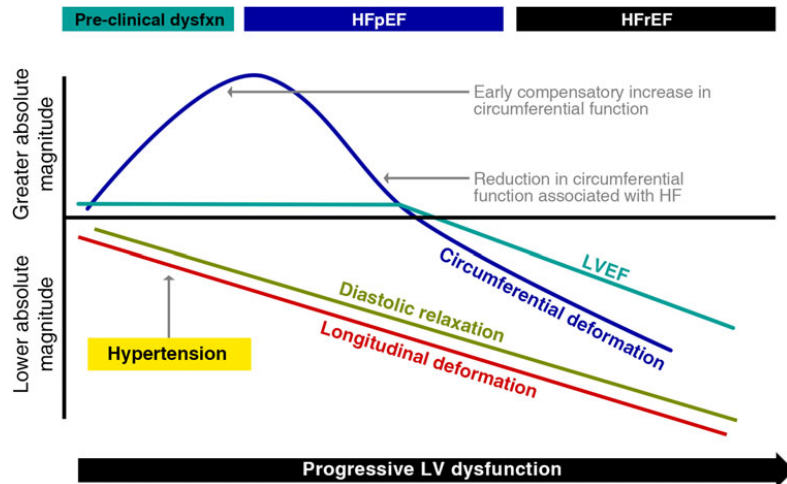


Figura 12. Representación gráfica de los cambios que se producen en los parámetros de deformación miocárdica y la FEVI en el curso de la enfermedad, en este caso insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF) y reducida (HFrEF). Como se puede observar el strain longitudinal comienza a disminuir muy precozmente, antes de que la FEVI se reduzca, mientras que le circunferencial lo hace mas tardiamnete. Tomado con permiso de Cikes y cols. *European Heart Journal*, 2016; 37: 1642-1650 (2).

Los primeros estudios de deformación miocárdica se hicieron en los años 80 con RMC. Mediante el empleo de secuencias de “tagging”, que incorporaban unas bandas de saturación a las secuencias de sangre blanca, y gracias al estudio del comportamiento de dichas bandas a lo largo del ciclo cardiaco se podía estudiar la deformación miocárdica. Sin embargo, este tipo de aproximación nunca pudo aplicarse a la práctica clínica, pues si bien se disponía de la secuencia, y los trabajos publicados apoyaban la exactitud de las medidas y su papel en distintas cardiopatías, no se disponían de herramientas de post-procesado y análisis para el cálculo de los distintos parámetros de deformación. Unido a ello, la dificultad en el análisis, así como el tiempo necesario para el mismo hacían imposible su implementación en la clínica.

Posteriormente, el desarrollo tecnológico en el campo de la ecocardiografía permitió analizar con técnicas de “speckle tracking” la deformación miocárdica para su uso en la práctica clínica. La técnica, es capaz de detectar los “speckle” miocárdicos

(moteado), únicos y que se generan con la aplicación de los ultrasonidos, y seguirlos a lo largo del ciclo cardiaco para detectar su cambio de posición y así calcular los parámetros de deformación miocárdica (15). Los softwares mas modernos permiten hacer una cuantificación automática de los valores de strain a partir de imágenes ecocardiográficas adquiridas en los distintos planos. En el caso de la deformación longitudinal, la más estudiada mediante ecocardiografía 2D, a partir de 3 imágenes en 4 cámaras, 2 cámaras y 3 cámaras, el software hace una segmentación automática de los bordes endocárdicos y epicárdicos calculando el valor de strain longitudinal. Se presentan los resultados con las imágenes segmentadas en los 3 planos a lo largo del ciclo cardiaco así como los valores del strain por segmentos, representados mediante el gráfico en ojo de buey o mediante curvas al largo de la sístole ventricular (Figura 13). El trazado es modificable por el operador en caso de que la segmentación no haya sido adecuada. Para el calculo del strain circunferencial y radial las imágenes deben adquirirse en el eje corto, habitualmente en el segmento medio a nivel de los músculos papilares donde se trazan los bordes endocárdico y epicárdicos y se calcula de forma automática los valores de ambos parámetros.

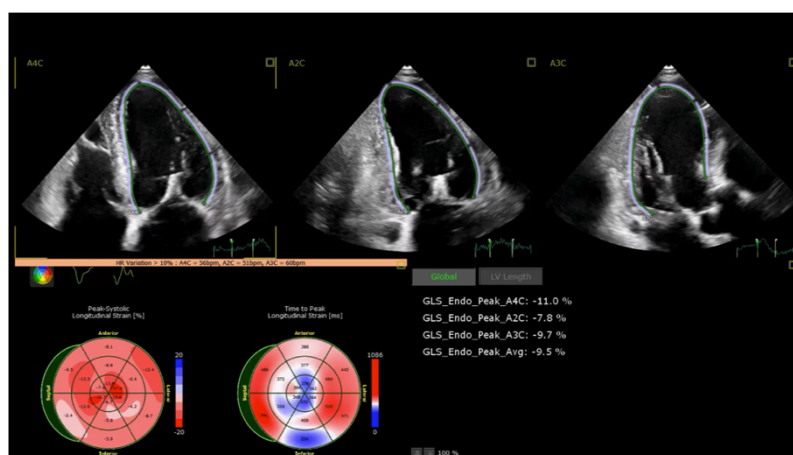


Figura 13. Cuantificación automática de la deformación miocárdica longitudinal. A partir de los planos 4, 2 y 3 cámaras, el software detecta y segmenta los bordes endocárdico y epicárdicos para calcular el valor del strain longitudinal global y por segmentos.

De esta forma, se ha podido estudiar el patrón de deformación miocárdica normal así como las alteraciones que se producen en las distintas cardiopatías. Su papel, no solo en el diagnóstico, sino también en el pronóstico y los cambios que se producen en respuesta al tratamiento, está cobrando cada vez más importancia (13-14). La limitación más importante de la técnica es que los valores de deformación obtenidos son diferentes en función del equipo de ultrasonidos donde se haga el estudio y por tanto la comparación entre sujetos o, lo que es más importante, en los estudios sucesivos de un mismo paciente está limitada si las exploraciones no se realizan en el mismo ecógrafo y empleando la misma herramienta de cuantificación. Además, el análisis de la deformación en ecocardiografía puede estar limitado por la calidad de la imagen, que depende de las características del paciente. Este último punto explica que la mayoría de los trabajos de deformación miocárdica por ecocardiografía se hayan centrado en el SL, puesto que la adquisición de las imágenes para el análisis no suele tener tantas limitaciones como las necesarias para analizar el SC o el SR. De esta forma, aunque son multitud los trabajos que han evaluado esta tecnología en diferentes cardiopatías, la aplicación clínica real y el valor añadido del empleo de estos parámetros en la toma de decisiones no ha sido suficientemente estudiado como para poder establecer unas recomendaciones universales al respecto.

4. Deformación miocárdica mediante RMC. Feature tracking

Recientemente, y con el empleo creciente de RMC para el estudio de las distintas cardiopatías, el desarrollo tecnológico en este campo ha ido hacia la creación de programas de análisis que cuantifiquen los parámetros de deformación miocárdica a partir de las imágenes de cine (sangre blanca) obtenidas de forma rutinaria en los estudios de RM cardíaca. Son los programas llamados de “feature tracking” (FT) o seguimiento de rasgos (16-18). El método de pos procesamiento se basa en la técnica de reconocimiento

óptico de forma que se identifican características, irregularidades o marcadores anatómicos únicos localizados en el borde endocárdico, que se siguen a lo largo del ciclo cardiaco (Figura 14). Mediante el empleo de algoritmos específicos, estos marcadores o rasgos se intentan identificar en las distintas fases para, a partir de su desplazamiento, calcular de forma automática el strain en los distintos planos: longitudinal, circunferencial y radial.

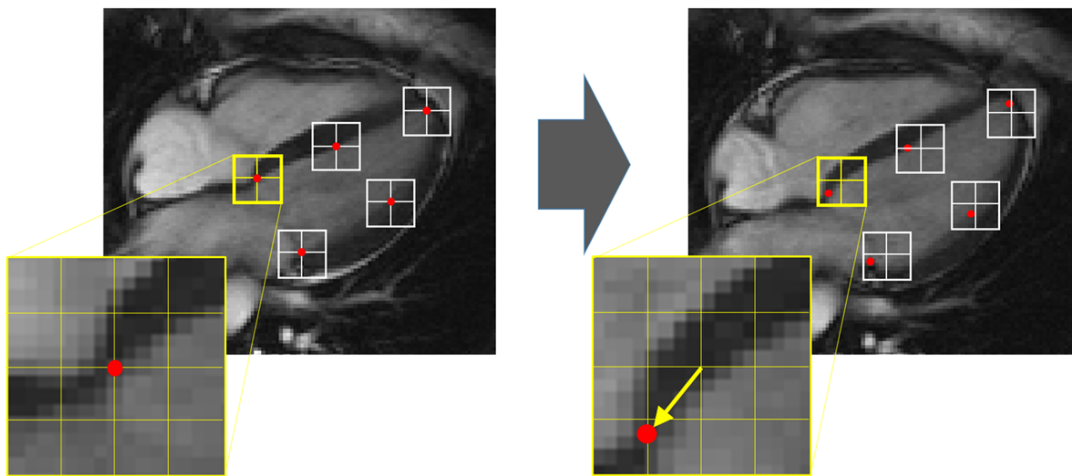


Figura 14. Esquema del principio básico del funcionamiento de la herramienta de Feature-Tracking. Tomado de Pedrizzetti y cols. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2016; 18: 51(17)

La gran ventaja de este tipo de herramientas reside en dos puntos: el primero es que no necesita una secuencia específica que prolongue la duración del estudio o que precise una actualización del equipo de resonancia. El análisis se hace a posteriori en las secuencias de cine que forman parte de cualquier estudio de RMC de la práctica clínica habitual; y el segundo es que la cuantificación automática es fácil de usar con un tiempo de análisis corto que posibilita su empleo rutinario en todos los pacientes. Esta técnica ha sido comparada con el “patrón oro” en el estudio de deformación miocárdica, que hoy en día sigue siendo la RMC mediante el empleo de secuencias de “tagging” y ha demostrado su exactitud diagnóstica. Su principal limitación es la resolución temporal. Aunque la

resolución temporal de los estudios de RMC y mas concretamente de las secuencias de sangre blanca ha mejorado mucho, es inferior a la de la ecocardiografía y debe tenerse en cuenta a la hora de emplear estas herramientas. Además, existen distintos softwares capaces de calcular los parámetros de deformación miocárdica y los datos apuntan a que los resultados son diferentes en función de la herramienta empleada. Por ello, los valores de normalidad, los valores patológicos y la comparación entre poblaciones o incluso en estudios sucesivos de un mismo paciente deben hacerse con cautela y teniendo en cuenta estas posibles diferencias en caso de que se emplee mas de un software.

Al igual que ocurre con los valores obtenidos a partir de ecocardiografía, los valores globales de deformación miocárdica son mas reproducibles que los regionales y son los mas utilizados en la mayoría de los trabajos (19). Además tanto la edad como el genero deben tenerse en cuenta para determinar la normalidad o anormalidad de estos parámetros. Hay varias series publicadas con los valores de normalidad de los parámetros de deformación más habitualmente usados que pueden servir de referencia para hablar de normalidad o anormalidad de los mismos (20)

Desde el punto de vista clínico, los escenarios en donde mas se ha estudiado la utilidad de esta herramienta ha sido la cardiopatía isquémica y las miocardiopatías de etiología no isquémica. En el primer grupo de pacientes la mayoría de las publicaciones se han centrado en el estudio de los parámetros de deformación como una herramienta útil en la detección de necrosis subendocárdicas no detectadas por el análisis de la contractilidad regional, su capacidad para predecir el remodelado adverso tras un síndrome coronaria agudo y por último, su papel para predecir eventos en esta población (21-24).

En el campo de las miocardiopatías no isquémicas, la mayoría de los estudios se han centrado en la miocardiopatía dilatada (25-28) y en MH (29-30). En el primer grupo,

parece que los parámetros de deformación miocárdica podrían tener un valor añadido en la estratificación pronóstica de estos pacientes, muchos de los cuales no presentan datos de fibrosis de reemplazo en las secuencias de realce tardío pero sin embargo tienen riesgo alto. En la MH, se ha visto que el strain global circunferencial disminuye de acuerdo con el grado de hipertrofia ventricular izquierda y fibrosis miocárdica. Otros escenarios donde también se ha evaluado esta herramienta son los pacientes con miocarditis (31), displasia arritmogénica (32) o miocardiopatías infiltrativas (33), donde los resultados son prometedores, aunque dado el bajo número de pacientes incluidos, se necesitan más estudios para corroborar estos resultados y poder aplicar esta tecnología en la práctica clínica. En las tablas 1 y 2 se recogen los principales estudios clínicos en los que se ha valorado la utilidad clínica del strain mediante RMC-FT para el estudio de las distintas cardiopatías o como determinante pronóstico.

Tabla 1. Estudios realizados con RMC-FT en distintas patologías				
Referencia	Patología	N	Parámetros	Conclusiones
Shen y cols. (32)	CAVD	60 CAVD/34 controles	SLG,SCG,SRG	Detección de afectación izquierda en pacientes con FEVI preservada Correlación con RTG
Bhatti y cols.(33)	Amiloidosis	43 (22 p con amiloidosis confirmada)	SLG, SCG, SRG	Descripción en pacientes con amiloidosis con HVI y sin HVI Diagnostico precoz de pacientes sin HVI
Tahir y cols.(34)	Atletas	78 atletas/28 controles	SLG,SCG,SRG	SRG reducido en las zonas con RTG (inferolateral basal)
Neisius y cols.(29)	MH vs Cardiopatía hipertensiva	224 (107 MH, 53 HTA, 64 controles)	SLG,SCG,SRG	SLG discrimina entre cardiopatía hipertensiva y MH. Similar a HVI y RTG
Vigneault y cols.(30)	MH	99 (23 controles, 34 MH sin expresión, 42 MH)	SCG	SCG identifica a los portadores de la mutación sin HVI
Gatti y cols.(31)	Miocarditis	30 miocarditis aguda/24 controles	SLG,SCG,SRG	Sin diferencias con respecto a controles en pacientes con miocarditis con FEVI normal
RMC-FT: resonancia magnética cardiaca-feature tracking; CAVD: cardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho; SLG: strain longitudinal global; SCG: strain circunferencial global; SRG: strain radial global; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; RTG: realce tardío de gadolinio; MH: miocardiopatía hipertrófica.				

Tabla 2. Principales estudios publicados sobre el papel pronóstico de los parámetros de deformación miocárdica evaluada mediante RMC-FT

Referencia	n	Patología	Parámetro	Evento evaluado	Seguimiento	Resultado
Romano y cols. (27)	1012	MCD(isq y no isquémica)	SLG	Mortalidad total	4,4 años	Mortalidad 13,1% Mortalidad total en ambos grupos, por encima de FERVI y RTG.
Buss y cols (25)	210	MCD	SLG, SCG, SRG	MACE	5,3 años	Eventos 12% Todos, predictores de evento SLG superior al resto -12,5 por encima de FEVI y RTG
Romano y cols.(26)	470	MCD isq y no isquémica	SLG	Mortalidad total	4,1 años	Mortalidad 19% SGL (> -8,2; > -12,4) predictor independiente
Hwang y cols.(35)	63	Estenosis aortica	SLG, SCG, SRG	Remodelado tras cirugía (masa VI)	28 meses	Todos predictores independientes de remodelado
Reindl y cols.(21)	451	SCACEST	SLG, SCG, SRG	MACE	24 meses	GLS predictor independiente del evento combinado, por encima de FEVI, tamaño IAM y presencia de OMV
Romano y cols (28)	1274	IC FEVI preservada	SLG	Mortalidad total	6,2 años	Mortalidad 9% SLG (> -20) predictor independiente del evento
Eitel y cols (22)	1235	SCACEST SCASEST	SLG, SCG, SRG	MACE	1 año	Eventos 7% Todos los strain predictores de evento GLS el mas potente por encima de

						FEVI y tamaño del IAM
Gavara y cols (23)	323	SCASEST	SLG, SCG, SRG	Muerte, re-IAM, IC	36 meses	Eventos 17% SLG predictor independiente del evento
Nucifora y cols.(24)	180	SCASEST	SCG	Muerte CV, muerte súbita abortada, IC	95 meses	Evento 22% SCG predictor independiente del evento
Stiermaier y cols. (36)	141	Takotsubo	SLG, SCG, SRG	Mortalidad	3,1 años	Mortalidad 13,4% Diferencias en strain con controles y SCASEST SLG (-14,75) pronostico
Yang y cols.(37)	364	Múltiples (RMC por indicación clínica)	SLG, SCG, SRG	Muerte CV, muerte súbita abortada, ingreso por IC	15 meses	MACE 9% SLG ventrículo derecho y SRG VI predictores independientes de MACE
RMC-FT: resonancia magnética cardíaca-Feature tracking; MCD: miocardiopatía dilatada; isq: isquémica; SLG: strain longitudinal global; GCS: strain circunferencial global; SRG: strain radial global; MACE: mortalidad cardiovascular, re-IAM, IC; IC: insuficiencia cardíaca; SCASEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST; IAM: infarto agudo de miocárdico; FEVI. Fracción de eyección del VI; VI: ventrículo izquierdo						

5. Deformación miocárdica por RMC-FT. Comparación con ecocardiografía

Aunque la RMC es una técnica de imagen ya consolidada en la mayoría de los centros hospitalarios, su disponibilidad sigue siendo menor que la de la ecocardiografía y de ahí ,que con el desarrollo de las herramientas de FT otros de los puntos de interés haya sido la comparación entre los valores de deformación miocárdica obtenidos mediante ecocardiografía con speckle tracking y RMC-FT. De esta forma son varios los trabajos que han evaluado las posibles diferencias entre ambas técnicas en términos de factibilidad en el análisis, correlación entre los valores obtenidos, grado de acuerdo y reproducibilidad. Respecto a la factibilidad , siempre es mayor para RMC-FT, puesto

que en todos los trabajos, un porcentaje no despreciable de pacientes tienen que ser excluidos del análisis ecocardiográfico por no conseguirse una calidad de imagen suficiente para realizar el análisis, especialmente cuando se emplea tecnología 3D (38-41). El parámetro analizado también influye en la factibilidad del análisis por ecocardiografía, siendo casi del 100% para el SL y menor para los SC y SR (38-41) En cuanto a la correlación en los valores obtenidos entre ambas técnicas, esta es muy buena en líneas generales para todos los tipos de strain; sin embargo los límites del grado de acuerdo no son tan buenos, pudiendo alcanzar el 12% (39) La mejor correlación y grado de acuerdo se obtiene siempre para el SL, siendo la peor la obtenida con el SR, probablemente porque desde el punto de vista del ecocardiograma la adquisición de los planos es más difícil y las herramientas de cuantificación no están tan perfeccionadas. Hay diferencias significativas en los valores de los parámetros de deformación miocárdica y que por tanto a pesar de la buena correlación, los valores no son intercambiables. Con la evidencia disponible hasta la fecha, no se puede establecer una conclusión clara con respecto al comportamiento de los valores de strain de una técnica con respecto a la otra; los resultados de los distintos estudios son muy variables y erráticos probablemente por el pequeño tamaño muestral y los diferentes equipos empleados en la adquisición y análisis (38-41). Es importante destacar que esta correlación y grado de acuerdo aumentaba cuando se excluían aquellos pacientes con mala calidad en las imágenes de ultrasonidos, lo que resalta la importancia de la calidad de imagen y del estudio en general en el análisis de la deformación miocárdica mediante ecocardiografía con técnica de speckle tracking. La reproducibilidad es mejor con RMC-FT que muestra una menor variabilidad inter observador (38-41)

6. Fibrosis y deformación miocárdica

A raíz de la implementación de la deformación miocárdica por ecocardiografía y las técnicas de RTG por RMC, el estudio de la posible correlación existente entre ambas ha sido objeto de muchas investigaciones. Por primera vez, la ecocardiografía era capaz de hacer una valoración un poco mas precisa de las propiedades del miocardio de forma temprana cuando los parámetros ecocardiográficos “tradicionales” eran normales. De esta forma se trataba de equiparar las alteraciones del strain que podían detectarse de forma precoz en distintas patologías cuando todavía la FEVI era normal y el paciente estaba asintomático con la presencia de fibrosis miocárdica evaluada mediante RMC. Los escenarios clínicos mas estudiados han sido la cardiopatía isquémica y mas concretamente el infarto de miocardio, la miocardiopatía hipertrófica , miocardiopatías inflamatorias como la miocarditis o la sarcoidosis (42,43), la miocardiopatía dilatada (44) y la estenosis aortica (45). En todos ellos, los parámetros de deformación miocárdica, sobretudo el SL han mostrado tener una buena correlación con la presencia de fibrosis de reemplazo evaluada mediante RTG. La mayoría de los estudios se han hecho con ecocardiografía 2D pero también hay algún trabajo que ha replicado estos resultados empleando ecocardiografía 3D (46)

Menos información disponemos de la relación entre la deformación miocárdica evaluada con RMC-FT y la fibrosis de reemplazo. Los trabajos disponibles publicados hasta la fecha apuntan, al igual que ocurría con la ecocardiografía, a que efectivamente hay una correlación entre la fibrosis y la deformación miocárdica, aunque son estudios pequeños, de centros únicos que necesitan confirmación en series mas largas (47-50)

A pesar de estos datos, la relación existente entre la presencia de fibrosis miocárdica y los parámetros de deformación miocárdica evaluados por ecocardiografía o por RMC-FT no está tan clara. De hecho los estudios en los que se ha empelado la

validación histológica de la fibrosis miocárdica aportan datos contradictorios. Almass y cols (51) mostraron la relación existente en el strain longitudinal evaluado por ecocardiografía y la fibrosis en paciente con MH sometidos a miectomia. En la misma línea, Camelli y cols confirmaron la relación existente entre la deformación miocárdica y la fibrosis en pacientes con miocardiopatía dilatada sometidos trasplante cardiaco (52), aunque estos datos no se ha confirmado en el estudio de Cuie y cols, también en pacientes trasplantados, en el que el volumen del espacio extracelular por RMC si que mostraba una buena correlación con el contenido de colágeno determinado en el análisis histológico, pero no así los parámetros de deformación miocárdica (53). Hay trabajos que muestran mayor prevalencia de fibrosis intersticial sobre la fibrosis de reemplazo y que postulan que es esta fibrosis, la que no se detecta con RTG es la que mas altera los parámetros de deformación y afecta al pronóstico de los pacientes. De hecho, además de la fibrosis, no se puede descartar otros mecanismos no suficientemente estudiados que condicionen la disfunción ventricular evaluada mediante RMC-FT (2,8)

Probablemente esta correlación entre fibrosis y deformación miocárdica no sea igual en todas las patologías ni en todos los pacientes y de ahí la controversia en los resultados. Al final, los parámetros de deformación están determinados no solo por las características de las fibras miocárdicas sino también por su disposición y por la matriz extracelular. De esta forma, el impacto que el incremento de la matriz extracelular pueda tener en los parámetros de deformación miocárdica puede ser variable entre sujetos y entre distintas patologías (8)

En la Figura 15 se recoge un esquema de la cronología de los cambios del strain, fibrosis miocárdica y FEVI a medida que avanza la enfermedad

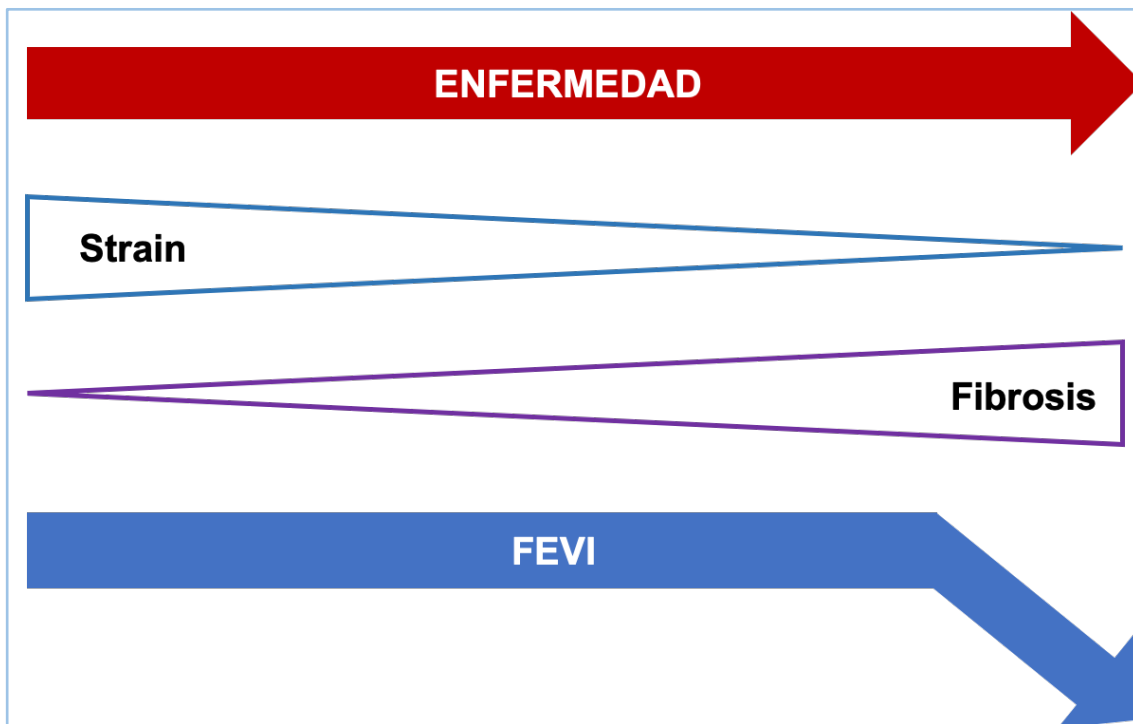


Figura 15. Esquema de la cronología de los cambios que se producen en el strain miocárdico, aparición de fibrosis y FEVI a medida que avanza la enfermedad. Se representa de forma esquemática que tanto el strain como la fibrosis difusa y de reemplazo en muchos casos, se alteran antes que la FEVI en la evolución de la enfermedad.

7. Importancia e impacto clínico del estudio de la fibrosis y deformación miocárdica

El estudio tanto de los parámetros de deformación como el de la presencia de fibrosis miocárdica es ya una parte fundamental del estudio de cualquier cardiopatía. Estas herramientas detectan precozmente los cambios adaptativos fisiológicos y patológicos que se producen en distintos escenarios clínicos y aportan importante información diagnóstica y pronóstica. Sin embargo, el papel que van a jugar en la toma de decisiones en cuanto a distintas formas de tratamiento o intervención, esta aun por determinar. Son necesarios estudios aleatorizado que demuestren que una determinada intervención precoz no solo es superior al manejo tradicional basado en parámetros como la FEVI, en términos de mortalidad, sino que además es seguro y coste efectivo (2,8,14)

De igual forma estos parámetros cobran importancia en el terreno de evaluación de la eficacia y seguridad de los tratamientos cardiológicos y de otras patologías. En el terreno de la eficacia, la normalidad de estos parámetros, el retraso en la aparición de alteraciones en los mismos o la mejoría en los casos en que ya estén alterados, constituye un marcador mas precoz y sensible de eficacia de un tratamiento que puede llegar a tener impacto clínico. En el terreno de la toxicidad cardiaca de tratamientos aprobados para otras enfermedades (procesos oncológicos por ejemplo) la deformación miocárdica y la fibrosis están cobrando cada vez mayor importancia. Permiten detectar precozmente daño miocárdico para poder instaurar, según los casos, un tratamiento cardioprotector y continuar con el tratamiento de la enfermedad de base o bien suspender el fármaco antes de que el daño miocárdico sea irreversible (54)

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

A. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

1. Las alteraciones en los parámetros de mecánica ventricular reflejan el daño miocárdico que se produce en distintas cardiopatías. Dichas alteraciones, comienzan precozmente en el curso de la enfermedad, típicamente antes de que se produzca un deterioro en la FEVI o alteraciones evidentes en la contractilidad global o segmentaria.
2. Los estudios realizados con ecocardiografía han mostrado su utilidad para la detección temprana de daño miocárdico y/o estratificación pronóstica en distintos tipos de cardiopatía.
3. El estudio de la deformación miocárdica por RMC con la técnica de Feature-Tracking es factible y los trabajos publicados hasta la fecha confirman su validez en términos de exactitud y reproducibilidad, pero su utilidad en el diagnóstico y especialmente en la estratificación pronóstica en distintos escenarios clínicos no ha sido suficientemente estudiada
4. Por tanto, el estudio de los parámetros de deformación miocárdica mediante RMC-FT podrían tener utilidad pronóstica en dos escenarios clínicos con fisiopatologías distintas: pacientes sometidos a una situación hemodinámica patológica como es la sobrecarga crónica de volumen como es la IAO y pacientes con enfermedad miocárdica de base genética como es la MH

B. OBJETIVO

Objetivo principal

1. Evaluar el papel pronóstico de los parámetros de mecánica ventricular mediante RMC-FT en dos escenarios clínicos: pacientes con IAO significativa y pacientes con MH , en ambos casos con FEVI normal.

Objetivo secundario

1. Evaluar la distribución de los parámetros de mecánica ventricular mediante RMC-FT en pacientes con IAO significativa y MH con FEVI normal
2. Evaluar la relación de los parámetros de mecánica ventricular mediante RMC-FT con la gravedad de la enfermedad en los mismo pacientes
3. Evaluar las posibles diferencias en los parámetros de mecánica ventricular mediante RMC-FT entre pacientes con IAO y MH y un grupo de pacientes control sin cardiopatía.
4. Evaluar la reproducibilidad de los parámetros de mecánica ventricular mediante RMC-FT

III . MATERIAL Y MÉTODOS

1. Población de estudio

Insuficiencia aórtica. De forma consecutiva, todos los pacientes con diagnóstico ecocardiográfico previo de IAO moderada-severa o severa con FEVI normal (FEVI > 50% por ecocardiografía) evaluados en la Clínica Valvular entre enero de 2014 y diciembre de 2016 fueron incluidos. La valoración ecocardiográfica de la gravedad de la IAO se realizó de acuerdo con las recomendaciones de las sociedades científicas empleando una combinación de parámetros cualitativos y semicuantitativos (55-58). Se excluyeron del estudio los pacientes con enfermedad coronaria (infarto agudo de miocardio previo o enfermedad coronaria conocida), pacientes con valvulopatías asociadas mayores que leves evaluadas mediante ecocardiografía, los menores de 18 años y mayores de 80 años y todos aquellos pacientes con contraindicaciones formales para la realización de una RMC (portadores de dispositivos, clips cerebrales, implantes cocleares o claustrofobia grave). En la Clínica Valvular, todos los pacientes con IAO significativa siguen un protocolo clínico que incluye la realización de un estudio de RMC. Solo aquellos pacientes con contraindicaciones para RMC, mayores de 80 años y/o con fragilidad manifiesta por edad u otras comorbilidades que hicieran poco probable la rentabilidad de la técnica así como su utilidad clínica fueron excluidos del presente estudio a criterio del medico responsable.

Miocardopatía Hipertrófica. De forma consecutiva, todos los pacientes con diagnóstico de certeza de MH sometidos a estudio de RMC fueron incluidos. Dicho diagnóstico se estableció ante la presencia de un espesor parietal mayor de 15 mm con ventrículo izquierdo no dilatado y en ausencia de enfermedades cardiacas o sistémicas que pudieran contribuir al mismo grado de hipertrofia ventricular (59). Todos los pacientes presentaban el fenotipo característico de la MH, con HVI asimétrica y aumento

del grosor miocárdico. Se excluyeron del estudio los pacientes con historia de actividad deportiva de alto nivel, diagnóstico conocido de amiloidosis o enfermedad de Anderson-Fabry y aquellos con contraindicaciones formales para la realización de RMC además de la presencia de insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min/1,73m².

Las características demográficas y clínicas de todos los pacientes incluyendo la edad, género, superficie corporal y factores de riesgo cardiovascular fueron recogidas para todos los pacientes.

El grupo control se seleccionó a partir de la de la base de datos de RMC incluyéndose un grupo sin antecedentes personales cardiológicos y con un estudio de RMC normal (60) (cavidades de tamaño normal, función biventricular normal, ausencia de valvulopatías y ausencia de defectos de perfusión y relace tardío).

El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el comité ético del hospital. Todo el estudio y los procedimientos del mismo se llevaron a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki (2000)

2. Protocolo de adquisición y análisis de RMC

Todos los sujetos fueron sometidos a un protocolo de exploración clínica de rutina para el cálculo de volúmenes, FE biventricular y masa en un escáner de 1,5 Tesla (Achieva , Philips Healthcare, Best , Países Bajos) dotado de un paquete de análisis cardiaco avanzado y tecnología multicanal. Los estudios se realizaron de acuerdo con las recomendaciones internacionales en cuanto a la adquisición y análisis de RMC (61-62). 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). En todos los

pacientes se realizó una secuencia de contraste de fase a través del plano en aorta ascendente y en el caso de los pacientes con IAO, una adquisición adicional 0,5 cm por encima del plano valvular aórtico, perpendicular a la dirección del flujo, para el cálculo del volumen (VR) y fracción regurgitante (FR) de la IAO. La adquisición se realizó en apnea y con sincronización electrocardiográfica retrospectiva con los siguientes parámetros: grosor de corte 8 mm, 30 fases, resolución temporal 25-55 ms, TR/TE 3,4-5/1,69-3 ms, tamaño del campo 320 x 258 mm. La ventana de velocidad se estableció en 2.00 m/s repitiéndose la adquisición con una velocidad mayor en caso de aliasing. En los pacientes con MH además se realizaron secuencias potenciadas en T2 para la valoración del edema y secuencias de RTG para la detección de fibrosis. Las imágenes potenciadas en T2 de sangre negra 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 meso-diástole con un retraso prepulso adaptado al paciente.

El análisis de las RMC se realizó en el caso de la IAO con el software ViewForum (Philips Healthcare, Best , Países Bajos Philips) a excepción de la deformación miocárdica que se hizo con un software específico CVI 42 ® (Circle, Calgary , Canadá). En el caso de los pacientes con MH la totalidad del análisis se realizó con el software CVI 42.

Los bordes endocárdicos del 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 el método de Simpson. La FEVI se calculó como $VTD - VTS / VTD$ (60). Todos los índices volumétricos se normalizaron a la superficie corporal.

El volumen anterógrado y retrogrado del flujo aórtico se calculó a partir de las imágenes de contraste de fase. Para ello, se define una región de interés en la raíz aortica que se propaga a todas las fases para calcular de forma automática el flujo anterógrado, retrogrado y FR de la IAO. La severidad de la IAO por RMC se estableció de acuerdo con la FR en los siguientes grupos: leve (I) $< 8\%$, moderada (II) $8-19\%$, moderada-severa (III) $20-29\%$ y severa (IV) $\geq 30\%$ (63)

Las imágenes de RTG se examinaron visualmente en dos planos ortogonales para determinar la presencia o no de fibrosis regional que aparecen como zonas brillantes dentro del miocardio sano que tiene baja señal y aparece negro en la imagen y descartar posibles artefactos. La cuantificación de la cantidad de RTG se hizo de forma semiautomática (Figura con una herramienta específica del software por el método de escala de grises, considerándose como RTG aquellas zonas con una intensidad de señal > 6 desviaciones estándar con respecto al miocardio sano (64-66).

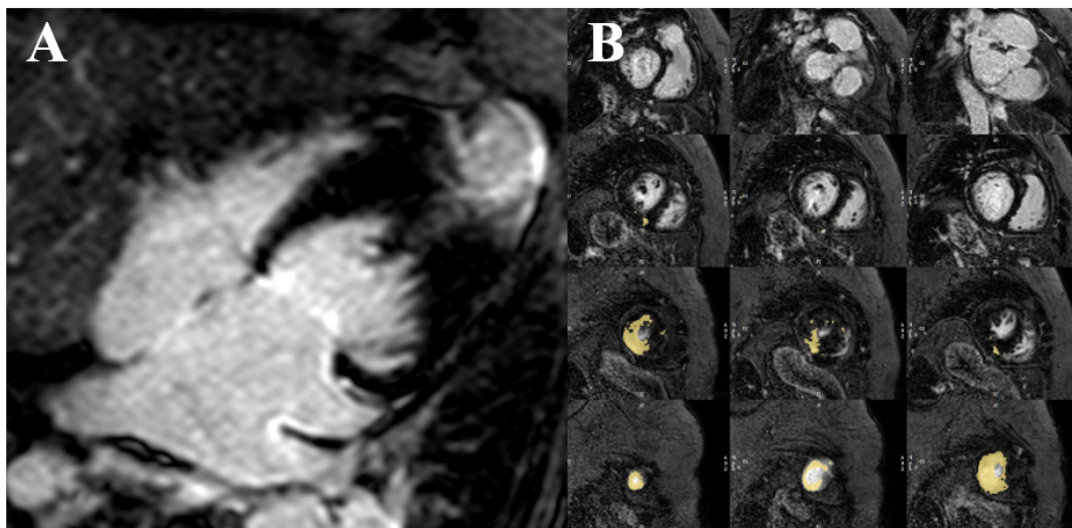


Figura 16 . Imágenes de realce tardío en 4 cámaras (A) y eje corto (B). La cuantificación de la extensión de realce tardío se calculo en las imágenes de eje corto con una programa específico considerándose realce aquellas áreas de miocardio con una intensidad de señal por encima de 6 desviaciones estándar con respecto al miocárdico sano.

El análisis de la deformación miocárdica se realizó a través del software CVI 42® (Circle, Calgary, Canadá). Inicialmente se trazan los bordes endocárdicos y epicárdicos del VI en tele diástole en las imágenes de cine SSFP en los ejes largos y eje corto. El software de forma automática detecta rasgos específicos de la imagen como heterogeneidades de la señal, patrones miocárdicos o estructuras anatómicas específicas a lo largo de todo el ciclo cardiaco (Figura 17).

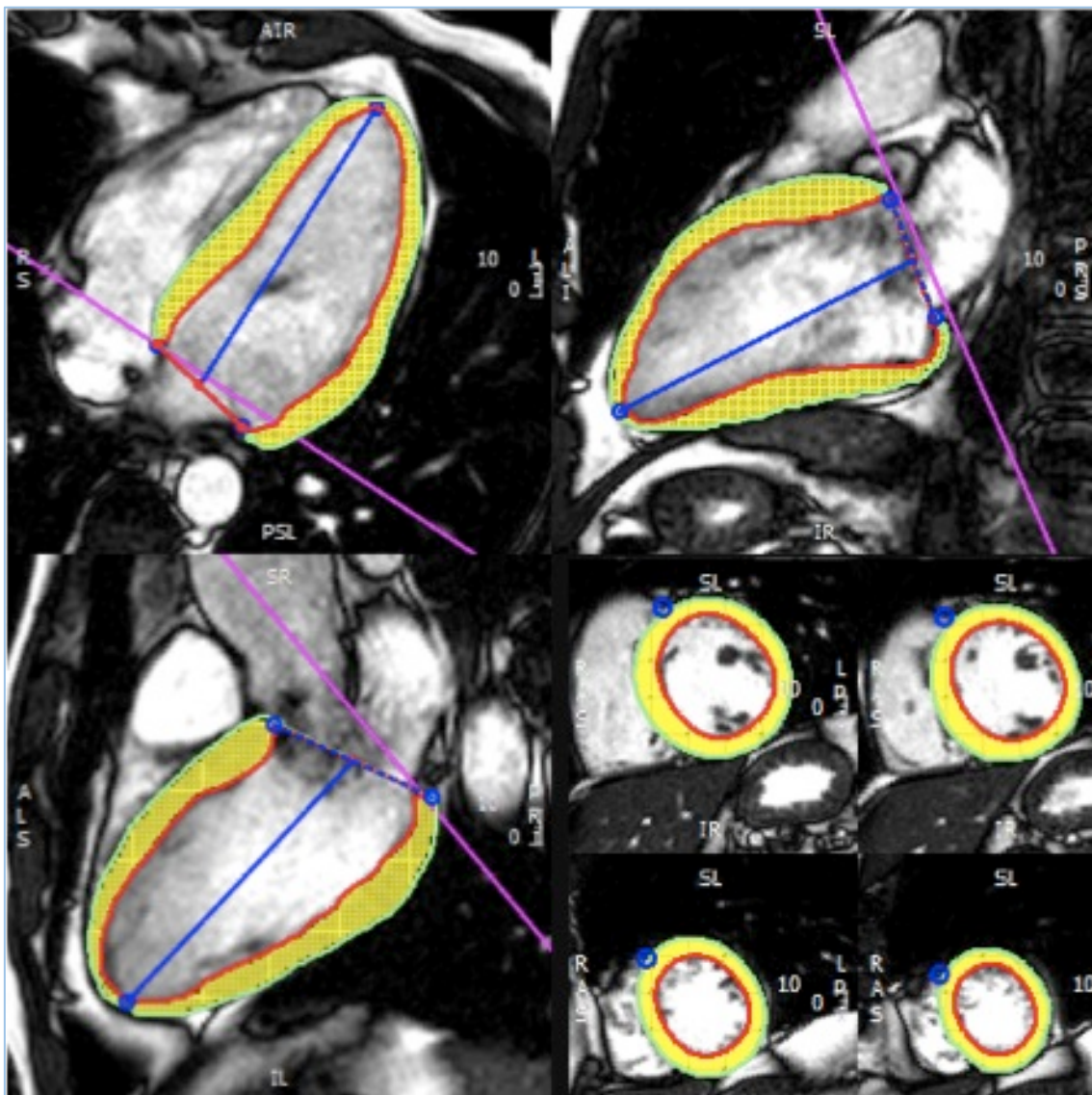


Figura 17. Imágenes de cine, precesión libre en estado de equilibrio (SSFP) en ejes largos y eje corto. Se han trazado los contornos endocárdico y epicárdicos y se ha señalado el anillo mitral, ápex y punto de inserción anterior del ventrículo derecho en eje corto

Los valores de deformación miocárdica se calculan a partir de las imágenes en las que se comprara la posición de esos rasgos previamente identificados entre ellos y en relación con los bordes trazados al inicio del análisis. Se define el punto de inserción anterior del ventrículo derecho en el eje corto para definir los segmentos de acuerdo con el modelo de 16 segmentos. La deformación se expresa como la media del strain pico global en la dirección de la medida.

De esta forma se obtienen los valores de SL, SC y SR (Figura 18). En el grupo de pacientes con MH, se consideraron valores de strain anormales aquellos que se encontraban por encima o por debajo de 2 desviaciones estándar de los valores obtenidos en la población control (Figura 19)

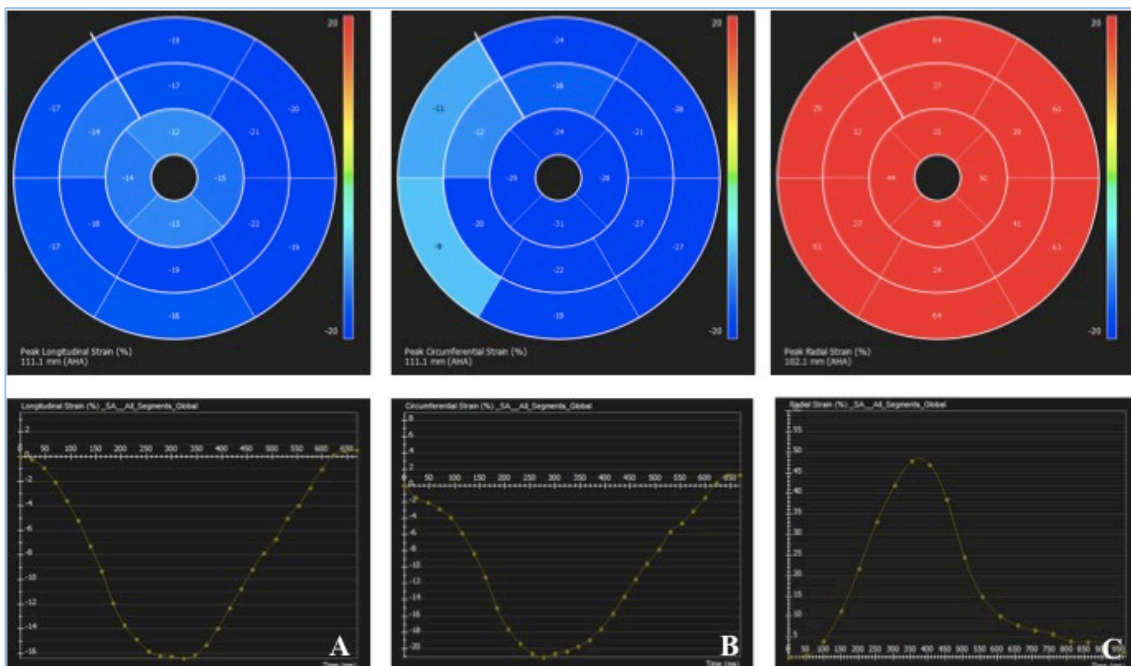


Figura 18. Se muestran los resultados del análisis mediante “Feature-tracking”. En la parte de arriba los valores por segmentos de los diferentes tipos de strain representados en el formato ojo de buey. Abajo, la gráfica de los valores globales de cada uno de los parámetros. De izquierda a derecha strain longitudinal, circunferencial y radial.

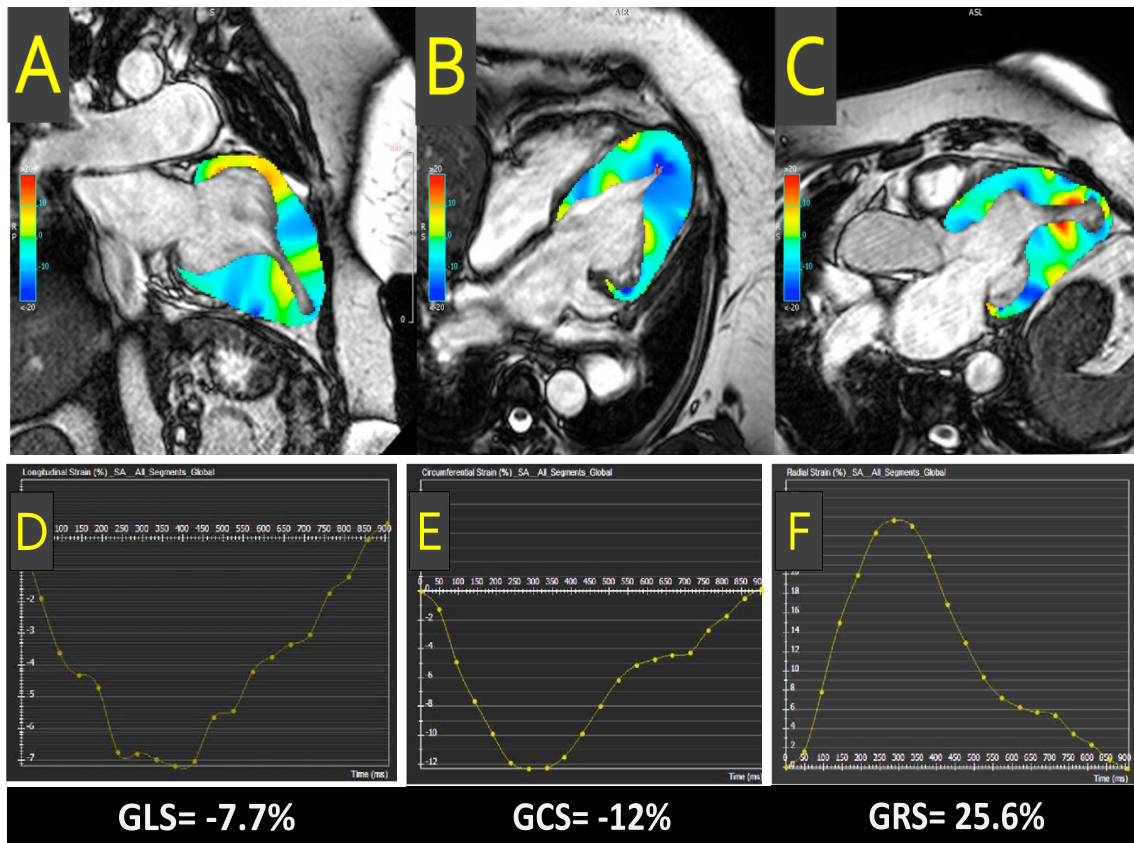


Figura 19. Caso representativo de miocardiopatía hipertrófica apical. Arriba los ejes largos secuencias de cine a partir de las cuales se han calculado los parámetros de deformación miocárdica. A: plano de 2 cámaras, B: plano de 4 cámaras y C: plano de 3 cámaras. Abajo las curvas representativas del strain longitudinal (GLS, D) circunferencial (GCS, E) y radial (GRS, F).

3. Seguimiento clínico

Los datos de seguimiento clínico se obtuvieron de la historia clínica informatizada del hospital (HCIS) así como de la historia clínica informatizada de la Comunidad de Madrid (HORUS) a través de la cual se accede a la información de otros hospitales de la comunidad y de atención primaria. En los pacientes con MH además se contacto telefónicamente con ellos para confirmar la presencia o no de eventos. Para los pacientes con IAO se definió un evento clínico combinado que incluía mortalidad total, mortalidad cardiovascular, cirugía valvular aórtica o ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca. En los pacientes con MH se definió un punto final primario que fue mortalidad total y

otro secundario que incluyó mortalidad cardiovascular, ingreso por insuficiencia cardíaca o arritmias ventriculares malignas.

4. Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan con porcentajes y las continuas con la media y la desviación estándar o mediana y rango intercuartílico. La distribución normal de las variables se evaluó mediante la prueba estadística de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de dos o más variables se empleó la prueba de t de Student para 2 variables o la prueba de Suma de rangos de Wilcoxon, análisis de la varianza (ANOVA) de un factor o la prueba de Chi cuadrado. El coeficiente de correlación de Pearson se empleó para valorar la correlación entre las variables con distribución normal. El estudio de posibles asociaciones con el evento combinado se realizó con el modelo de regresión multivariada de Cox. Para determinar las variables a incluir en el modelo final, se empleó el modelo de eliminación regresiva y se consideró el nivel de significación para su inclusión o exclusión de 0,05 y mayor de 0,10 respectivamente.

La tasa de supervivencia libre de eventos de acuerdo con los valores de strain se evaluó con el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y las curvas de supervivencia se compararon con la prueba de log-Rank.

Para definir los valores de corte de los parámetros de deformación miocárdica se realizó un análisis de curvas ROC (“Receiver-operator characteristic”)

La reproducibilidad inter e intraobservador y el grado de acuerdo en el procesamiento de los parámetros de deformación miocárdica del VI se analizó en 14 casos de IAO, 15 controles y 15 pacientes con MH seleccionados al azar empleando el coeficiente de variación, coeficiente de correlación intraclase y análisis de Bland Altman según el caso.

Todas las pruebas estadísticas fueron de 2 colas y con valor de significación de P de menos de 0,05. En análisis estadístico se realizó con el software Stata, versión 14.2 (Stata Corporation, College Station, Texas).

IV. RESULTADOS

1. Insuficiencia aortica

Los datos demográficos y las características de la población de estudio se recogen en la tabla 3.

Tabla 3. Datos demográficos y características clínicas de la población de estudio: pacientes con IAO y grupo control.			
Variable	Controles (n=54)	IAO (n=55)	p
Edad, años	54±14,3	60 ±16,9	0,11
Varón, n (%)	38 (55,9)	44 (80)	<0,01
Superficie corporal	1,8± 0,1	1,8 ± 0,1	0,19
Diabetes Mellitus tipo II, n (%)	3 (4,4)	4 (7,3)	0,41
Hipertensión arterial, n (%)	21 (30,9)	32 (58,2)	0,04
Hipercolesterolemia, n (%)	15 (22,1)	19(34,5)	0,47
Fumador, n (%)	6(8,8)	7 (12,7)	0,56
TFG, ml/min	81,0 ± 19,9	81,9 ± 22,8	0,82
BNP,	NA	64,7 ± 71,9	
Fibrilación auricular	0 (0)	2 (3,6)	0,15
IAO: insuficiencia aortica, TFG: tasa de filtrado glomerular, BNP: péptido atrial natriurético (“brain natriuretic peptide”).			

Se encontraron diferencias significativas en algunos de los parámetros convencionales de RMC entre el grupo control y los pacientes con IAO: índice del volumen tele diastólico (IVTD), índice del volumen tele sistólico (IVTS), índice de la masa ventricular izquierda (IMVI) y la FEVI. También se encontraron diferencias significativas en el SLG y el SCG, no así en el SRG como se recoge en la tabla 4

Tabla 4. Parámetros morfológicos, funcionales y de deformación miocárdica mediante RMC en pacientes con IAO significativa y grupo control.			
Variable	CONTROLES (n=54)	IAO (n=55)	p
Índice VTD VI, ml/m2	72,5 ± 13,4	99,0 ± 29,0	<0,001
Índice VTSVI, ml/m2	28,4 ± 8,3	42,0 ± 16,4	<0,001
FEVI %	61,5 ± 5,9	58,4 ± 7,0	0,017
Índice VTD VD, ml/m2	66,7 ± 15,8	65,7 ± 13,7	0,73
Índice VTS VD, ml/m2	24,5 ± 8,9	24,4 ± 8,6	0,94
FEVD %	64,6 ± 6,9	63,7 ± 8,0	0,51
Índice de masa VI (g/m ²)	49,7 ± 12,2	72,8 ± 20,2	<0,001
Índice del volumen AI, ml/m2	47,6 ± 15,6	51,0 ± 21,8	0,41
Parámetros de deformación miocárdica del VI			
SLG, %	-19,1 ± 2,9	-16,5 ± 3,2	<0,001
SCG, %	-19,5 ± 2,6	-18,2 ± 3,2	0,02
SRG, %	38,5 ± 9,2	36,7 ± 9,5	0,31
IAO: insuficiencia aortica, VI: ventrículo izquierdo, VTD: volumen tele diastólico, VTS: volumen tele sistólico, FEVI: fracción de eyección del VI, VD: ventrículo derecho, FEVD: fracción de eyección del VD, AI: aurícula izquierda, SLG: strain longitudinal global, SCG: strain circunferencial global, SRG: strain radial global			

En la tabla 5 se recoge la distribución de la gravedad de al IAO de acuerdo con la FR.

Tabla 5 . Gravedad de la insuficiencia aórtica de acuerdo con los valores de fracción regurgitante. I- leve, II- moderada, III- moderada-severa IV- severa.				
Variable	I (FR < 8%) (n=2),	II (FR 8-19%) (n= 18)	III (FR 20- 29%) (n= 16)	IV (FR ≥30%) (n=19)
VR, ml	5,1 ± 1,3	13,6 ± 5,6	22,7 ± 7,1	45,8 ± 21,2
FR, %	5,8 ± 3,0	14,3 ± 2,9	23,8 ± 2,5	41,2 ± 10,6
VR: volumen regurgitante, FR: fracción regurgitante.				

Para evaluar posibles diferencias entre los parámetros convencionales y de deformación miocárdica por RMC entre los grupos, los grados leves y leve-moderados (I y II) se agruparon en un único grupo (I-II). En la tabla 6 se puede ver la distribución y diferencias en los parámetros de RMC entre los 3 grupos.

Tabla 6 . Parámetros morfológicos, funcionales y de deformación miocárdica mediante RMC en pacientes con distintos grados de IAO

Variable	I-II (FR < 19%) (n=20),	III (FR 19-29%) (n= 16)	IV(FR ≥ 30) (n= 19)	p
Índice VTD VI, ml/m2	88,6 ± 19	94,6 ± 20	113,7 ± 38	0,01
Índice VTS VI, ml/m2	35,2 ± 10	40,4 ± 11	50,5 ± 21	0,01
FEVI %	61,7 ± 8	56,6 ± 6	56,6± 5	0,09
Índice VTD VD, ml/m2	71,7 ± 12	60,9 ± 15	63,6 ± 13	0,02
Índice VTS VD, ml/m2	25,9 ± 9	22,6 ± 8	24,4 ± 8	0,41
FEVD %	64,5 ± 9	64,5 ± 7	62,3± 8	0,56
Índice de masa VI (g/m ²)	65 ± 18	70 ± 12	83,9 ± 24	0,007
Índice del volumen AI, ml/m2	39 ± 11	54 ± 19	61,2 ± 27	0,006
Feature Tracking VI				
SLG, %	-18,3 ± 3,1	-16,2 ± 1,6	-15 ± 3,5	0,02
SCG, %	-19,2 ± 3,2	-17,75 ± 2,8	-17,7 ± 3,3	0,22
SRG, %	39,8 ± 10,4	36,2 ± 8,1	34,1 ± 9,3	0,46
IAO: insuficiencia aortica, FR: fracción regurgitante, VI: ventrículo izquierdo, VTD: volumen tele diastólico, VTS: volumen tele sistólico, FEVI: fracción de eyección del VI, VD: ventrículo derecho, FEVD: fracción de eyección del VD, AI: aurícula izquierda, SLG: strain longitudinal global, SCG: strain circunferencial global , SRG: strain radial global				

De igual forma la figura 20 muestra los valores medios de los distintos parámetros de deformación miocárdica de acuerdo con la gravedad de la IAO.

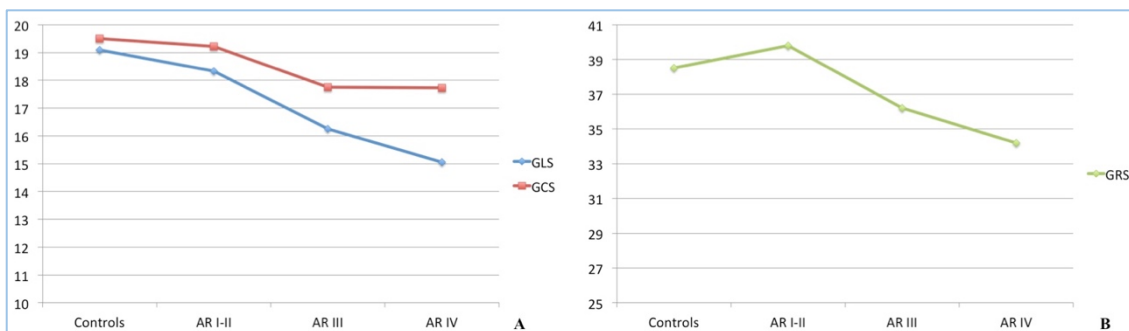


Figura 20. Valores medios del strain longitudinal, circunferencial y radia en el grupo control y en los distintos grados de insuficiencia aortica. GLS: strain longitudinal global, GCS: strain circunferencial global; GRS: strain global radial; AR: insuficiencia aortica

Durante el seguimiento (mediana de 22,2 meses, rango intercuartilico 25-75 de 17,9-29,5) 16 pacientes presentaron el evento combinado. 14 pacientes (93%) fueron sometidos a cirugía de recambio valvular aórtico: 8 pacientes (57%) por desarrollo de síntomas, 4 pacientes (28%) por descenso en la FEVI y 2 pacientes (14%) por dilatación aórtica cumpliendo criterio quirúrgico. 1 paciente (6%) falleció en el postoperatorio de una cirugía ortopédica y otro paciente ingresó por insuficiencia cardiaca. La tabla 7 muestra las diferencias en los parámetros de RMC entre los pacientes con y sin eventos. Ningún paciente en el grupo de IA0 I-II sufrió un evento, mientras que el 37% de los pacientes del grupo III y el 56% de los pacientes del grupo IV presentaron algún evento.

Tabla 7. Diferencias en los parámetros de resonancia magnética cardiaca entre los pacientes con y sin evento

Variable	Evento (n=16)	No evento (n=36)	p
Edad, años	63 ± 15	56 ± 17	0,16
Varón	13 (81%)	29 (80%)	0,95
TFG, ml/min	82 ± 24	81,7 ± 24	0,84
Índice VTD VI, ml/m2	106,3 ± 24	93,4 ± 18	0,03
Índice VTS VI, ml/m2	48,7 ± 14	37,4 ± 10	0,003
FEVI %	55 ± 5	60,4 ± 7	0,004
Índice de masa VI (g/m ²)	76,3 ± 20	70,4 ± 20	0,19
Índice del volumen AI, ml/m2	64,9 ± 26,	45 ± 15	0,007
IAO VR, ml	32,5 ± 13	23 ± 15	0,01
IAO FR, %	31,6 ± 7	23 ± 13	0,002
SLG, %	-15,0 ± 2,4	-17,4 ± 2,9	0,004
SCG, %	-15,7 ± 2,7	-19,7 ± 2,4	< 0,001
SRG, %	29,4 ± 7,1	41 ± 8,3	< 0,001

TFG: tasa de filtrado glomerular, LV: ventrículo izquierdo, EDV: volumen tele diastólico, ESV: volumen tele sistólico, LA: aurícula izquierda, IAO: insuficiencia aortica, VR: volumen regurgitante, FR: fracción regurgitante, SLG: strain longitudinal global, SCG: strain circunferencial global, SRG: strain radial global.

En la tabla 8 se muestra el análisis de curvas ROC (“Receiver-operator characteristic”) para establecer los puntos de corte óptimos de los parámetros de deformación miocárdica: SLG, SCG y SCG.

Tabla 8 . Análisis de curvas ROC (“Receiver-operator characteristic”)					
Variable	ABC	IC (95%)	Punto corte	S (%)	E^s(%)
SLG, %	0,75	0,61 – 0,86	-16	68,8	70,6
SCG, %	0,87	0,75 – 0,95	-17	81,3	88,2
SRG, %	0,86	0,73 – 0,94	32	81,3	91,2

ABC: área bajo la curva, IC: intervalo de confianza, S: sensibilidad, E: especificidad, SLG: strain longitudinal global, SCG: strain circunferencial global, SRG: strain radial global.

La prevalencia de afectación de la mecánica ventricular usando estos puntos de corte y de acuerdo con la severidad de la IAO se presenta en la tabla 9.

Tabla 9. Prevalencia de afectación de los parámetros de deformación miocárdica en función de la gravedad de la insuficiencia aórtica (IAO).					
Variable	IAO todos (n= 53)	IAO I (n=2)	IAO II (n=16)	IAO III (n=16)	IAO IV (n=19)
SLG \geq - 16, %	43%	50%	25%	50%	53%
SCG \geq - 17, %	37%	0%	31%	37%	47%
SRG $<$ 32, %	32%	0%	18%	31%	47%

SLG: strain longitudinal global; SCG: strain circunferencial global; SRG: strain radial global

La distribución de los eventos de acuerdo con la presencia de strain normal o anormal en los distintos grupos de IAO y en los grupos de IAO III o IV se resume en las tablas 10 y 11

Tabla 10. Incidencia del evento final combinado en función del strain normal o anormal en pacientes con insuficiencia aortica grados III y IV.			
	<u>SLG \geq -16</u>	<u>SCG \geq -17</u>	<u>SRG $<$ 32</u>
Evento	65 %	93 %	92 %
No evento	35 %	7 %	8 %
	<u>SLG $<$ -16</u>	<u>SCG $<$ -17</u>	<u>SRG \geq 32</u>
Evento	29 %	15 %	19 %
No evento	71 %	85 %	81 %

SLG: strain longitudinal global; SCG: strain circunferencial global; SRG: strain radial global

Tabla 11 . Incidencia del evento combinado en función de la presencia de strain normal o anormal en pacientes con insuficiencia aortica

	<u>SLG ≥ -16</u>	<u>SCG ≥ -17</u>	<u>SRG < 32</u>
Evento	52 %	76 %	80 %
No evento	48 %	24 %	20 %
	<u>SLG < -16</u>	<u>SCG < -17</u>	<u>SRG ≥ 32</u>
Evento	17 %	9 %	9 %
No evento	83 %	91 %	91 %
SLG: strain longitudinal global; SCG: strain circunferencial global; SRG: strain radial global			

En el análisis univariado la FEVI, el índice del volumen de la AI, el SCG y el SRG fueron predictores del evento combinado (Tabla 12). Considerando los valores de los parámetros de strain por encima o por debajo del punto de corte establecido, los 3, fueron predictores de eventos

Tabla 12. Determinantes del evento combinado. Análisis univariado.			
Variable	HR	IC (95%)	p
Índice VTDVI, ml/m2	0,99	0,95 – 1,03	0,571
Índice VTSVI, ml/m2	1,00	0,95 – 1,06	0,904
FEVI %	0,88	0,79 – 0,98	0,017
Índice de masa VI (g/m ²)	1,01	0,98 – 1,03	0,586
Índice del volumen AI, ml/m2	1,02	1,00 – 1,04	0,018
IAO VR, ml	1,02	0,99 – 1,05	0,167
IAO FR, %	1,01	0,99 – 1,02	0,16
SLG, %	1,12	0,98 – 1,29	0,086
SCG, %	1,34	1,14 – 1,57	< 0,001
SRG, %	0,88	0,82 – 0,95	0,001
SLG \geq -16	3,11	1,07 – 9,04	0,037
SCG \geq -17	7,75	2,18 – 27,6	0,002
SRG < 32	6,92	2,19 – 21,8	0,001

HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, VTDVI: volumen tele diastólico ventrículo izquierdo, VTSVI: volumen tele sistólico ventrículo izquierdo, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, AI: aurícula izquierda, IAO: insuficiencia aortica, VR: volumen regurgitante, FR: fracción regurgitante, SLG: strain longitudinal global, SCG: strain circunferencial global, SRG: strain, radial global.

En los diferentes modelos del análisis multivariado con los parámetros de deformación miocárdica SLG,SCG y SRG ajustados por la FEVI, índice del VTDVI, índice del volumen de AI y FR de la IAO, el SCG y el SRG se mantuvieron como predictores del evento clínico combinado (Tabla 13)

Tabla 13. Determinantes del evento combinado. Análisis multivariado			
Modelo 1: SLG, %			
Variable	HR	IC (95%)	p
Índice VTDVI, ml/m ²	0,97	0,95 – 1,00	0,032
FEVI %	0,90	0,80 – 1,01	0,079
Índice del volumen AI, ml/m ²	1,01	0,99 – 1,04	0,266
Fracción regurgitante IAO, %	1,03	0,98 – 1,09	0,248
GLS, %	1,11	0,91 – 1,34	0,308
GLS \geq 16	2,29	0,74 – 7,13	0,153
Modelo 2: SCG, %			
Variable	HR*	IC[†] (95%)	p
Índice VTDVI, ml/m ²	0,98	0,95 – 1,00	0,049
FEVI%	0,94	0,82 – 1,08	0,369
Índice del volumen AI, ml/m ²	1,01	0,98 – 1,03	0,542
Fracción regurgitante IAO, %	1,05	0,99 – 1,11	0,121
SCG, %	1,26	1,04 – 1,52	0,016
SCG \geq -17	6,16	1,55 – 24,5	0,010
Modelo 3: SRG, %			
Variable	HR*	IC[†] (95%)	p
Índice VTDVI, ml/m ²	0,97	0,95 – 1,00	0,030
FEVI%	0,93	0,81 – 1,06	0,279
Índice del volumen AI, ml/m ²	1,01	0,98 – 1,03	0,667
Fracción regurgitante IAO, %	1,05	0,99 – 1,11	0,109
SRG, %	0,90	0,83 – 0,98	0,012
SRG < 32	7,19	1,76 – 29,4	0,006
HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, VTDVI : volumen tele diastólico de ventrículo izquierdo, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, AI: aurícula izquierda, IAO: insuficiencia aórtica, SLG: strain longitudinal global, SCG: strain circunferencial global, SRG: strain radial global.			

En la figura 21 se muestra la curva de supervivencia libre de eventos de Kaplan–Meier. Los pacientes con parámetros de deformación miocárdica anormales SLG(> -16), SCG (\geq -17) o SRG (< 32) mostraron una tasa significativamente mas alta del evento combinado.

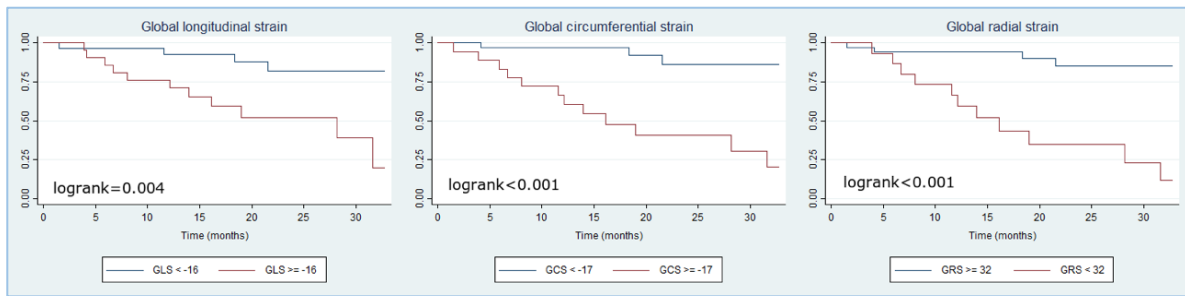


Figura 21. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos de acuerdo con el strain longitudinal global (GLS), strain circunferencial global (GCS) y strain radial global (GRS)

La reproducibilidad de los parámetros de deformación miocárdica fue excelente con uno coeficientes de correlación intraclase muy altos tanto para el grado de acuerdo entre observadores como intraobservador como se muestra en la Tabla 14.

Tabla 14. Reproducibilidad entre observadores e intra observador de los parámetros de deformación miocárdica evaluados mediante resonancia cardiaca.

	<i>Intra observador</i>			<i>Inter observador</i>		
	CCI	IC 95%	p	CCI	IC 95%	p
SLG, %	0,93	0,81-0,97	< 0,001	0,95	0,86-0,98	< 0,001
SCG, %	0,94	0,84- 0,98	< 0,001	0,86	0,55-0,95	< 0,001
SRG, %	0,93	0,81- 0,97	< 0,001	0,92	0,77 -0,97	< 0,001

CCI: coeficiente de correlación intraclase. IC: diferencia media. SLG: strain longitudinal global; SCG: strain circunferencial global, SRG: strain radial global.

2. Miocardiopatía Hipertrófica

Los datos demográficos y las características clínicas basales de la población de estudio se recogen en la Tabla 15. 3 paciente fueron excluidos del estudio (2 pacientes con MH y 1 paciente del grupo control) por la calidad de imagen insuficiente para hacer una cuantificación fiable de los parámetros de deformación miocárdica. No se detectaron diferencias significativas en los factores de riesgo cardiovascular entre el grupo control y

los pacientes con MH. 5 pacientes tenían antecedentes de enfermedad coronaria pero ninguno de ellos había presentado infarto. 22 pacientes (27%) tenían antecedentes de fibrilación auricular paroxística.

Tabla 15. Datos demográficos y características clínicas del grupo control y de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica			
Variable	Controles (n=75)	MH* (n=74)	p
Edad, años	52 ± 16	55 ± 15	0,15
Varón, n (%)	43 (57)	47 (63)	0,2
Superficie corporal	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,2	0,18
Diabetes mellitus tipo II, n (%)	3 (4)	9 (12)	0,09
Hipertensión arterial, n (%)	24 (32)	27 (36)	0,2
Hipercolesterolemia, n (%)	16 (21)	27 (36)	0,06
Fumador, n (%)	5 (7)	12 (16)	0,07
TFG, ml/min	83 ± 20	80 ± 20	0,4
Hemoglobina (g/dl)	14,6 ± 1,7	14,8 ± 1,5	0,3
Enfermedad coronaria, n (%)	0 (0)	5 (6)	<0,001
NYHA clase funcional, n (%)			
I	75 (100)	53 (72)	0,01
II	0 (0)	17 (23)	
III/IV	0 (0)	4 (5)	
Fibrilación auricular	0 (0)	20 (27)	<0,001
MH: miocardiopatía hipertrófica, TFG: tasa de filtrado glomerular, NYHA: New York Heart Association			

10 pacientes con MH tenían gradiente dinámico significativo (mayor de 30 mmHg) basal en el tracto de salida de VI y 7 movimiento sistólico anterior de la válvula mitral. 2 pacientes presentaban aneurisma apical

Comparado con el grupo control, los pacientes con MH presentaban valores más altos de grosos máximo y de masa ventricular izquierda (Tabla 16). Los volúmenes tele diastólicos fueron más bajos mientras que los de la AI fueron mayores en los pacientes

frente al grupo control. La fracción de eyección tanto del VI como del VD fue mayor en los pacientes. 56 pacientes (75%) presentaban áreas de RTG con una extensión media de $7,9 \pm 8\%$ de la masa ventricular izquierda. En 14 pacientes (19%) la extensión del RTG fue superior a 15% de la masa ventricular izquierda. Los pacientes con RTG tenían mayores valores de espesor máximo así como mayor masa ventricular izquierda ($19,4 \pm 5$ vs. 16 ± 3 mm y 90 ± 29 vs. 63 ± 19 g, $p < 0,01$) respectivamente.

Tabla 16: Parámetros morfológicos, funcionales y de caracterización tisular a partir de las medidas obtenidas por resonancia magnética cardiaca.			
Variable	CONTROLES (n=75)	MH (n=74)	p
Índice VTDVI, ml/m ²	76 ± 14	48 ± 17	<0,001
FEVI %	61 ± 7	65 ± 8	0,01
FEVD %	63 ± 6	69 ± 7	<0,001
Índice de masa VI (g/m ²)	53 ± 13	88 ± 34	<0,001
Grosor máximo (mm)	8 ± 1	18,8 ± 5	<0.001
Índice del volumen AI, ml/m ²	44 ± 12	63 ± 20	<0.001
RTG:			
Presente(n, %)	0 (0)	57 (77)	<0.001
RTG extensión (%)	0 (0)	7,9 ± 8	<0.001
RTG extensión:			<0.001
1-5%, n (%)	0 (0)	20 (27)	
6-10%, n (%)	0 (0)	16 (21)	
11-15%, n (%)	0 (0)	8 (11)	
16-20%, n (%)	0 (0)	5 (7)	

>20%, n (%)	0 (0)	8 (11)	
MH: miocardiopatía hipertrófica, VTDVI: volumen tele diastólico del ventrículo izquierdo, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo, AI: aurícula izquierda, RTG: realce tardío de gadolinio.			

Como se muestra en la Tabla 17 todos los parámetros de deformación miocárdica en pacientes con MH estaban disminuidos con respecto al grupo control

Tabla 17. Parámetros de deformación miocárdica en el grupo de pacientes con MH y grupo control			
Variable	CONTROLES (n=75)	MH (n=74)	p
Feature Tracking VI			
SLG, %	-19 ± 2,8	-13 ± 4,2	<0,001
SCG, %	-19 ± 2,8	-15 ± 4,1	<0.001
SRG, %	36 ± 9	29 ± 9	<0.001
MH: miocardiopatía hipertrófica, SLG: strain longitudinal global, SCG: strain circunferencial global, SRG: strain radial global			

Entre los distintos tipos morfológicos de MH (concéntrica, septal, apical o medioventricular) no se encontraron diferencias significativas en los valores de strain. Sin embargo, los valores de todos los strain analizados fueron significativamente mas bajos en los pacientes que tenían RTG: SLG, %: -12,6 ±4,1 vs. -17,5 ± 2,4; SCG, %:-14,5 ± 3,9 vs.-18,1± 3,5 and SRG%: 27,3 ± 8,8 vs. 36,4 ±8,9 p<0,0001. Entre los pacientes que si tenían RTG aquellos con una extensión del realce mayor del 15% mostraban valores de strain significativamente mas atenuados comparados con el resto de los pacientes con realce (p< 0,001 para todos ellos).

En la tabla 18 se describe la asociación entre los parámetros de strain y los parámetros morfológicos y funcionales de la RMC así como con el RTG en pacientes con

MH. Los 3 valores de strain mostraron una correlación moderada con la FEVI y el volumen de la AI. Los 3 también mostraron una correlación negativa con la extensión de la hipertrofia ventricular ya sea evaluada mediante el grosor máximo o la masa ventricular indexada. De estos dos, la masa indexada mostro una asociación algo mas potente con los 3 parámetros de strain analizados. De igual forma la extensión de RTG mostró una correlación negativa con el SLG, SCG y el SRG.

Tabla 18. Correlación bivariada entre los parámetros de RMC y los valores de strain determinados por RMC-FT en pacientes con MH

Variable	SLG		SCG		SRG	
	R	p	r	p	r	p
FEVI	0,43	<0,001	0,47	<0,001	0,52	<0,001
Grosor máximo	-0,53	<0,001	-0,47	<0,001	-0,43	<0,001
Índice de masa VI	-0,69	<0,001	-0,64	<0,001	-0,61	<0,001
Volumen AI	-0,34	<0,001	-0,23	<0,001	-0,24	<0,001
Extensión del RTG (%masa VI)	-0,64	<0,001	-0,53	<0,001	-0,55	<0,001

SLG: strain longitudinal global, SCG: strain circunferencial global, SRG: strain radial global. FEVI: fracción de eyección de VI, VI: ventrículo izquierdo, AI: aurícula izquierda, RTG: realce tardío de gadolinio

En un modelo de regresión lineal múltiple se confirma que tanto la hipertrofia ventricular izquierda (evaluada con el índice de la masa miocárdica) como el % de RTF fueron predictores independientes de valores atenuados de los parámetros de deformación miocárdica (SLG, SCG y SRG) (Tabla 19)

Tabla 19. Resultado del análisis de regresión lineal múltiple para los modelos de parámetros de RMC predictores de valores de strain anormales en pacientes con MH.

Variable	SLG			SCG			SRG		
	Modelo $r^2 = 0,61$, $p < 0,001$			Modelo $r^2 = 0,53$, $p < 0,001$			Modelo $r^2 = 0,50$, $p < 0,001$		
	B	IC	P	B	IC	P	B	IC	P
FEVI	0,087	0,03-0,142	0,002	0,092	0,039 - 0,146	0,001	0,21	0,064-0,35	0,005
Índice de masa VI	-0,065	-0,080- -0,05	<0,001	-0,05	-0,065- -0,035	<0,001	-0,13	-0,17- -0,91	<0,001
Extensión RTG (% masa LV)	-0,225	-0,297- -0,154	<0,001	-0,193	-0,263- -0,123	<0,001	-0,51	-0,698- -0,314	<0,001

SLG: strain longitudinal global, SCG: strain circunferencial global, SRG: strain radial global, IC: intervalo de confianza, FEVI: fracción de eyección de VI, VI: ventrículo izquierdo, RTG: realce tardío de gadolinio

Los puntos de corte de 8% para el RTG y de 82 g/m² para el índice de la masa miocárdica del VI fueron predictores independientes de valores de SGL alterados con una sensibilidad del 81% y especificidad del 75%. Para el SCG los puntos de corte fueron del 8,5% y 84 g/m² para el RTG y masa miocárdica respectivamente con una sensibilidad del 75% y especificidad del 82%. Por último para el SRG los puntos de corte fueron de 7,5 % para el RTG y del 93 g/m² para la masa miocárdica con valores de sensibilidad del 83% y especificidad del 96% (Tablas 20, 21 y 22).

Tabla 20. Resultados del análisis ROC y de regresión logística binaria del strain longitudinal global mediante RMC-FT en pacientes con MH. (*p<0.05, **p<0.01, NS p>0.05).

Parámetro	ABC (95%IC)	Punto de corte	Especificidad (95%IC)	Sensibilidad (95%IC)	VPP (95%IC)	VPN (95%IC)	Exactitud diagnostica (95%IC)
SLG							
Análisis univariado							
FEVI (%)	0,63 (0,51-0,76)*	64,5	60 (45-74)	58 (37-76)	44 (27-62)	72 (56-85)	59 (47-71)
Volumen AI (ml/m2)	0,59 (0,46-0,72) NS	/	/	/	/	/	/
Máx grosor miocárdico (mm)	0,75 (0,64-0,86)**	17,5	70 (54-82)	71 (51-87)	59 (41-75)	80 (64-91)	70 (58-80)
gMasa VI (g/m ²)	0,78 (0,67-0,89)**	82,2	71 (55-84)	71 (52-86)	65 (46-80)	77 (61-88)	71 (59-81)
RTG % VI masa	0,78 (0,68-0,89)**	8	67 (52-80)	73 (50-89)	50 (32-68)	85 (69-94)	69 (57-78)
Análisis multivariado							
	Wald	Exp(B) (95%IC)					
Masa VI (g/m²)	8,8	1,05(1,018- 1,091) *					
RTG % VI masa	6,7	1,12(1,026- 1,205)*	75 (60-87)	81 (61-93)	66 (47-81)	87 (72-96)	78 (65-85)
Variables no incluidas (Sig. (valor de p)): FEVI (0,117); Volumen indexado AI (0,79); Máximo grosor miocárdico (0,39)							
Para el modelo: Chi ² : 32, p<0,001; -2Log LH: 65,37, Cox&Snell R ² : 0,36, Nagelkerke R ² : 0,48							
ROC: acrónimo de “receiver operating characteristics”; RMC-FT: resonancia magnética cardiaca “feature tracking”; MH: miocardiopatía hipertrofica, ABC: área bajo la curva; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; SLG: strain longitudinal global; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo; RTG: realce tardío de gadolinio.							

Tabla 21. Resultados del análisis ROC y de regresión logística binaria del strain circunferencial global mediante RMC-FT en pacientes con MH. *p<0.05, **p<0.01, NS p>0.05).							
Parámetro	ABC (95%IC)	Punto de corte	Especificidad (95%IC)	Sensibilidad (95%IC)	VPP (95%IC)	VPN (95%IC)	Exactitud diagnostica (95%IC)
SCG							
Análisis Univariado							
FEVI (%)	0,66 (0,52-0,81)*	64,5	72 (69-72)	100 (48-100)	21 (10-21)	100 (95-100)	74 (67-74)
Volumen AI (ml/m2)	0,61(0,47-0,75), NS	/	/	/	/	/	/
Máximo grosor miocárdico (mm)	0,71 (0,59-0,83), *	18,2	71 (58-81)	56 (21-86))	21 (7-42)	92 (81-98)	69 (61-76)
Masa VI (g/m ²)	0,77 (0,64-0,89)**	84	77 (71-80)	83 (54-97)	42 (27-48)	96 (89-99)	78 (68-83)
RTG % VI masa	0,75(0,62-0,88) **	8,5	77 (71-82)	69 (42-89)	41 (25-53)	92 (84-97)	76 (66-83)
Análisis multivariado							
	Wald	Exp(B) (95%IC)					
Masa VI indexada (g/m ²)	7,6	1,037 (1,011- 1,065)**	82 (69-91)	75 (47-93)	55 (32-76)	92 (80-98)	80 (69-87)
RTG % VI masa	7,5	1,114 (1,032- 1,202) **					
Variables no incluidas (Sig. (valor de p)): FEVI (0,10); Volumen indexado AI (0,73); Máximo grosor miocárdico (0,79)							
Para el modelo: Chi ² : 26,3, p<0.001; -2Log LH: 60,82, Cox&Snell R ² : 0.32, Nagelkerke R ² : 0.44							
ROC: acrónimo de “receiver operating characteristics”; RMC-FT: resonancia magnética cardiaca “feature tracking”; MH: miocardiopatía hipertrófica, ABC: área bajo la curva; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; SCG: strain circunferencial global; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo; RTG: realce tardío de gadolinio.							

Tabla 22. Resultados del análisis ROC y de regresión logística binaria del strain radial global mediante RMC-FT en pacientes con MH.
(*p<0.05, **p<0.01, NS p>0.05).

Parámetro	ABC (95%IC)	Punto de corte	Especificidad (95%IC)	Sensibilidad (95%IC)	VPP (95%IC)	VPN (95%IC)	Exactitud diagnostica (95%IC)
SRG							
Análisis Univariado							
FEVI (%)	0,8 (0,64-0,98)*	63	90 (88-91)	50 (27-97)	12 (7-24)	98 (97-99)	89 (86-92)
Volumen AI (ml/m2)	0,76 (0,59-0,92) *	72,1	93 (91-93)	100 (50-100)	16 (9-16)	100 (98-100)	93 (90-93)
Máximo grosor miocárdico (mm)	0,76 (0,60-0,93)*	18,2	93 (90-93)	100 (33-100)	37 (12-37)	100 (97-100)	93 (87-93)
Masa VI (g/m ²)	0,83 (0,70-1)**	93	89 (88-92)	33 (18-80)	14 (8-37)	97 (95-99)	88 (85-92)
RTG % VI masa	0,71 (0,53-0,89)*	7,5	89 (88-91)	50 (27-97)	12 (7-24)	98 (96-99)	87 (86-91)
Análisis multivariado							
	Wald	Exp(B) (95%IC)					
Masa VI (g/m ²)	5,79	1,03(1,006- 1,063) *					
RTG % VI masa	5,47	1,13(1,019- 1,243) *	96 (93-98)	83 (41-99)	71 (35.-84)	98 (94-99)	91(85-94)
Variables no incluidas (Sig. (valor de p)): FEVI (0,4); Volumen indexado AI (0,6); Máximo grosor miocárdico (0,3)							
Para el modelo: Chi ² : 16,1, p<0,001; -2Log LH: 29,4, Cox&Snell R ² : 0,21, Nagelkerke R ² : 0,43							
ROC: acrónimo de “receiver operating characteristics”; RMC-FT: resonancia magnética cardíaca “feature tracking”; MH: miocardiopatía hipertrófica, ABC: área bajo la curva; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; SRG: strain radial global; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo; RTG: realce tardío de gadolinio.							

El seguimiento medio fue de 25.6 ± 9.9 meses. En ese periodo 6 pacientes (8%) ingresaron por insuficiencia cardíaca, 2 pacientes sufrieron una taquicardia ventricular no sostenida (no hubo arritmias letales) y un total de 4 pacientes (5%) fallecieron durante el seguimiento. La causa de la muerte fue cardiovascular en todos ellos. Todos los parámetros de strain mostraron diferencias significativas entre los pacientes que sufrieron el evento primario y secundario y los que no: evento primario, %, SLG: 9 ± 5 vs. 14 ± 4 SCG: 11 ± 6 vs. 15 ± 4 and SRG 13 ± 9 vs. 24 ± 9 , $p < 0,05$ para todos; evento secundario %, SLG: $9,5 \pm 4$ vs. 14 ± 4 SCG: 11 ± 5 vs. 16 ± 3 and SRG: 16 ± 9 vs. 24 ± 9 , $p < 0,01$ para todos).

Los 3 parámetros estudiados de strain global se asociaron con el evento final primario (SLG, HR, 0,74 [0,57-0,97]; SCG, HR: 0,75 [0,57-0,98] y SRG, HR: 0,80 [0,66-0,98], $p < 0,05$ para todos). De igual forma, los 3 fueron predictores del evento final (SLG, HR: 0,76 [0,64-0,88]; SCG, HR: 0,77 [0,66-0,91] y SRG, HR: 0,86 [0,78-0,96], $p < 0,01$ para todos).

Las curvas de Kaplan–Meier de supervivencia libre de eventos para el evento final primario y secundario se muestran en las figuras 22 y 23. Los pacientes con valores de strain anormales SLG ($\geq -13,4\%$), SCG ($\geq -13,4\%$) y SRG ($\leq 18\%$) experimentaron una tasa mas alta de mortalidad por cualquier causa, al igual que una mayor tasa del evento final secundario.

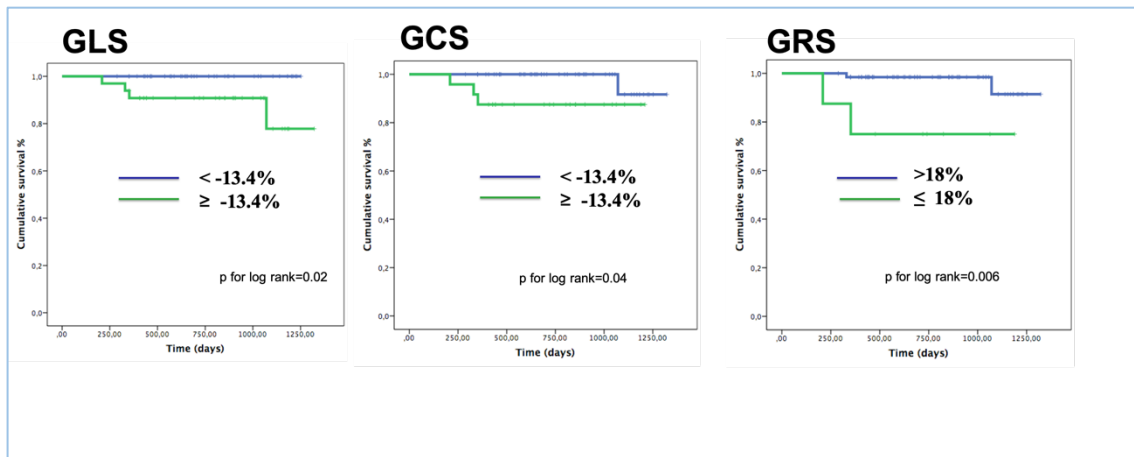


Figura 22. Evento final primario (mortalidad total). Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para los pacientes con valores de strain longitudinal global (SLG), circunferencial (SCG) y radial (SRG) normales o anormales. Se observa una menor supervivencia en los pacientes con valores anormales de SLG, SCG y SRG. Modificado de Hinojar R. et al. En *International Journal of Cardiology* 2017; 249: 467-472 (67)

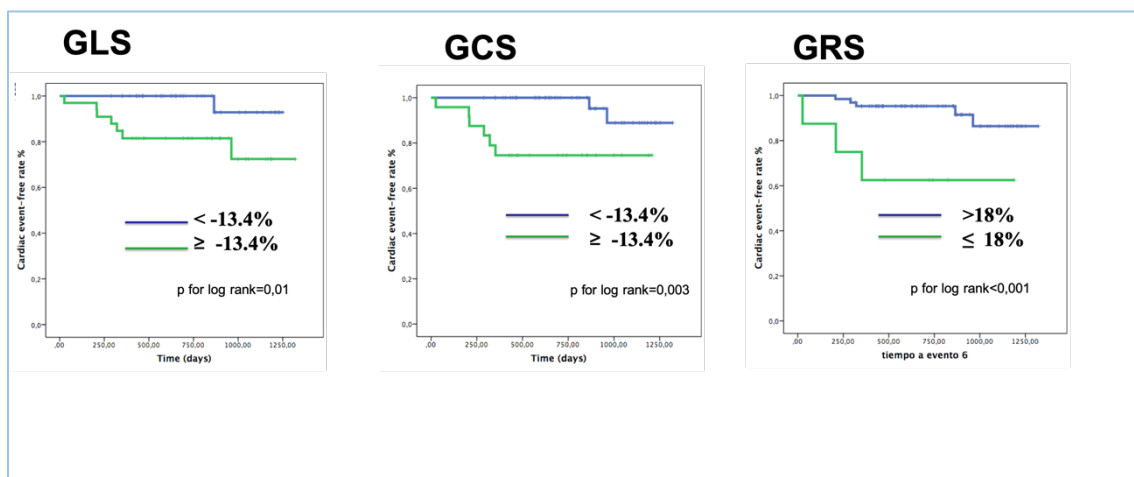


Figura 23. Evento final secundario. Análisis de supervivencia de Kaplan–Meier para los pacientes con valores de strain longitudinal global (SLG), circunferencial (SCG) y radial (SRG) normales o anormales. Se observa una menor tasa de supervivencia libre de eventos (ingreso por insuficiencia cardiaca, arritmias ventriculares malignas o muerte cardiovascular) en los pacientes con valores anormales de SLG, SCG y SRG. Modificado de Hinojar R. et al. En *International Journal of Cardiology* 2017; 249: 467-472 (67)

El grado de acuerdo entre observadores e intra observador fue alto para los valores de SLG, SCG y SRG en toda la población estudiada. De igual forma los valores de los coeficientes de variación fueron bajos entre los dos observadores y en el mismo observador (Tabla 23)

Tabla 23. Reproducibilidad inter e intraobservador de los parámetros de strain del ventrículo izquierdo en pacientes con MH

	Intra observador			Inter observador		
	CCI	DM±DS	CoV, %	CCI	DM±DS	CoV, %
SLG, %	0,97	0,41±1,1	6,5	0,98	0,17±0,8	4,7
SCG, %	0,97	0,11±0,7	3,9	0,97	0,51±1,1	6,4
SRG, %	0,97	0,53±2,4	7,0	0,96	1,9±4	11,0

CCI: coeficiente de correlación intraclass; DM: diferencia media; DS: desviación estándar; CoV: coeficiente de variabilidad.

V. DISCUSION

El presente trabajo confirma que tanto los pacientes con IAO significativa y función ventricular normal así como los pacientes portadores de MH tienen alterados los parámetros de deformación miocárdica evaluados mediante RMC-FT con unos valores diferentes a los encontrados en una población control sana. En ambos casos, las alteraciones en el strain se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y confieren un peor pronóstico, por encima de otros parámetros de imagen ampliamente aceptados en la estratificación pronóstica de estos pacientes. De esta forma, y a la luz de nuestros resultados, la RMC-FT parece aportar información adicional a la obtenida mediante los parámetros de imagen clásicos y permite discriminar entre pacientes de acuerdo con su riesgo de eventos. La incorporación de esta herramienta en la práctica clínica permitiría individualizar el seguimiento clínico de estos pacientes y adecuar de forma más precisa y eficiente las pruebas diagnósticas optimizando el momento de las intervenciones terapéuticas.

1. INSUFICIENCIA AÓRTICA

A. Deformación miocárdica de VI en pacientes con IAO mediante RMC-FT

Hasta la fecha, este es el primer trabajo que evalúa las alteraciones de los parámetros de mecánica ventricular mediante RMC-FT en pacientes con IAO significativa crónica. Esta técnica ha demostrado tener una gran exactitud en la valoración de la deformación miocárdica comparada con las técnicas de RMC utilizadas hace años (“tagging”) y consideradas “patrón oro” (19). Las alteraciones en la mecánica ventricular evaluadas de esta forma han demostrado su utilidad diagnóstica en distintos escenarios clínicos, fundamentalmente cardiopatía isquémica y otras miocardiopatías (21-33) siendo capaces de detectar precozmente la afectación cardíaca antes de que se alteren los parámetros morfológicos y/o funcionales clásicos como son la FEVI, masa ventricular izquierda y/o volúmenes ventriculares. Ya se han comunicado los valores de referencia en población sana (20) y el número de publicaciones sobre su utilidad clínica en distintos contextos y cardiopatías sigue creciendo. Sin embargo y como se mencionaba previamente, su utilidad en pacientes con valvulopatías (35), y más concretamente con IAO no ha sido estudiado.

Nuestro estudio muestra que los pacientes con IAO significativa a pesar de tener una contractilidad y FEVI normales, presentan unos valores de strain anormales, diferentes a los obtenidos en una población control sin cardiopatía. Esto no hace sino reflejar los cambios adaptativos que se producen a nivel de la disposición y función de las fibras miocárdicas y espacio extracelular en presencia de una sobrecarga de volumen que condicionan un remodelo ventricular excéntrico. Parece que estos parámetros se afectan de forma diferente de acuerdo con la gravedad de la valvulopatía y estadio de la enfermedad. Mientras que el SLG se afecta de forma temprana y empeora de forma paralela al incremento de la gravedad de la IAO, el SCG y SRG permanecen dentro de

límites normales hasta estadios mas avanzados. No obstante, cuando se afectan, el pronostico se ensombrece, y el numero de eventos, fundamentalmente reemplazo valvular aórtico, aumenta. Estos hallazgos tienen importancia clínica puesto que la presencia de un SLG anormal en presencia de IAO importante es un dato que apoya el diagnostico de severidad de la valvulopatía. Esto es especialmente útil en aquellos pacientes de los que no disponemos de estudios previos en los que hacemos el diagnostico y desconocemos la cronología y por tanto el punto de la historia natural de la enfermedad en el que nos encontramos, clave para establecer el seguimiento clínico y por imagen mas apropiado.

La única información disponible de la prevalencia y comportamiento de los parámetros de deformación miocárdica en pacientes con IAO significativa proviene de los estudios realizados con ecocardiografía. Y aunque se trata de estudios pequeños realizados en centros únicos con limitaciones metodológicas evidentes, nuestros resultados están en línea con lo hallazgos descritos: los pacientes con IAO significativa, muestran unos valores de SLG significativamente mas alterados que los controles, mientras que en la mayoría de las series los valores de SC y SR no muestran alteraciones significativas con respecto a los valores detectados en el grupo control. En nuestra serie los pacientes con IAO mostraban valores anormales de SL y SC mientras que los valores del SR se mantenían en rango normal.

Nuestros resultados no hacen sino confirmar que los cambios adaptativos que se producen en los corazones sometidos a una sobrecarga de volumen de forma crónica (8) también ocurren en la IAO y que estos pueden evaluarse mediante el empleo de RMC-FT.

B. Papel pronóstico de la deformación miocárdica mediante RMC-FT en pacientes con IAO

Respecto a la utilidad pronóstica de los valores de strain obtenidos mediante RMC-FT, en nuestra serie, los parámetros de deformación miocárdica se asociaban con un peor pronóstico por encima de la gravedad de la IAO, la FEVI o los volúmenes ventriculares, todos ellos determinante pronósticos ampliamente establecidos y aceptados en las guías de práctica clínica.

Los estudios basados en ecocardiografía publicados hasta la fecha han mostrado que tanto el SLG como el SCG, aunque en menor medida, son capaces de detectar disfunción ventricular subclínica, predecir la progresión de la enfermedad e incluso la mortalidad en este grupo de pacientes (68-72). Además el SCG se ha relacionado con la presencia de síntomas y la necesidad de recambio valvular aórtico durante el seguimiento de pacientes con IAO y FEVI normal (68,69). Mas aún, los valores de SCG parecen discriminar entre la presencia o no de insuficiencia cardiaca confirmada por la elevación de los péptidos natriuréticos (NT-proBNP) (68). De esta forma, todos los pacientes con IAO mostraban valores anormales de SLG pero solo aquellos pacientes con niveles elevados de NT-proBNP mostraban además una alteración en el SCG. Nuestros resultados están en línea con los hallazgos descritos , confirmando la alteración de los parámetros de mecánica ventricular evaluados por RMC-FT en pacientes con IAO significativa. Al igual que en los estudios ecocardiográficos, nuestros datos sugieren que el SLG es un parámetro que se afecta de forma temprana en el curso de la enfermedad, mientras que el SCG y SRG permanecen en rango normal hasta fases mas avanzadas y cuando se alteran son reflejo de un daño miocárdico mayor.

Aunque nuestros resultados están en sintonía con las publicaciones ya comentadas a partir de datos de ecocardiografía, los datos presentados aportan una valiosa

información adicional no tan conocida hasta ahora respecto al comportamiento de los diferentes tipos de strain y sus implicaciones pronosticas. Los trabajos realizados con ecocardiografía han centrado su interés en la SLG, incluido el trabajo publicado recientemente de Alashi y cols (72) que ofrecen una imagen incompleta de la deformación miocárdica en pacientes con IAO significativa. En este trabajo se evaluó la utilidad del SLG en la estratificación pronostica de una gran cohorte (mas de 1000) de pacientes con diagnostico de IAO moderada o severa (III o IV) y función ventricular normal. En esta población, el SLG, se asoció con una mayor mortalidad a largo plazo mejorando la estratificación del riesgo de los pacientes y la reclasificación de la gravedad de la valvulopatía. Valores por encima de la mediana se asociaron con una mayor mortalidad especialmente en los que no eran sometidos a cirugía. Aquellos pacientes con valores por encima de la mediana que no eran sometidos a cirugía tenían mejor pronostico que aquellos con valores de strain alterados pero peor que aquellos pacientes que se sometieron a cirugía. En este mismo estudio cabe destacar que hasta el 84% de las muertes ocurrieron en pacientes con dimensiones y FEVI normales, apoyando la necesidad de disponer de parámetros clínicos o de imagen capaces de estratificar mejor el pronostico de estos pacientes.

En nuestra población, el SCG y el SRG , por encima del SLG, fueron los predictores mas potentes del evento clínico (fundamentalmente a expensas del recambio valvular aórtico). Esto se debe a que el SLG se altera antes en la evolución de la enfermedad, de manera que se convierte en un marcador muy sensible de la presencia de IAO significativa y que además empeora a la vez que se incrementa la gravedad de la IAO. Sin embargo en nuestra población, su capacidad para estratificar el pronostico, aunque significativa, resulta peor comparado con el SCG y SRG. La limitación de los estudios ecocardiográficos es que únicamente valoran el SLG y por tanto no disponen de

toda la información de la deformación miocárdica. Tanto el SCG como el SRG, parecen ser los responsables de mantener la FEVI dentro de límites normales en pacientes con IAO significativa, y su caída es la que predice de forma más robusta los eventos en el seguimiento. Es evidente y nuestros datos así lo confirman, que el SLG también tiene capacidad pronóstica, pero dado que se altera desde fases iniciales de la enfermedad, la caída de su valor tiene que ser mucho mayor para que el pronóstico se vea afectado.

C. Aplicación clínica de la RMC-FT en la valoración integral de pacientes con IAO

Desde que en el año 2012 Myerson y cols (73) publicaron sus resultados con respecto al pronóstico de los pacientes con IAO en función de la FR medida por RMC, la técnica ha ganado todavía más aceptación clínica en la evaluación de estos pacientes. Nuestros datos apoyan la utilidad de combinar los parámetros de mecánica ventricular y gravedad de la IAO mediante la determinación de la FR para estratificar el riesgo de los pacientes con IAO significativa (74). Dado que ningún paciente con IAO de grados I o II presentó eventos, este tipo de pacientes no necesitan otras pruebas diagnósticas y su seguimiento clínico puede espaciarse. Por el contrario, en aquellos pacientes con IAO de grado III o IV, la cuantificación de los parámetros de deformación miocárdica aporta información pronóstica adicional. En estos pacientes, la mayoría de los eventos ocurrieron en presencia de SCG o SRG anormales (93 y 92% respectivamente). Estos pacientes por tanto se benefician de un seguimiento clínico más estrecho o pruebas adicionales de cara a establecer la indicación quirúrgica. Proponemos un esquema de manejo de pacientes con IAO de acuerdo con los resultados de la FR y de la deformación miocárdica evaluada con RMC (Figura 24). Teniendo en cuenta el empleo cada vez mayor de la RMC en pacientes con IAO, la posibilidad de analizar y disponer de los datos de deformación miocárdica con información pronóstica relevante, sin la necesidad de

realizar secuencias adicionales o prolongar el tiempo de estudio, supone una alternativa muy atractiva para su implementación en la práctica clínica. No obstante son necesarios más estudios para confirmar y reproducir nuestros resultados

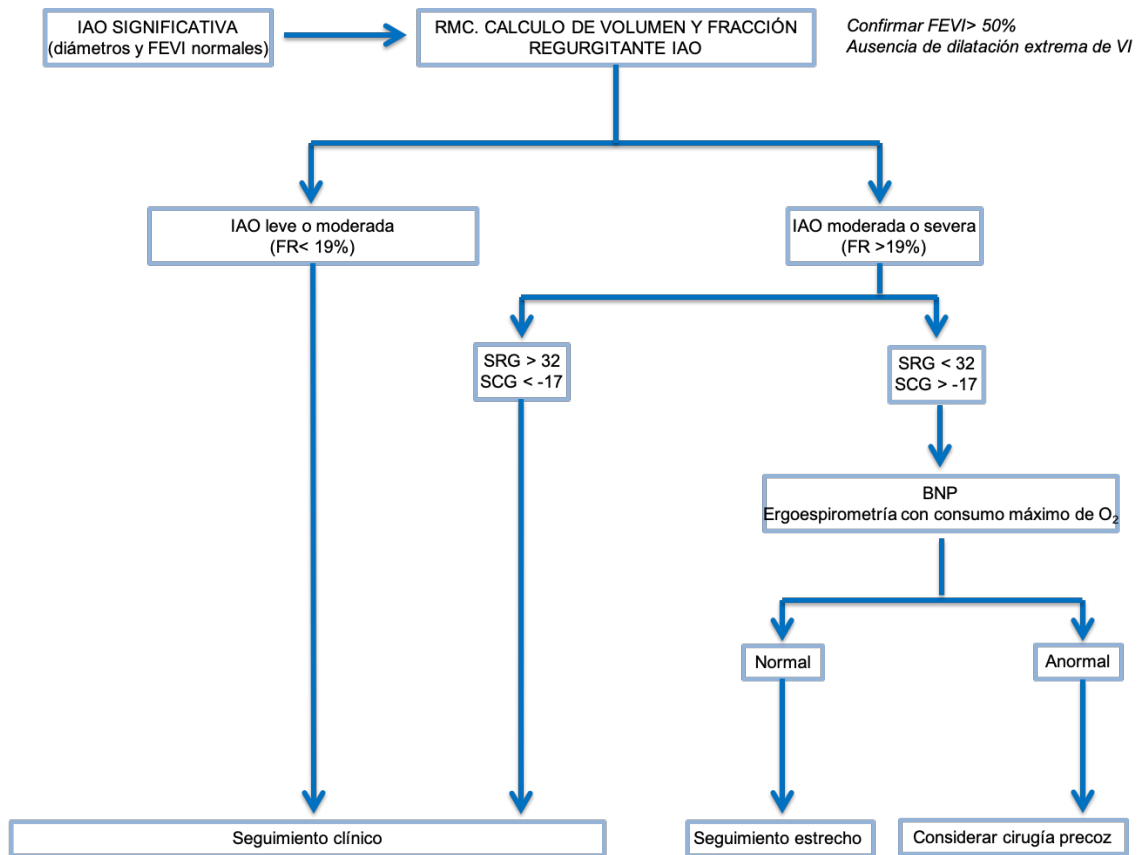


Figura 24. Esquema propuesto para el manejo de los pacientes con insuficiencia aortica en función de los resultados del estudio de resonancia magnética cardiaca y los datos obtenidos de la fracción regurgitante y deformación miocárdica.

2. MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA

A. Deformación miocárdica de VI en pacientes con MH mediante RMC-FT

El presente estudio demuestra las alteraciones en los parámetros de deformación miocárdica en pacientes con MH mediante RMC-FT. En nuestra serie, todos con FEVI normal, los parámetros de strain analizados muestran unos valores anormales comparados

con los del grupo control. El grado de hipertrofia ventricular y la presencia y extensión de fibrosis miocárdica, son predictores independiente de afectación del strain global miocárdico.

La MH se caracteriza por una desorganización e irregularidades en la disposición, acotamiento y deformación de las fibras miocárdicas junto con fibrosis intersticial y con el tiempo de reemplazo (75,76). Estas alteraciones se traducen en un aumento del espesor miocárdico que en la mayoría de los casos se acompañan de una función ventricular izquierda normal o incluso supra normal de acuerdo con los métodos tradicionales de valoración (FEVI). Sin embargo, en los últimos años, tanto la RM con el estudio de la fibrosis, como la ecocardiografía con el estudio de deformación miocárdica, han permitido evaluar de una forma mucho más profunda la enfermedad. Tanto la fibrosis de forma directa, como los parámetros de deformación miocárdica, de forma indirecta, detectan de forma precoz el sustrato histológico característico de la enfermedad cuando en muchos casos todavía no se ha desarrollado la hipertrofia ventricular y por supuesto la FEVI es normal (77-81). Además de su capacidad diagnóstica y de detección precoz de daño miocárdico, la fibrosis y las alteraciones en el strain, son importantes determinantes pronósticos, por encima y de forma independiente de otros parámetros de imagen clásicos empleados durante años (82-86).

Si bien, son muchos los trabajos que han estudiado la fibrosis evaluada por RTG o la mecánica ventricular por ecocardiografía, son escasos los estudios realizados con RMC-FT en este grupo de pacientes (87-89). Sin embargo y desde un punto de vista teórico, la posibilidad de obtener en un mismo estudio la información anatómica y funcional, caracterización tisular, fibrosis y deformación miocárdica, es muy atractiva. Para su implementación en la práctica clínica es preciso confirmar la utilidad diagnóstica y pronóstica de la técnica, así como su factibilidad y reproducibilidad en un entorno

clínico. Nuestros datos, en línea con las publicaciones basadas en datos de ecocardiografía, confirma la utilidad de la RMC-FT en estos pacientes. Al igual que en otras series, demostramos los valores anormales de todos los parámetros de strain con respecto a un grupo control y su relación con la mayor gravedad de la enfermedad (masa miocárdica y presencia y extensión de RTG). Además, la RMC-FT permite no solo estudiar el comportamiento del SLG, sino el SCG y el SRG mucho menos estudiados en otras series ecocardiográficas por las dificultades para la adquisición y análisis de las imágenes. En nuestra serie además del SLG, el resto de strains, circunferencial y radial también están alterados.

B. Deformación miocárdica en pacientes con MH y relación con la gravedad de la enfermedad: fibrosis y grado de hipertrofia

La asociación entre las alteraciones del strain y las características morfológicas y tisulares en la MH son controvertidas. Inicialmente, los trabajos realizados con ecocardiografía, mostraron una asociación entre las alteraciones en los parámetros de deformación miocárdica con la fibrosis y en segundo término con el grado de hipertrofia ventricular (78-81). El RTG se detecta en la mayoría de ellos casos en las zonas con mayor grado de hipertrofia y el strain regional esta habitualmente alterado en esas regiones con RTG. Los que no está claro es si la fibrosis, evaluada mediante RTG y la HVI son independientes entre sí. Urbano y col (80), no fueron capaces de demostrar el papel independiente de la fibrosis en las alteraciones de la deformación miocárdica global evaluada mediante ecocardiografía. Sin embargo, otros grupos han concluido los mismo que nosotros, que la fibrosis se asociaba a una alteración en el SLG independientemente de las alteraciones morfológicas del miocardio (79). Nuestros datos aportan nuevas evidencias al respecto puesto que tanto la masa ventricular como el RTG contribuyen de forma independiente a la presencia de unos parámetros de deformación miocárdica

alterados. Otros grupos han confirmado posteriormente nuestros resultados. Xu y cols (87) evaluaron mediante RMC-FT un grupo de 115 pacientes con MH comparado con un grupo control. En su serie todos los parámetros de strain estaban también alterados y como nosotros encontramos una asociación con la masa ventricular y con la fibrosis miocárdica evaluada con RTG. En este trabajo evaluaron además la correlación existente entre los parámetros de strain y la FEVI encontrando una correlación positiva significativa con el SRG. De esta forma y aunque todos los pacientes como en nuestra serie tenían FEVI normal, el parámetro de strain determinante de la FEVI era el SGR por encima del longitudinal o circunferencial. De hecho, el análisis por segmentos realizado en este trabajo muestra que aquellos segmentos sin fibrosis presentaban ya valores alterados de strain longitudinal y circunferencial con valores de strain radial por encima de los del grupo control; sin embargo, los segmentos con RTG además de valores mucho más patológicos de strain longitudinal y circunferencial presentaban valores de strain radial similares a los del grupo control. De esta forma, las alteraciones en los parámetros de strain miocárdico en pacientes con MH y como ocurre en otras patologías, parece estar en relación con la gravedad de la enfermedad con un comportamiento diferente de acuerdo al estadio de la misma. En nuestra serie los valores de strain no están tan alterados como en la población estudiada por Xu y cols. y la correlación del SLG y SCG con el grosor miocárdico, RTG y FEVI son algo mejores en nuestra serie. Estas pequeñas diferencias se pueden explicar primero por las diferencias en la población estudiada (en el caso de Xu los pacientes tenían una mayor extensión de fibrosis miocárdica) y por otro lado porque el análisis se hizo además de globalmente por segmentos, lo cual incrementa el tamaño muestral y permite un análisis mucho más detallado de la relación entre los distintos parámetros especialmente en una patología en la que la afectación segmentaria es la regla.

C. Pronóstico de los parámetros de deformación miocárdica en pacientes con MH

La presencia de insuficiencia cardíaca representa una complicación mayor en los pacientes con MH y ensombrece el pronóstico. Sin embargo y a diferencia de como ocurre con la muerte súbita, no disponemos de herramientas capaces de estratificar el riesgo para eventos como insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular en estos pacientes. Dado que la FEVI esta normalmente preservada, son necesarios otros marcadores capaces de discriminar y detectar precozmente la disfunción sistólica en estos enfermos. Algunos estudios, realizados con ecocardiografía, han estudiado el papel pronóstico del SLG demostrando su utilidad como predictor independiente de eventos (82-86). Nuestros datos confirman el valor pronostico del SLG y añaden el del SCG y SRG evaluados mediante RMC-FT. De hecho y al igual que ocurre con otras enfermedades, el SCG y mas aun el SRG parecen tener una mejor capacidad para predecir eventos que el SLG. Hasta ahora son muy pocos los trabajos que han evaluado el papel pronostico de la deformación miocárdica circunferencial o radial. Esto se debe a que la practica totalidad de los trabajos están realizados con ecocardiografía y técnicamente la cuantificación de estos parámetros es mas difícil, menos reproducibles y se depone de muchas menos experiencia y datos al respecto. En cuanto al SGL, todos los trabajos hasta la fecha confirman su utilidad en la estratificación pronostica en estos enfermos, sin embargo su aplicación en la toma de decisiones clínicas esta muy limitada por a calidad de los trabajos publicados: escaso numero de pacientes, diferente tecnología empleada, distintos puntos de corte y definición variable de eventos entre otras. La solidez de la RMC-FT en la cuantificación de estos parámetros sin las limitaciones de la ecocardiografía y sin necesidad de secuencias adicionales en una patología que de forma rutinaria se estudia mediante RMC, apoyan el estudio de los parámetros de deformación miocárdica en la practica clínica. Nuestros

datos aportan los puntos de corte no solo para estratificar el riesgo de eventos de los pacientes, sino que también estiman la asociación de acuerdo con su normalidad o anormalidad con la masa miocárdica y mas importante aun con la cantidad de fibrosis miocárdica evaluada mediante RTG. Esto podría tener utilidad en casos seleccionados en los que no es posible completar el estudio de RMC con las secuencias de RTG o no se puede administrar contraste para disponer de información adicional diagnóstica y pronostica. Otros grupos han evaluado la utilidad y papel pronostico de la deformación miocárdica por FT obteniendo resultados similares a los comunicados por nuestro grupo que apoya la aplicación de los valores de strain obtenidos por RMC-FT en la estratificación del riesgo de nuestros pacientes en la practica clínica.

D. Valores normales y determinantes de las alteraciones en los parámetros de deformación miocárdica

El conocimiento de cuales son los valores normales de los distintos parámetros de strain evaluados mediante RMC.FT es esencial de cara a su implementación en la practica clínica. Gracias a ellos podemos definir lo que es patológico y diferenciar entre sanos y enfermos . Los valores de referencia obtenidos en nuestra población de controles sin cardiopatía, esta en consonancia con los datos publicados por otros grupos al igual que los datos de reproducibilidad (89)

El mecanismo que explica los cambios en los parámetro de deformación miocárdica en las distintas cardiopatías no se conoce de forma exacta. Inicialmente y como ya se ha comentado, los trabajos realizados con ecocardiografía apoyaban su relación exclusiva con la presencia de fibrosis miocárdica. De esta forma en la MH y en otras enfermedades los trabajos demostraban que el strain estaba alterado fundamentalmente en presencia de fibrosis. Posteriormente se ha visto que esto no es del todo cierto. Existe una relación no suficientemente conocida entre las fibras miocárdicas,

el espacio extracelular y la geometría ventricular que influyen en el comportamiento final de los parámetros de deformación (8). Y de hecho los trabajos ya comentados en pacientes trasplantados y en pacientes sometidos a miectomia aportan datos contradictorios respecto a la asociación o no de la fibrosis y la deformación miocárdica evaluada por ecocardiografía o RMC-FT. Estos resultados sugieren una relación muchos mas compleja entre los distintos componente miocárdicos en la enfermedad (2,8, 90). Trabajos realizados familias y en población pediátrica con MH sin fibrosis apoyan esta teoría pues en ellos ya se ven alterados los parámetros de deformación antes de que aparezca la fibrosis e incluso antes de que aparezca la HVI (91,92). Probablemente en esta relación también la fisiopatología de la enfermedad juega un papel importante y es posible que los hallazgos sean distintos en función de la patología. Lo que parece que es concordante en todos los trabajos y se confirma en nuestro estudio, es que el SLG es el parámetros que se altera de forma mas precoz en el seno de una cardiopatía o en como en nuestra serie cuando hay un cierto grado de disfunción ventricular latente ante una sobrecarga de volumen. A medida que progresa la enfermedad, el SCG es el que se altera y con él el radial que es el que responsable de mantener la FEVI dentro de limites normales y que cuando se altera determina el pronostico.

3. LIMITACIONES

El presente trabajo tiene algunas limitaciones que merece la pena destacar. En el caso de los pacientes con IAO, la población control, incluye algunos pacientes con hipertensión arterial. Es sabido que las cifras de presión arterial pueden alterar los valores de strain y por tanto la validez de nuestros valores normales. Sin embargo en todos los casos (30%) se trataba de una hipertensión arterial grado I o II bajo tratamiento medico y con buen control. Aún así, se detectaron diferencias significativas entre el grupo control

y los pacientes resaltando la relevancia de nuestros hallazgos. Otras de las limitaciones del trabajo, es el número final de pacientes es relativamente bajo y el estudio ha sido realizado en un único centro por lo que son necesarios más estudios, con mayor número de pacientes e idealmente multicéntricos para confirmar y reproducir estos resultados de cara a su implementación en la práctica clínica. Dado que el estudio se hizo con un único software, no es posible extrapolar nuestros resultados en términos de diagnóstico, pronóstico y reproducibilidad si no se emplea la misma herramienta. En la misma línea, dado que solo fueron incluidos pacientes con IAO, sin otras valvopatías, la extrapolación de estos resultados a otro tipo de pacientes de la rutina diaria debe realizarse con cautela. Por otro lado, hay que resaltar el hecho de que un número no despreciable de pacientes presentaron IAO moderada II, si bien el criterio de inclusión era la presencia de IAO III o IV por ecocardiografía. Esto pone de manifiesto el problema real que existe en la cuantificación de la gravedad de la IAO mediante ecocardiografía, que en muchos casos la sobreestima. De hecho, nuestros resultados coinciden con los de otras publicaciones en las que al igual que nuestra población, en algunos casos, la gravedad de la IAO evaluada por RNMC no coincide con la valorada por ecocardiografía. Este es otro de los motivos que hace que la RMC se esté convirtiendo en la técnica de imagen más empleada en la valoración no invasiva de la IAO, pues es capaz de cuantificar de forma adecuada los volúmenes, FEVI, VR, FR y diámetros aórtico que son esenciales para la toma de decisiones en estos pacientes. No obstante, el hecho de que la población final del estudio incluya paciente con distintos grados de IAO, enriquece nuestros resultados pues nos ha permitido valorar el comportamiento de los parámetros de deformación miocárdica desde el inicio de la enfermedad y su evolución con la misma. Por último, una limitación importante es que no disponemos de evaluación de la fibrosis miocárdica en el grupo de pacientes con IAO. No es posible por tanto correlacionar los datos de deformación

miocárdica con la presencia de fibrosis de reemplazo o incluso con la fibrosis difusa con las nuevas secuencias de mapeo que han mostrado su utilidad en pacientes con MH (93). Sin embargo en el momento de la realización del estudio no estaban disponibles las nuevas secuencias para la cuantificación de fibrosis difusa y por otro lado la indicación exclusivamente clínica para la administración de contraste en pacientes con IAO y FEVI normal asintomáticas no parecía justificada de forma generalizada. Pensamos y mas aun a la luz de los resultados publicados en distintas patologías que son necesarios estudios con mayor numero de pacientes que puedan estudiar la relación existente entre la fibrosis y la deformación miocárdica tanto en el diagnóstico como en el pronóstico en pacientes con insuficiencia aortica.

VI.CONCLUSIONES

- 1.- Los parámetros de deformación miocárdica evaluados mediante RMC-FT están alterados en pacientes con IAO significativa y pacientes con MH con FEVI normal y muestran unos valores diferentes a los encontrados en sujetos sin cardiopatía
- 2.- Los parámetros de mecánica ventricular no se alteran de forma homogénea en presencia de IAO significativa o MH, sino que parecen alterarse de forma secuencial de acuerdo con la gravedad de la enfermedad.
- 3.- Las alteraciones en los parámetros de deformación miocárdica están determinadas por la gravedad de la enfermedad: en los pacientes con IAO con la gravedad de la misma y en pacientes con MH con el grado de hipertrofia ventricular y fibrosis miocárdica.
- 4.- Las alteraciones en el SCG y SRF se se asocian de manera independiente con un incremento del riesgo de recambio valvular aórtico durante el seguimiento de los pacientes con IAO significativa (grados III y IV)
- 5.- La presencia de un SLG, SCG o SRG anormal se asocia con eventos cardiovasculares en el seguimiento de pacientes con MH.
- 6.- La evaluación de los parámetros de deformación miocárdica mediante RMC-FT es factible y reproducible y por tanto su incorporación a la practica clínica rutinaria es posible.

VIII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Townsend N, Nichols M, Scarborough P and Rayner M. Cardiovascular disease in Europe- epidemiological update 2015. *European Heart Journal* 2015; 36: 2696- 2705.
- 2.- Cikes M and Solomon SD. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *European Heart Journal* 2016;37:1642-1650.
- 3.- Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T et al. 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of Adult Transthoracic Echocardiography Reporting in Agreement With Recent Chamber Quantification, Diastolic Function, and Heart Valve Disease Recommendations: An Expert Consensus Document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1301-1310.
- 4.- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update From the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233-270.
- 5.- Medvedofsky D, Mor-Avi V, Amzulescu M. et al. Three-dimensional echocardiographic quantification of the left-heart chambers using an automated adaptive analytics algorithm: multicentre validation study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 ;19:47-58.
- 6.- Barletta V, Hinojar R, Carbonell A et al. Three-dimensional Full Automated Software in the Evaluation of the Left Ventricle Function: From Theory to Clinical Practice. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018; 34:1205-1213.
- 7.- Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L et al. Quantitative assessment of left ventricular size and function: side-by-side comparison of real-time three-dimensional echocardiography

and computed tomography with magnetic resonance reference. *Circulation* 2006; 114:654-661.

8.- Triposkiadis F, Giamouzis G1, Boudoulas KD et al. Left ventricular geometry as a major determinant of left ventricular ejection fraction: physiological considerations and clinical implications. *European Journal of Heart Failure* 2018; 20: 436-444.

9.- Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D y Lima JAC. Assessment of Myocardial Fibrosis With Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2011; 22: 891-903

10.- Bing R and , Dweck MR. Myocardial fibrosis: why image, how to image and clinical implications. *Heart* 2019;105:1832-1840.

11.- Karamitsos TD , Arvanitaki A, Karvounis H, Neubauer S and Ferreira V. Myocardial Tissue Characterization and Fibrosis by Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:1221-1234.

12.- Rathod RH, Powell AJ and Geva T. Myocardial Fibrosis in Congenital Heart Disease. *Circ J* 2016; 25:1300-1307.

13.- Thomson LEJ, Kim RJ and Judd RM. Magnetic Resonance Imaging for the Assessment of Myocardial Viability. *J Magn Res Imaging* 2004;19: 771-788.

14.- Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Kristina H. Haugaa KH and Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *European Heart Journal* 2016; 37:1196-1207.

15.- Moharram MA, Lamberts RR , Whalley G , Michael J. A. Williams MJA y Coffey S. Myocardial tissue characterisation using echocardiographic deformation imaging. *Cardiovascular Ultrasound* 2019; 17:27.

16.- Almutairi HM , Boubertakh R , Miquel ME and Petersen SE. Myocardial Deformation Assessment Using Cardiovascular Magnetic Resonance-Feature Tracking Technique. *Br J Radiol*. 2017; 90: 20170072

- 17.- Pedrizzetti G, Claus P , Kilner PJ and Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2016;18:51.
- 18.- Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, Beerbaum P, Kutty S. Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9: e004077.
- 19.- Maceira AM, Tuset-Sanchis L, López-Garrido M et al. (2018) Feasibility and reproducibility of feature-tracking-based strain and strain rate measures of the left ventricle in different diseases and genders. *J Magn Reson Imaging* 2018; 47:1415-1425.
- 20.- Andre F, Steen H, Matheis P et al.(2015) Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 17:25.
- 21.- Reindl M, Tiller C, Holzknecht M et al. Prognostic Implications of Global Longitudinal Strain by Feature-Tracking Cardiac Magnetic Resonance in ST-Elevation Myocardial Infarction *Circ Cardiovasc Imaging* 2019 ;12:e009404.
- 22.- Eitel I, Stiermaier T, Lange T et al. Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking for Optimized Prediction of Cardiovascular Events Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1433-1444.
- 23.- Gavara J, Rodriguez-Palomares JF, Valente F et al. Prognostic Value of Strain by Tissue Tracking Cardiac Magnetic Resonance After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1448-1457.
- 24.- Nucifora G, Muser D, Tioni C, Shah R and Selvanayagam JB. Prognostic Value of Myocardial Deformation Imaging by Cardiac Magnetic Resonance Feature-Tracking in Patients With a First ST-segment Elevation Myocardial Infarction *Int J Cardiol* 2018; 271:387-391.

- 25.- Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S et al. Assessment of Myocardial Deformation With Cardiac Magnetic Resonance Strain Imaging Improves Risk Stratification in Patients With Dilated Cardiomyopathy *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:307-315.
- 26.- Romano S, Judd RM, Kim RJ et al. Association of Feature-Tracking Cardiac Magnetic Resonance Imaging Left Ventricular Global Longitudinal Strain With All-Cause Mortality in Patients With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Circulation* 2017;135:2313-2315.
- 27.- Romano S, Judd RM, Kim RJ et al. Feature-Tracking Global Longitudinal Strain Predicts Death in a Multicenter Population of Patients With Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Incremental to Ejection Fraction and Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:1419-1429.
- 28.- Romano S, Judd RM, Kim RJ et al. Feature-Tracking Global Longitudinal Strain Predicts Mortality in Patients With Preserved Ejection Fraction: A Multicenter Study *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:940-947.
- 29.- Neisius U, Myerson L, Fahmy AS et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking Strain Analysis for Discrimination Between Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy. *PLoS One* 2019 ;14:e0221061.
- 30.- Vigneault DM, Yang E, Jensen PJ et al. Left Ventricular Strain Is Abnormal in Preclinical and Overt Hypertrophic Cardiomyopathy: Cardiac MR Feature Tracking. *Radiology* 2019;290:640-648.
- 31.- Gatti M, Palmisano A, Faletti R. Two-dimensional and Three-Dimensional Cardiac Magnetic Resonance Feature-Tracking Myocardial Strain Analysis in Acute Myocarditis Patients With Preserved Ejection Fraction. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019 ;35:1101-1109.

- 32.- Shen M, Yang Z, Diao K et al. Left Ventricular involvement in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/cardiomyopathy predicts Adverse clinical outcomes: A cardiovascular Magnetic Resonance feature tracking Study. *Sci Rep* 2019;9: 14235.
- 33.- Bhatti S, Vallurupalli S, Ambach S et al. Myocardial Strain Pattern in Patients With Cardiac Amyloidosis Secondary to Multiple Myeloma: A Cardiac MRI Feature Tracking Study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018; 34: 27-33.
- 34.- Tahir E, Starekova J, Muellerleile J et al. Impact of Myocardial Fibrosis on Left Ventricular Function Evaluated by Feature-Tracking Myocardial Strain Cardiac Magnetic Resonance in Competitive Male Triathletes With Normal Ejection Fraction. *Circ J* 2019; 83 :1553-1562.
- 35.- Hwang JW, Kim SM, Park SJ et al. Assessment of Reverse Remodeling Predicted by Myocardial Deformation on Tissue Tracking in Patients With Severe Aortic Stenosis: A Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:80.
- 36.- Stiermaier T, Lange T, Chiribiri A et al. Left Ventricular Myocardial Deformation in Takotsubo Syndrome: A Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking Study. *Eur Radiol* 2018 ;28: 5160-5170.
- 37.- Yang LT, Yamashita E, Nagata Y et al. Prognostic Value of Biventricular Mechanical Parameters Assessed Using Cardiac Magnetic Resonance Feature-Tracking Analysis to Predict Future Cardiac Events *J Magn Reson Imaging* 2017;45:1034-1045.
- 38.- Onishi T, Saha SK, Delgado-Montero A et al. Global Longitudinal Strain and Global Circumferential Strain by Speckle-Tracking Echocardiography and Feature-Tracking Cardiac Magnetic Resonance Imaging: Comparison with Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:587-596.

- 39.- Obokata M, Nagata Y, Wu VC et al. Direct comparison of cardiac magnetic resonance feature tracking and 2D/3D echocardiography speckle tracking for evaluation of global left ventricular strain. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 2016; 17: 525-532.
- 40.- Aurich M, Keller M, Greiner S et al. Left ventricular mechanics assessed by two-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging: comparison of high-resolution speckle tracking and feature tracking. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 2016;17:1370-1378.
- 41.- Lamacie MM, Thavendiranathan P, Hanneman K et al. Quantification of global myocardial function by cine MRI deformable registration-based analysis: Comparison with MR feature tracking and speckle-tracking echocardiography. *Eur Radiol* 2017; 27:1404-1415.
- 42.- Uppu SC, Shah A, Weigand J et al. Two-Dimensional Speckle-Tracking-Derived Segmental Peak Systolic Longitudinal Strain Identifies Regional Myocardial Involvement in Patients with Myocarditis and Normal Global Left Ventricular Systolic Function. *Pediatr Cardiol* 2015; 36:950-959.
- 43.- Orii M, Hirata K, Tanimoto T et al. Myocardial Damage Detected by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Patients with Extracardiac Sarcoidosis: Comparison with Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 683-691.
- 44.- Chimura M, Onishi T, Tsukishiro Y et al. Longitudinal strain combined with delayed-enhancement magnetic resonance improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart* 2017;103:679–686.
- 45.- Hoffmann R, Altiok E, Friedman Z, Becker M, Frick M. Myocardial Deformation Imaging by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Comparison to

Late Gadolinium Enhancement Cardiac Magnetic Resonance for Analysis of Myocardial Fibrosis in Severe Aortic Stenosis. *Am J Cardiol* 2014;114:1083e-1088e.

46.- Spartera M, Damascelli A, Mozes F, De Cobelli F and La Canna G. Three-dimensional speckle tracking longitudinal strain is related to myocardial fibrosis determined by late-gadolinium enhancement. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017; 33: 1351-1360.

47.- Erley J , Davide Genovese D , Natalie Tapaskar N et al. Echocardiography and cardiovascular magnetic resonance based evaluation of myocardial strain and relationship with late gadolinium enhancement. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2019; 21:46.

48.- Williams LK, Forero JF , Popovic ZB et al. Patterns of CMR measured longitudinal strain and its association with late gadolinium enhancement in patients with cardiac amyloidosis and its mimics. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2017; 19:61.

49.- Bogarapu S, Puchalski MD, Everitt MD et al. Novel Cardiac Magnetic Resonance Feature Tracking (CMR-FT) Analysis for Detection of Myocardial Fibrosis in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2016; 37: 663-673.

50.- Mazurkiewicz L, Petryka J, Spiewak M et al. Biventricular mechanics in prediction of severe myocardial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy: CMR study. *European Journal of Radiology* 2017; 91: 71-81.

51.- Camelli M, Mondillo S, Righini FM et al. Left Ventricular Deformation and Myocardial Fibrosis in Patients With Advanced Heart Failure Requiring Transplantation. *Journal of Cardiac Failure* 2016; 22: 901-907.

52.- Almaas VM, Haugaa KH, Strøm, EH et al. Noninvasive assessment of myocardial fibrosis in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2014;100:631-638.

- 53.- Cui Y, Cao Y, Song J et al. Association between myocardial extracellular volume and strain analysis through cardiovascular magnetic resonance with histological myocardial fibrosis in patients awaiting heart transplantation. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2018; 20: 25.
- 54.- Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A and Marwick, TH. Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy. A Systematic Review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2751-2768.
- 55.- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al. (2017) ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 38: 2739-2791.
- 56.- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. (2014) 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2438-2488.
- 57.- Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2017; 30: 303-371.
- 58.- Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A. et al (2013) Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:611-644.

59.- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA et al. 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). *European Heart Journal* 2014; 35: 2733-2779.

Noureldin 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.

60.- Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Neubauer S. (2005) Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005; 7:775-782.

61.- Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E.(2013) 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.

62.- Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J et al.(2013) 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.

63.- Gabriel RS, Renapurkar R, Bolen MA, Verhaert D, Leiber M, Flamm SD, Griffin BP, Desai MY. (2011) Comparison of Severity of Aortic Regurgitation by Cardiovascular Magnetic Resonance Versus Transthoracic Echocardiography. *Am J Cardiol* 2011;108:1014-1020.

64.- Flett AS, Hasleton J, Cook C, Hausenloy D, Quarta G, Ariti C, Muthurangu V, Moon JC: Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing

etiology using cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovascular imaging* 2011; 4:150-156.

65.-Harrigan CJ, Peters DC, Gibson CM, Maron BJ, Manning WJ, Maron MS, Appelbaum E: Hypertrophic cardiomyopathy: quantification of late gadolinium enhancement with contrast-enhanced cardiovascular MR imaging. *Radiology* 2011; 258:128-133.

66.- Aquaro GD, Positano V, Pingitore A, Strata E, Di Bella G, Formisano F, Spirito P, Lombardi M: Quantitative analysis of late gadolinium enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:21.

67.- Hinojar R, Covadonga Fernández-Golfín C, González-Gómez A et al. 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* 2017; 249: 467-472.

68.- Ewe SH, Haecck ML, Ng AC et al. Detection of subtle left ventricular systolic dysfunction in patients with significant aortic regurgitation and preserved left ventricular ejection fraction: speckle tracking echocardiographic analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:992-999.

69.- Smedsrud MK, Pettersen E, Gjesdal O et al. Detection of Left Ventricular Dysfunction by Global Longitudinal Systolic Strain in Patients with Chronic Aortic Regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24:1253-1259.

70.- Mizariene V, Grybauskiene R, Vaskelyte J, Jonkaitiene R, Pavilioniene J and Jurkevicius R. Strain Value in the Assessment of Left Ventricular Function and Prediction of Heart Failure Markers in Aortic Regurgitation. *Echocardiography* 2011; 28:983-992.

- 71.- Olsen NT, Sogaard P, Larsson HBW, et al. Speckle-tracking echo- cardiography for predicting outcome in chronic aortic regurgitation during conservative management and after surgery. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011; 4:223-230.
- 72.- Alashi A, Mentias A, Abdallah A et al. Incremental Prognostic Utility of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Asymptomatic Patients With Significant Chronic Aortic Regurgitation and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol Img*. 2018;11:673-682.
- 73.- Myerson SG, d'Arcy J, Mohiaddin R et al. Aortic Regurgitation Quantification Using Cardiovascular Magnetic Resonance Association With Clinical Outcome. *Circulation* 2012;126:1452-1460.
- 74.- Lee JC, Branch KR, Hamilton-Craig C, Krieger EV. Evaluation of aortic regurgitation with cardiac magnetic resonance imaging: a systematic review. *Heart* 2018;104:103-10.
- 75.- Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*. 1958; 20:1-8.
- 76.- Wigle ED, Silver MD. Myocardial fiber disarray and ventricular septal hypertrophy in asymmetrical hypertrophy of the heart. *Circulation*. 1978; 58:398-402.
- 77.- Hinojar R, Moya Mur JL, FernándezGolfín C et al. Clinical implications from three-dimensional echocardiographic analysis in hypertrophic cardiomyopathy, *Curr. Cardiovasc. Imaging Rep*. 2014; 7: 9294.
- 78.- Bogarapu S, Puchalski MD, Everitt MD, Williams RV, Weng HY, Menon SC. Novel Cardiac Magnetic Resonance Feature Tracking (CMR-FT) Analysis for Detection of Myocardial Fibrosis in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2016; 37:663-673.

- 79.- Chang SA, Lee SC, Choe YH et al. Effects of hypertrophy and fibrosis on regional and global functional heterogeneity in hypertrophic cardiomyopathy, *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 2012; 28:133-140.
- 80.- Urbano-Moral JA, E.J.Rowin EJ, M.S.Maron MS et al. Investigation of global and regional myocardial mechanics with 3-dimensional speckle tracking echocardiography and relations to hypertrophy and fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 2014; 7:11–19.
- 81.-Haland TF, Almaas VM, Hasselberg NE et al. Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 2016; 17: 613-621.
- 82.- Reant P, Mirabel M, Lloyd G. et al. Global longitudinal strain is associated with heart failure outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2016;102: 741-747.
- 83.- Funabashi N,Takaoka H, Horie S. Risk stratification using myocardial peak longitudinal strain on speckle-tracking transthoracic echocardiogram to predict major adverse cardiac events in non-ischemic hypertrophic-cardiomyopathy subjects confirmed by MDCT. *Int. J. Cardiol* 2013;168: 4586-4589.
- 84.- Smith BM, Dorfman AL, Yu S et al. Relation of strain by feature tracking and clinical outcome in children, adolescents, and young adults with hypertrophic cardiomyopathy, *Am. J. Cardiol* 2014;114: 1275-1280.
- 85.- Saito M, Okayama H, Yoshii T, Higashi H, Morioka H, Hiasa G, Sumimoto T, Inaba S, Nishimura K, Inoue K, Ogimoto A, Shigematsu Y, Hamada M,Higaki J. Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13:617-623.

- 86.-Tower-Rader A, Mohananeey D, To A, Lever HM, Popovic ZB and Desai MY. Prognostic Value of Global Longitudinal Strain in Hypertrophic Cardiomyopathy A Systematic Review of Existing Literature. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:1930-1942
- 87.- Xu H, Chen J , Yang Z et al. Early Marker of Regional Left Ventricular Deformation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Evaluated by MRI Tissue Tracking: The Effects of Myocardial Hypertrophy and Fibrosis. *J Magnet Reson Imaging* 2017; 46:1368-1376.
- 88.- Almaas VM, Haugaa KH, Strøm EH et al. Noninvasive assessment of myocardial fibrosis in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2014 ;100: 631-638.
- 89.- Taylor RJ, Moody WE, Umar F. et al. Myocardial strain measurement with feature-tracking cardiovascular magnetic resonance: normal values, *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 2015; 16: 871-881.
- 90.- Varnava AM, Elliott PM, Sharma S, McKenna WJ and Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease. *Heart* 2000; 84:476-482.
- 91.- Vigneault DM, Yang E, PatrickJ.Jensen PJ et al. Left Ventricular Strain Is Abnormal in Preclinical and Overt Hypertrophic Cardiomyopathy: Cardiac MR Feature Tracking. *Radiology* 2019; 290: 640-648.
- 92.- Mazurkiewicz L, Ziółkowska L, Petryka J et al. Left-ventricular mechanics in children with hypertrophic cardiomyopathy. CMR study. *Magnetic Resonance Imaging* 2017; 43: 56-65.
- 93.- 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):e003285.

ANEXO 1. Publicaciones relacionadas con el tema en revistas internacionales

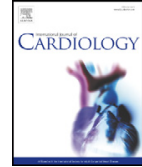
1.- Hinojar R, **Fernández-Golfín C**, González-Gómez A et al. Prognostic implications of global myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. Relations to left ventricular hypertrophy and fibrosis. *International Journal of Cardiology* 2017; 249: 467-472

2.- Hinojar R , Zamorano JL, Fernández-Méndez MA, Esteban A, Plaza-Martin M, González-Gómez A, Carbonell A, Rincón LM, Jiménez Nácher JJ, **Fernández-Golfín C**. Prognostic value of left atrial function by cardiovascular magnetic resonance feature tracking in hypertrophic cardiomyopathy



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard

Prognostic implications of global myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. Relations to left ventricular hypertrophy and fibrosis[☆]



Rocio Hinojar^{a,b,*}, Covadonga Fernández-Golfín^{a,b,c}, Ariana González-Gómez^a, Luis Miguel Rincón^{a,b,c}, Maria Plaza-Martín^a, Eduardo Casas^a, Ana García-Martín^a, M^a. Angeles Fernandez-Mendez^d, Amparo Esteban^d, Jose Julio Jimenez Nacher^a, Jose Luis Zamorano^{a,b,c}

^a Cardiology Department, University Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain

^b University Alcalá, Madrid, Spain

^c CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Spain

^d Radiology Department, University Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 February 2017

Received in revised form 5 July 2017

Accepted 21 July 2017

ABSTRACT

Background: Interstitial fibrosis, myocardial fiber disarray and non-uniform shortening are common histological features of hypertrophic cardiomyopathy (HCM). The degree of LV hypertrophy and fibrosis are postulated to contribute to the impairment of myocardial shortening. Cardiovascular magnetic resonance myocardial (CMR) feature tracking (CMR-FT) has emerged as a robust method that provides quantitative measurements of myocardial deformation. Our aim was first to evaluate LV strain parameters in HCM by CMR-FT and their dependence on both functional parameters and late gadolinium enhancement (LGE); and secondly we sought to determine their association with major cardiovascular outcomes.

Methods and results: 74 patients with HCM and 75 controls subjects underwent a CMR study including LGE imaging. Global peak longitudinal, circumferential and radial systolic strain values (GLS, GCS, GRS) were measured by CMR-FT. A primary endpoint of all-cause mortality and secondary combined endpoint of hospital admission related to heart failure, lethal ventricular arrhythmias or cardiovascular death were defined. Patients with HCM showed attenuation of all LV strain values ($p < 0.001$). Multivariate analysis showed that both LV hypertrophy and % of LGE were independent predictors of attenuated LV strains. All systolic LV strain parameters were impaired in patients with primary and secondary endpoints (follow up time: 25.6 ± 9.9 months, $p < 0.05$ and $p < 0.01$ respectively). Abnormal GLS, GCS and GRS were significantly associated with primary and secondary endpoints.

Conclusion: Both LV hypertrophy and fibrosis contribute to the impairment of LV myocardial mechanics in HCM. In this population, reduced LV strain is associated with poor cardiac outcomes, particularly cardiovascular mortality and HF.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common genetic cardiovascular disorder, resulting from sarcomere protein gene mutations and characterized by inappropriate left ventricular (LV) hypertrophy, typically asymmetric and involving the septum. Additionally, the accumulation of myocardial fibrosis, dysmorphic myocytes and disarray of fibers and fascicles are the fundamental histological substrate in

the pathophysiology of this condition [1–5]. Commonly, contractile function of individual cardiac myocytes is impaired because of these structural abnormalities, despite apparently normal (or even supernormal) global systolic function based on conventional LV ejection fraction (LVEF). LV deformation myocardial mechanics can be studied in longitudinal, transverse and circumferential direction by means of speckle tracking imaging (STI). STI-echocardiography has demonstrated superior diagnostic performance than LVEF to detect regional and global myocardial dysfunction in patients with HCM, and to be independent predictor of poor cardiovascular events [6–10]. Previous echocardiographic studies have associated global longitudinal strain (GLS) with major cardiovascular events in HCM [7,9]. LV myocardial hypertrophy and fibrosis have been postulated to be the main factors of impaired myocardial mechanics in HCM, but their individual roles remain

[☆] The author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

* Corresponding author at: University Hospital Ramón y Cajal, Carretera de Colmenar Km 9.100, Madrid 28034, Spain.

E-mail address: rocio.hinojar@salud.madrid.org (R. Hinojar).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.087>

0167-5273/© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

controversial. Cardiovascular magnetic resonance (CMR) has gained an established position in the management of HCM given its unique ability to provide detailed morphological and functional assessment of cardiac chambers and quantification of regional myocardial fibrosis within the same examination. CMR-derived myocardial feature tracking (CMR-FT), a technique analogous to STI-echocardiography, derives similar quantitative deformation parameters from conventional steady state free precession (SSFP) cine sequences with inherently better image quality but commonly lower temporal resolution [11]. In recent years CMR-FT has been validated and allowed for in-depth study of cardiomyopathies offering incremental prognostic information [12–17]. No study has evaluated the potential of LV deformation parameters by CMR—FT to predict clinical outcomes in adult patients with HCM and their dependence on morphologic parameters and tissue characteristics.

The aim of this study was to characterize LV global mechanics in HCM using CMR-FT, and to analyze their independent association with the amount of LV fibrosis and the extent of LV hypertrophy (LVH) within the same study. Secondly, we sought to evaluate LV longitudinal, radial and circumferential strain as early markers of disease-related outcomes.

2. Methods

Seventy-four patients with an unequivocal diagnosis of HCM referred for a clinically indicated CMR study were retrospectively included in this observational study. An HCM diagnosis was made by demonstration of increased LV wall thickness (LVWT) (≥ 15 mm) in one or more LV myocardial segments associated with a non-dilated LV that was not explained solely by loading conditions that could result in a similar magnitude of hypertrophy [1,18,19]. Seventy-five healthy subjects without history of cardiac disease or symptoms and normal CMR findings (normal biventricular volumes and mass, normal atrium size and absence of late gadolinium enhancement) served as the control group. Exclusion criteria for all subjects were history of athletic activity, known diagnosis of amyloidosis or Anderson-Fabry disease, as well as 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 institutional ethics committees. All procedures were carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (2000).

2.1. Cardiovascular magnetic resonance and image analysis

All patients underwent routine clinical scan protocol for volumes, mass and late gadolinium enhancement (LGE) imaging using a 1.5-Tesla MRI scanner equipped with advanced cardiac package and multi-transmit technology (Achieva, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) following professional recommendation for standardized acquisition [20,21]. All cine-images were acquired using a balanced steady-state free precession sequence in combination with parallel imaging before the administration of gadolinium (SENSitivity Encoding, factor 2) and retrospective gating during a gentle expiratory breath-hold (TE/TR/flip-angle: 1.7 ms/3.4 ms/60°, spatial resolution 1.8 × 1.8 × 8 mm). LGE imaging was performed in a gapless whole heart coverage of short axis slices ~15 min after administration of 0.2 mmol/kg body weight gadobutrol using a mid-diastolic inversion prepared 2-dimensional gradient echo sequence (TE/TR/flip-angle 2.0 ms/3.4 ms/25°, interpolated voxel size 0.7 × 0.7 × 8 mm) with a patient-adapted prepulse delay. All routine CMR analysis was performed on commercially available software (CMR 42®, Circle, Calgary, Canada). Endocardial LV borders were manually traced at end-diastole and end-systole. LV end-diastolic (EDV) and end-systolic (ESV) volumes were determined using Simpson's rule. Ejection fraction (EF) was computed as EDV-ESV/EDV. All volumetric indices were normalized to body surface area (BSA). 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 [19]. The extent of LGE per LV mass was quantified using the grayscale threshold method of \geq than six standard deviations (SDs) from the mean of remote area of normal myocardium as previously validated [22–25].

2.2. Feature tracking

LV myocardial feature tracking was performed offline using commercially available software (CMR 42®, v5.1, Circle, Calgary, Canada). Endocardial and epicardial LV borders were manually drawn in end-diastole of standard cine SSFP short and long axis images. The software algorithm tracks automatically image features like signal inhomogeneities, tissue patterns of the myocardium or anatomic structures throughout the whole cardiac cycle. The values were derived from the image by comparing the movement of the features in relation to each other along the initially drawn borders [11,14]. The anterior insertion of the right ventricle in short axis views was used to define the segments

according to the 16-segment model. Deformation is expressed as the average total peak systolic myocardial strain per measured direction.

The following parameters were routinely measured by the software: Global longitudinal strain (GLS), global radial strain (GRS) and global circumferential strain (GCS). Impaired GLS, GCS and GRS were defined as those values above 2 SDs of the normal range (control group).

2.3. Clinical outcomes

2.3.1. Outcomes

Clinical data was obtained from hospital's records and from direct communication with the patients. A primary endpoint of all-cause mortality and secondary combined endpoint (hospital admission related to heart failure, lethal ventricular arrhythmias or cardiovascular death) were defined. All CMR measurements were performed blinded to patients' outcomes.

2.4. Statistical analysis

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 \pm SD or median (interquartile range), as appropriate. For comparison of 2 and >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's correlation coefficient for normally distributed variables. Associations were explored by single and multivariate linear regressions. The differences in event-free survival according to normal and abnormal LV strain were evaluated by Kaplan-Meier survival analysis. Inter- and intraobserver reproducibility of LV deformation post-processing approach was assessed in 30 randomly selected subjects (15 HCM + 15 controls). In addition, inter- and intraobserver variability of LGE quantification was assessed in 10 HCM patients. For agreement measurements, the *endo*- and *epicardial* borders were retraced, and the threshold was redetermined. All tests were two-tailed and a *P* value of < 0.05 was considered significant.

3. Results

Demographic data and baseline characteristics of controls subjects and HCM patients are presented in Supplementary Table S1. Three subjects were excluded for insufficient image quality (2 HCM and 1 control).

Compared to controls, HCM showed higher maximal LV wall thickness (LVWT) and LV mass (Table 1). LV-end-diastolic volumes were lower and LA volumes higher in patients compared to controls. Biventricular ejection fraction was significantly higher in HCM patients. LGE was detected in 74% of HCM patients ($n = 55$) with a mean extension of $7.9 \pm 8\%$ of LV mass. Fourteen patients (19%) exhibited LGE with an extension of $> 15\%$ of LV mass. Apical aneurysm was present in two patients.

Maximum LVWT and LV mass were significantly greater in those HCM exhibiting areas of LGE (HCM_{LGE+} vs. HCM_{LGE-}, maximum LVWT: 19.4 ± 5 vs. 16 ± 3 and index LV mass LGE+ vs. LGE-: -90 ± 29 vs. 63 ± 19 , $p < 0.01$ for both).

HCM patients showed attenuation of all LV strain parameters compared to controls (Table 1) (Fig. 1). Various morphological types of HCM (concentric, septal, apical, or midventricular hypertrophy) were similar in all LV deformation values ($p > 0.05$ for all), but apical and mid ventricular HCM showed a non-significant trend to lower strains. GLS, GRS and GCS were significantly lower in patients exhibiting areas of LGE (HCM_{LGE+} vs. HCM_{LGE-}, GLS, %: -12.6 ± 4.1 vs. -17.5 ± 2.4 ; GCS, %: -14.5 ± 3.9 vs. -18.1 ± 3.5 and GRS%: 27.3 ± 8.8 vs. 36.4 ± 8.9 , $p < 0.0001$ for all). Those patients with extensive amount of LGE ($> 15\%$ of LV mass) showed significantly more attenuated LV deformation parameters compared to the remaining HCM_{LGE+} patients ($p < 0.001$ for all).

Table 2 describes the association of LV strain parameters with morphological and functional parameters and with LGE in patients with HCM. Longitudinal, circumferential and radial shortening were moderately correlated with LVEF and LA volume. All three-strain parameters were negatively correlated with the extent of LV hypertrophy investigated either as maximum LV thickness or index LV mass. Amongst both parameters, LV mass was slightly more strongly

Table 1

Global morphological, functional measures based on CMR measurements and LGE imaging. LV – left ventricular, EDV – end-diastolic volume, RV – right ventricular, LVWT – LV wall thickness, LGE – late gadolinium enhancement, LA-left atrium, GLS- global longitudinal strain, GCS- global circumferential strain, GRS- global radial strain, LGE- late gadolinium enhancement.

Variable	Controls (n = 75)	HCM (n = 74)	p-Value
LV-EDV index, ml/m ²	76 ± 14	48 ± 17	<0.001
LV-Ejection Fraction %	61 ± 7	65 ± 8	0.01
RV-Ejection Fraction %	63 ± 6	69 ± 7	<0.001
LV Mass Index (mg/m ²)	53 ± 13	88 ± 34	<0.001
Maximal LVWT (mm)	8 ± 1	18.8 ± 5	<0.001
LA volume index, ml/m ²	45 ± 10	63 ± 20	<0.001
LV Feature Tracking			
GLS, %	-19 ± 2.8	-13 ± 4.2	<0.001
GCS, %	-19 ± 2.8	-15 ± 4.1	<0.001
GRS, %	36 ± 9	29 ± 9	<0.001
LGE			
Present (n, %)	0 (0)	55 (74)	<0.001
LGE extent, mean ± SD	0 (0)	7.9 ± 8	<0.001
LGE extension:			
1–5%, n (%)	0 (0)	20 (27)	
6–10%, n (%)	0 (0)	16 (21)	
11–15%, n (%)	0 (0)	8 (11)	
16–20%, n (%)	0 (0)	5 (7)	
> 20%, n (%)	0 (0)	8 (11)	

associated with all global LV deformation values. In addition, the amount of LGE by LV mass was negatively correlated with GLS, GCS and GRS.

A multiple linear regression model revealed that both LV hypertrophy (assessed by LV mass index) and % of LGE were independent predictors of attenuated LV global deformation mechanics (GLS, GCS and GRS) (Supplementary Table S2).

A cut of value of 8% of LGE, and 84.5 g/m² of LV mass were independent predictors of impaired GLS with a sensitivity of 81% and specificity of 75%. Furthermore, 8.5% of LGE and 84 g/m² of LV mass predicted impaired GCS with a sensitivity of 75% and specificity of 82% and 7.5% of LGE per LV mass and 93 g/m² impaired GRS with a sensitivity of 83% and specificity of 96% (Supplementary Table S3).

3.1. LV mechanics and outcomes

Mean follow-up time was 25.6 ± 9.9 months. During follow-up 6 patients (8%) were admitted due to heart failure (HF). No patient suffered lethal ventricular arrhythmias. A total of 4 patients (5%) died during the follow-up. Cause of death was cardiovascular in all of them. All systolic strain parameters were significantly impaired in subjects with primary and secondary endpoints (primary endpoint, %, GLS: -9 ± 5 vs. -14 ± 4 GCS: -11 ± 6 vs. -15 ± 4 and GRS 13 ± 9 vs. 24 ± 9, p < 0.05 for all; Secondary endpoint, %, GLS: -9.5 ± 4 vs. -14 ± 4 GCS: -11 ± 5 vs. -16 ± 3 and GRS: 16 ± 9 vs. 24 ± 9, p < 0.01 for all). All six patients who were admitted due to HF had a LVEF > 50% and impaired LV strain values (see Supplementary Table S4 for myocardial mechanics values and morphologic features of patients with primary and secondary outcomes and particularly with HF admissions).

All three global LV strain were associated with the primary endpoint (GLS: HR, 0.74 [0.57–0.97], GCS, HR: 0.75 [0.57–0.98] and GRS, HR: 0.80 [0.66–0.98], p < 0.05 for all). Similarly, all strain were predictors of the secondary end-point (GLS, HR: 0.76 [0.64–0.88]; GCS, HR: 0.77 [0.66–0.91]; and GRS, HR: 0.86 [0.78–0.96], p < 0.01 for all).

Kaplan–Meier curves for the primary and secondary endpoint event-free survival are demonstrated in Fig. 2. Patients with abnormal global longitudinal strain (≥ -13.4%), global circumferential strain (≥ -13.4%), and global radial strain (≤ 18%) experienced a significantly

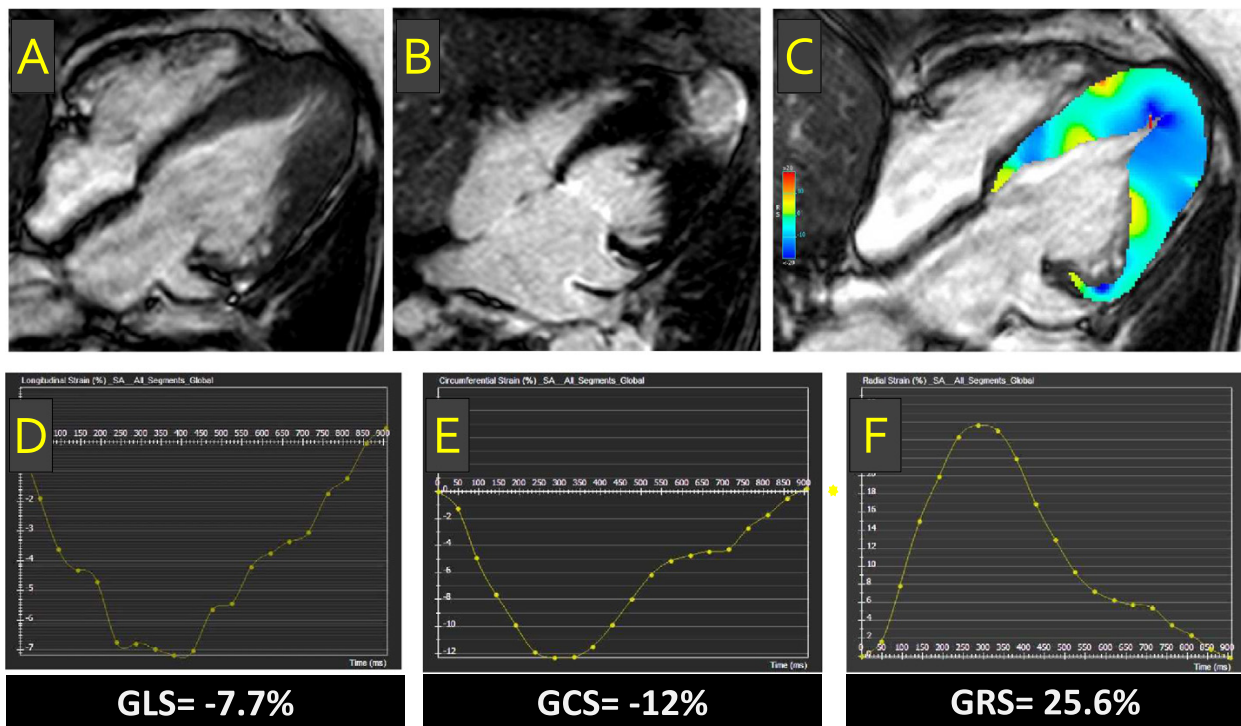


Fig. 1. Representative case of apical HCM with low strain values. Upper (A, B, C): 4-chamber cine, and LGE images with high LV mass (107gr/m²) and 19% of LGE. Lower (D, E, F): Global peak longitudinal (D), circumferential (E) and radial (F) strain curves.

Table 2
Bivariate correlation between CMR Feature Tracking deformation parameters and morphological and functional parameters and LGE in HCM.

Parameter	GLS		GCS		GRS	
	r	p-Value	r	p-Value	r	p-Value
LVEF	0.43	<0.001	0.47	<0.001	0.52	<0.001
LV max thickness	-0.53	<0.001	-0.47	<0.001	-0.43	<0.001
LV mass index	-0.69	<0.001	-0.64	<0.001	-0.61	<0.001
LA volume	-0.34	<0.001	-0.23	<0.001	-0.24	<0.001
LGE extension (by %LV mass)	-0.64	<0.001	-0.53	<0.001	-0.55	<0.001

higher rate of all cause-death. Comparable results were obtained for the prediction of the secondary endpoint.

3.2. Normal values of LV deformation parameters

Table 1 shows the obtained normal values for global longitudinal, circumferential and radial strain in controls. All LV strain parameters for women were higher than those of men ($p < 0.001$). Age was moderately associated with decrease in GLS, GCS and GRS in controls ($r = -0.41, r =$

$-0.48, r = 0.52, p < 0.001$). Gender or age was not associated or correlated with any strain parameter in HCM patients ($p > 0.05$ for both).

3.3. Inter- and intraobserver reproducibility

Intra- and inter-observer agreements for LV deformation values (GLS, GCS and GRS) and LGE quantification across the whole cohort were high (R.H and C.F.G); similarly, the intra- and inter-observer coefficients of variations (CoV) were low (Supplementary material Table S5).

4. Discussion

The current study demonstrates impaired LV global mechanics in the longitudinal, circumferential and radial direction in patients with HCM using CMR-FT. Our results show that both the amount of LV hypertrophy and the extension of LV fibrosis are independent predictors of impaired LV global strain parameters. We further show that reduced GLS, GCS and GRS are associated with major cardiac outcomes and particularly with cardiovascular mortality and HF.

HCM is characterized by non-uniformities in fiber shortening and alterations in the pattern of myocardial deformation, usually not detected

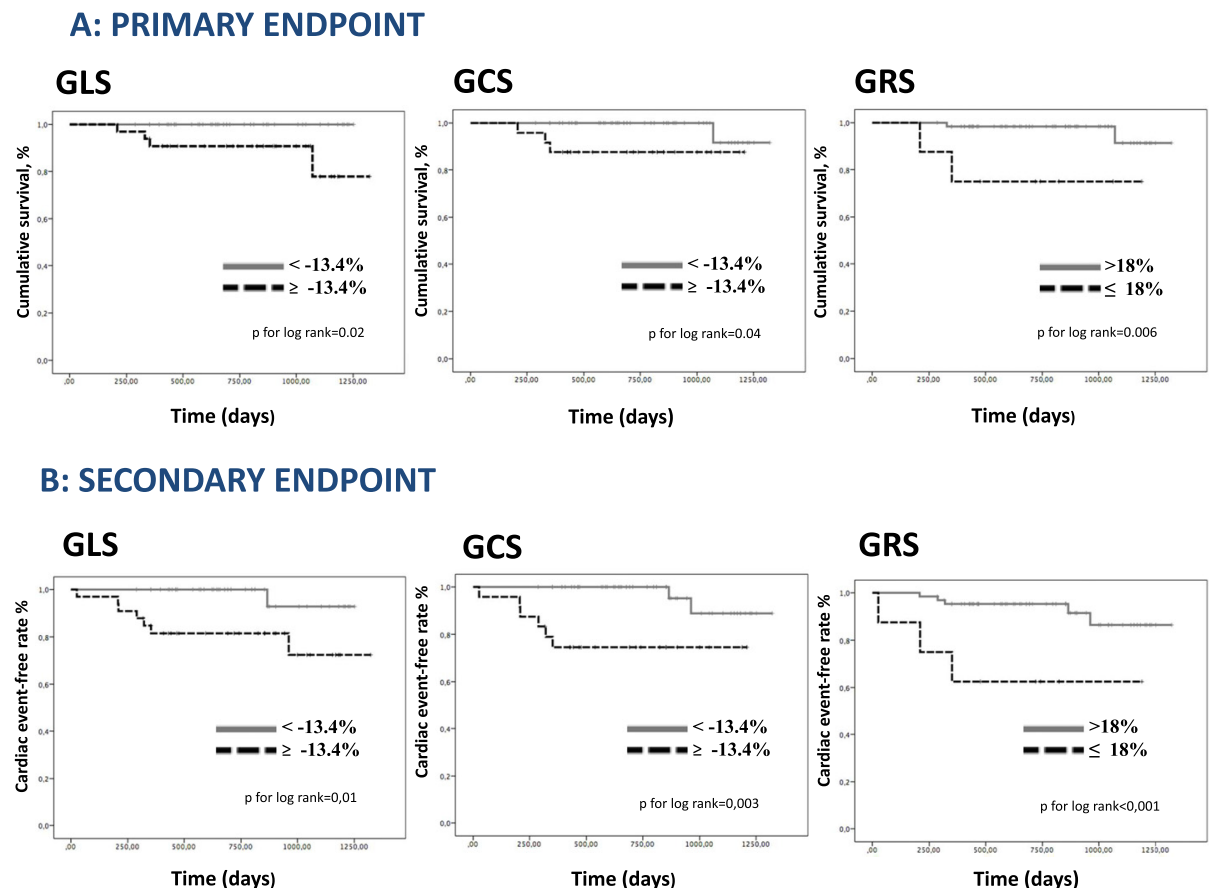


Fig. 2. A- Primary outcome (all cause-death) Kaplan–Meier survival analysis for patients with normal and abnormal global longitudinal strain (GLS), global circumferential strain (GCS) and global radial strain (GRS). A lower free survival is shown in patients with abnormal GLS, abnormal GCS and abnormal GRS. B- Secondary composite outcome Kaplan–Meier survival analysis for patients with normal and abnormal global longitudinal strain (GLS), global circumferential strain (GCS) and global radial strain (GRS). A lower free of event survival (hospital admission related to heart failure, lethal ventricular arrhythmias or cardiovascular death) is observed in patients abnormal GLS, abnormal GCS and abnormal GRS.

by means of conventional measures of LV systolic function (i.e. LVEF). Myocardial strain yields superior index for the assessment of global and regional myocardial function and has shown to be a more sensitive and earlier marker of contractile dysfunction in different cardiomyopathies [6,9,10,12,13,16]. Strain by echocardiography is commonly limited due to problems related to image quality, observer dependency and signal noise. CMR-FT, similarly to STI-echocardiography, tracks intramyocardial features over the time detected between the epicardial and endocardial myocardial tissue boundaries in conventional cine sequences but often associated with better image quality. However, lower temporal resolution may underestimate the displacement and strain values compared to echocardiography. Initial CMR attempts to study deformation parameters applied tagged imaging methods with promising results but currently, they are poorly incorporated into clinical protocols mainly due to a significant increase in the acquisition and post-processing times. CMR-FT has been applied in different cardiomyopathies, allowing a simple and fast quantification of LV function, creating high expectation in the cardiology community.

In agreement with previous evidence based on echocardiographic studies, we show impaired global longitudinal, circumferential and radial mechanics in our cohort of HCM. We further demonstrate that the degree of LV hypertrophy and the amount of LV fibrosis affect independently all three components of LV mechanics. LV hypertrophy, particularly LV mass, seems to play the most powerful factor (over LGE) affecting LV myocardial strains.

The association between impaired LV strain and morphological and tissue abnormalities in HCM remains controversial. Previous evidence performed with echocardiography-STI suggested an association between regional strain and fibrosis in the first place and secondly, between strain and LV hypertrophy [25–28]. LGE is usually detected in areas of higher LV thickness in HCM and accordingly, regional strain are usually attenuated in LGE+ segments. Whether LV fibrosis (measured by LGE) and LVH are independent from each other remain a challenging dilemma. Previous evidence provided by Urbano et al. failed to demonstrate an independent role of LV fibrosis in global deformation parameters [26]. Unlike our study, STI were examined by echocardiography with slightly lower number of patients. Other groups' results are in agreement with ours. Chang SA. et al. showed that the extent of regional LGE was associated with regional impairment of myocardial function demonstrated by LV longitudinal strain independent of morphological changes of the myocardium [25]. We expand the available evidence, demonstrating than LV mass (or in slightly lower degree LV thickness) and LGE are contributors of impaired LV global mechanics, independently of each other.

HF represents a major complication determining long-term prognosis in HCM. Patients are usually stratified to identify individuals with high-risk of sudden cardiac death [1]. For the moment, there is no general recommendation in terms of prevention of other cardiovascular events related to the condition, particularly HF. As LVEF is usually preserved, more sensitive and earlier markers of myocardial dysfunction are needed in clinical practice. In our cohort, all patients admitted due to HF had normal LVEF and therefore, impaired global mechanics seem to be of particular prognostic interest. Impaired LV strain values in HCM were associated with greater myocardial fibrosis and more severe hypertrophy. These could be the potential mechanism by which myocardial mechanics are related to HF, but still needs to be explored further. Previous studies have also shown that GLS assessed by echocardiography is an independent predictor of adverse outcomes in HCM patients [7–9]. Our results confirm that not only GLS but also GRS and GCS are associated with higher rates of deaths and poor cardiovascular outcomes.

CMR has gained an established position in the evaluation of different cardiomyopathies. Faster imaging, increased availability of equipment and imaging expertise have led to a widespread use of CMR in patients with HCM. CMR-FT software is applied to standard CMR cine sequences, obviating the need for time-consuming and technically complex pulse

sequences. Unlike, echocardiography, CMR is characterized by an excellent morphological image quality of the LV, allowing the measurements of LV mechanics in most patients and segments with a fast, easy and reproducible approach [11,14,29–35]. Although, future studies are needed to support our results and the understanding of the relevance of this tool, the application of CMR-FT in the diagnosis and risk stratification of HCM patients undergoing clinical routine CMR may become a short-term reality.

Lastly, the normal values in our control cohort are in concordance with previously published reference values for LV circumferential, radial and longitudinal strain [28,36]. Similarly to other groups we show good intra and interobserver reproducibility [29–35]. Reference values of LV strains are essential to define “disease” and to implement their use in clinical practice.

4.1. Limitations

First, this was an observational single center study with small sample size and therefore, low number of events that may limit the overall power of the study. In addition, given the observational nature of the study, a higher risk subset of patients directly derived to ICD implantation (and with contraindication for a CMR study) may have been excluded. We demonstrate high intra and inter-observer reproducibility, however all LV strain measurements were performed with CMR 42® FT software. Recent evidence has reported acceptable inter-vendor agreement between different software types of FT, however significant differences in strain measurements between different CMR-FT vendors cannot be excluded; for the moment CMR-FT values by different software can not considered interchangeably [37]. Future efforts to standardize available solutions would be desirable to reduce inter-vendor variability and facilitate comparative measures of LV deformation.

In conclusion, the extent of myocardial fibrosis and LV hypertrophy are independent predictors of impaired LV mechanics in patients with HCM. Abnormal longitudinal, circumferential and radial strain values are associated with adverse cardiovascular outcomes. The feasibility and high reproducibility of CMR-FT that is applied to conventional cine CMR images suggest that this tool may be implemented in the routine evaluation of HCM patients.

4.2. The translational aspect of the work

Speckle tracking-echocardiography has demonstrated superior diagnostic performance than left ventricular ejection fraction (LVEF) to detect regional and global myocardial dysfunction in patients with HCM. LV myocardial hypertrophy and fibrosis have been postulated to be the main factors of impaired myocardial mechanics in HCM, but their individual roles remain controversial. Cardiovascular magnetic resonance myocardial (CMR) feature tracking (CMR-FT), similarly to speckle tracking-echocardiography, tracks intramyocardial features over the time detected between the epicardial and endocardial myocardial tissue boundaries in conventional cine sequences but often associated with inherently better image quality and lower observer dependency [11,29–35]. This study evaluates the potential of LV deformation parameters by CMR-FT to predict clinical outcomes in adult patients with HCM and their dependence on morphologic parameters and replacement myocardial fibrosis. Our results show that reduced global longitudinal, circumferential and radial strain parameters by CMR-FT are associated with major cardiac outcomes and particularly with cardiovascular mortality and heart failure. Both the amount of LV hypertrophy and the extension of LV fibrosis are independent predictors of impaired LV global strain values. The feasibility and high reproducibility of CMR-FT, which is applied to conventional cine CMR images, suggest that this tool may be implemented in the routine evaluation of HCM patients.

Disclosures of conflicts of interest

None.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.087>.

References

- [1] Authors/Task Force members, P.M. Elliott, A. Anastakis, M.A. Borger, et al., 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.* 35 (2014) 2733–2779.
- [2] E.D. Wigle, M.D. Silver, Myocardial fiber disarray and ventricular septal hypertrophy in asymmetrical hypertrophy of the heart, *Circulation* 58 (1978) 398–402.
- [3] A.M. Varnava, P.M. Elliott, S. Sharma, et al., Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease, *Heart* 84 (2000) 476–482.
- [4] R. Hinojar, R. Botnar, J.C. Kaski, et al., Individualized cardiovascular risk assessment by cardiovascular magnetic resonance, *Futur. Cardiol.* 10 (2014) 273–289.
- [5] R. Hinojar, N. Varma, N. Child, 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* 8 (12) (Dec 2015).
- [6] R. Hinojar, J.L. Moya Mur, C. Fernández Golfin, et al., Clinical implications from three-dimensional echocardiographic analysis in hypertrophic cardiomyopathy, *Curr. Cardiovasc. Imaging Rep.* 7 (2014) 9294.
- [7] M. Saito, H. Okayama, T. Yoshii, et al., Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy, *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 13 (7) (Jul 2012) 617–623.
- [8] V.M. Almas, K.H. Haugaa, E.H. Strøm, et al., Noninvasive assessment of myocardial fibrosis in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy, *Heart* 100 (8) (Apr 2014) 631–638.
- [9] P. Reant, M. Mirabel, G. Lloyd, et al., Global longitudinal strain is associated with heart failure outcomes in hypertrophic cardiomyopathy, *Heart* 102 (10) (May 15 2016) 741–747.
- [10] N. Funabashi, H. Takaoka, S. Horie, Risk stratification using myocardial peak longitudinal-strain on speckle-tracking transthoracic-echocardiogram to predict major adverse cardiac events in non ischemic hypertrophic-cardiomyopathy subjects confirmed by MDCT, *Int. J. Cardiol.* 168 (4) (Oct 9 2013) 4586–4589.
- [11] G. Pedrizzetti, P. Claus, P.J. Kilner, et al., Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 18 (1) (Aug 26 2016) 51.
- [12] S.J. Buss, K. Breuninger, S. Lehrke, et al., Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy, *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 16 (2015) 307–315.
- [13] P. Heermann, D.M. Hedderich, M. Paul, et al., Biventricular myocardial strain analysis in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) using cardiovascular magnetic resonance feature tracking, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 16 (2014) 75.
- [14] A. Schuster, K.N. Hor, J.T. Kowallick, et al., Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking: concepts and clinical applications, *Circ. Cardiovasc. Imaging* 9 (4) (Apr 2016) e004077.
- [15] B.M. Smith, A.L. Dorfman, S. Yu, Russell MW3, et al., clinical significance of late gadolinium enhancement in patients <20 years of age with hypertrophic cardiomyopathy, *Am. J. Cardiol.* 113 (7) (Apr 1 2014) 1234–1239.
- [16] B.M. Smith, A.L. Dorfman, S. Yu, B.M. Smith, A.L. Dorfman, S. Yu, M.W. Russell, et al., Relation of strain by feature tracking and clinical outcome in children, adolescents, and young adults with hypertrophic cardiomyopathy, *Am. J. Cardiol.* 114 (8) (Oct 15 2014) 1275–1280.
- [17] S. Bogarapu, M.D. Puchalski, M.D. Everitt, et al., Novel cardiac magnetic resonance feature tracking (CMR-FT) analysis for detection of myocardial fibrosis in pediatric hypertrophic cardiomyopathy, *Pediatr. Cardiol.* 37 (4) (Apr 2016) 663–673.
- [18] P. Elliott, B. Andersson, E. Arbustini, 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.* 29 (2008) 270–276.
- [19] N. Cardim, M. Galderisi, T. Edvardsen, et al., Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association, *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 16 (3) (Mar 2015) 280.
- [20] C.M. Kramer, J. Barkhausen, S.D. Flamm, et al., 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.* 15 (2013) 91.
- [21] J. Schulz-Menger, D.A. Bluemke, J. Bremerich, 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 (2013) 35.
- [22] A.S. Flett, J. Hasleton, C. Cook, et al., Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance, *JACC Cardiovasc. Imaging* 4 (2011) 150–156.
- [23] C.J. Harrigan, D.C. Peters, C.M. Gibson, et al., Hypertrophic cardiomyopathy: quantification of late gadolinium enhancement with contrast-enhanced cardiovascular MR imaging, *Radiology* 258 (2011) 128–133.
- [24] G.D. Aquaro, V. Positano, A. Pingitore, et al., Quantitative analysis of late gadolinium enhancement in hypertrophic cardiomyopathy, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 12 (2010) 21.
- [25] S.A. Chang, S.C. Lee, Y.H. Choe, et al., Effects of hypertrophy and fibrosis on regional and global functional heterogeneity in hypertrophic cardiomyopathy, *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 28 (Suppl. 2) (Dec 2012) 133–140.
- [26] J.A. Urbano-Moral, E.J. Rowin, M.S. Maron, et al., Investigation of global and regional myocardial mechanics with 3-dimensional speckle tracking echocardiography and relations to hypertrophy and fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy, *Circ. Cardiovasc. Imaging* 7 (1) (Jan 2014) 11–19.
- [27] T.F. Haland, V.M. Almas, N.E. Hasselberg, et al., Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy, *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 17 (6) (Jun 2016) 613–621.
- [28] R.J. Taylor, W.E. Moody, F. Umar, et al., Myocardial strain measurement with feature-tracking cardiovascular magnetic resonance: normal values, *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 16 (2015) 871–881.
- [29] P. Clauss, A. Salem Omar, G. Pedrizzetti, et al., Tissue tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics: principles, normal values, and clinical applications, *JACC Cardiovasc. Imaging* 8 (12) (Dec 2015) 1444–1460.
- [30] A. Kempny, R. Fernández-jiménez, S. Orwat, et al., Quantification of biventricular myocardial function using cardiac magnetic resonance feature tracking, endocardial border delineation and echocardiographic speckle tracking in patients with repaired tetralogy of Fallot and healthy controls, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 14 (May 31 2012) 32.
- [31] T. Onishi, S.K. Saha, D.R. Ludwig, et al., Feature tracking measurement of dyssynchrony from cardiovascular magnetic resonance cine acquisitions: comparison with echocardiographic speckle tracking, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 15 (Oct 17 2013) 95.
- [32] T. Onishi, S.K. Saha, A. Delgado-Montero, et al., Global longitudinal strain and global circumferential strain by speckle-tracking echocardiography and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging: comparison with left ventricular ejection fraction, *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 28 (5) (May 2015) 587–596.
- [33] A. Kempny, R. Fernández-jiménez, S. Orwat, et al., Quantification of biventricular myocardial function using cardiac magnetic resonance feature tracking, endocardial border delineation and echocardiographic speckle tracking in patients with repaired tetralogy of Fallot and healthy controls, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 14 (2012 May 31) 32.
- [34] A. Padiyath, P. Gribben, J.R. Abraham, et al., Echocardiography and cardiac magnetic resonance based feature tracking in the assessment of myocardial mechanics in tetralogy of Fallot: an intermodality comparison, *Echocardiography* 30 (2013) 203–210.
- [35] S. Orwat, A. Kempny, G.P. Diller, et al., Cardiac magnetic resonance feature tracking: a novel method to assess myocardial strain. Comparison with echocardiographic speckle tracking in healthy volunteers and in patients with left ventricular hypertrophy, *Kardiol. Pol.* 72 (4) (2014) 363–371.
- [36] F. Andre, H. Steen, P. Matheis, et al., Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 17 (2015) 25.
- [37] A. Schuster, V.C. Stahnke, C. Unterberg-Buchwald, et al., Cardiovascular magnetic resonance feature-tracking assessment of myocardial mechanics: Intervendor agreement and considerations, *Clin. Radiol.* 70 (9) (Sep 2015) 989–998.



Prognostic value of left atrial function by cardiovascular magnetic resonance feature tracking in hypertrophic cardiomyopathy

Rocio Hinojar^{1,2} · Jose Luis Zamorano^{1,2,3} · M^a Angeles Fernández-Méndez⁴ · Amparo Esteban⁴ · Maria Plaza-Martin^{1,2} · Ariana González-Gómez^{1,2} · Alejandra Carbonell^{1,5} · Luis Miguel Rincón^{1,2,3} · Jose Julio Jiménez Nácher^{1,2} · Covadonga Fernández-Golfín^{1,2,3}

Received: 24 October 2018 / Accepted: 14 January 2019 / Published online: 31 January 2019
© Springer Nature B.V. 2019

Abstract

Left atrium (LA) size has an important role in determining prognosis and risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking (CMR-FT) is a novel technique for the quantification of LA function. Our aim was first to evaluate LA function by CMR-FT and volumetric analysis in patients with HCM; and secondly we sought to determine the association of LA-longitudinal strain (LA-LS) with major cardiovascular outcomes, particularly all cause mortality and heart failure. 75 patients with HCM and 75 control subjects underwent a conventional CMR study including assessment of LA function by CMR-FT (LA-LS) and volumetric analysis. A primary endpoint of all-cause mortality and secondary combined endpoint of hospital admission related to heart failure, lethal ventricular arrhythmias or cardiovascular death were defined. Compared to controls, LA-LS and all volumetric indices of LA function were significantly impaired in HCM even in patients with normal LA volume and normal LV filling pressures. LA-LS showed moderate-high correlation with LA-emptying fraction (total, active and passive LA-EF, $r = 0.68$, $r = 0.67$, $r = 0.31$, $p < 0.001$ for all) and with parameters of diastolic function (E/\dot{e} , $r = 0.4$, $p < 0.001$). The age, minimum LA volume and % of LGE were independent predictors of LA-LS ($p < 0.01$ for all). During a mean follow-up of 3.3 ± 1.2 years LA-LS was associated with the primary (HR: 0.85 (0.73–0.98), $p = 0.02$) and the secondary end-point (HR: 0.88 (0.82–0.96), $p = 0.003$). LA-LS by CMR-FT provides accurate measurements of LA function in HCM patients. LA-LS may become a novel potential predictor of poor cardiac outcomes, particularly cardiovascular mortality and HF.

Keywords Hypertrophic cardiomyopathy · Cardiac magnetic resonance · Left atrial strain · Outcomes · Heart failure

Introduction

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a complex and the most common inheritable cardiovascular disease, associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. Left atrial (LA) size is a marker of disease severity and independently predicts adverse long-term clinical outcomes, including atrial fibrillation, systemic thromboembolic events, and heart failure [1–3]. Recent European guidelines have incorporated LA diameter into the stratification risk model to predict sudden cardiac death at 5 years in patients with HCM. However, in addition to LA dimension, the importance of LA contractile function is increasingly recognized as an earlier parameter of the functional status of the LA. In HCM, improvement of LA function correlates with the decrease in the left ventricular (LV) outflow gradient after alcohol-induced septal ablation or septal myectomy and decreased

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s10554-019-01534-8>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Rocio Hinojar
rociohinojar@gmail.com

¹ Cardiology Department, University Hospital Ramón y Cajal, Carretera de Colmenar Km 9.100, 28034 Madrid, Spain

² University Alcalá, Madrid, Spain

³ CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain

⁴ Radiology Department, University Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain

⁵ Cardiology Department, University Hospital Doce de Octubre, Madrid, Spain

LA function independently predicts new-onset atrial fibrillation [4–7].

LA deformation was firstly studied with echocardiographic speckle tracking allowing detailed evaluation of LA phasic function in HCM by volumetric and strain measurements [6–9]. Cardiovascular magnetic resonance feature tracking (CMR-FT) represents a novel approach to assess LA deformation directly from standard steady-state free precession (SSFP) cine CMR. CMR-FT makes use of offline tracking of tissue voxel motion allowing the evaluation of longitudinal atrial deformation. The technique has been used to study LA longitudinal strain and can discriminate between health and disease in patients with heart failure [10]. LA assessment by CMR-FT has demonstrated to be feasible and highly reproducible with higher tracking quality compared to echocardiographic speckle tracking [11]. LA deformation assessed by LA-LS can detect an earlier stage of LA dysfunction. While evidence exists that LA enlargement is predictor of adverse cardiovascular outcomes in HCM, there is no data regarding the prognostic implication of impaired left atrial contractile function to predict heart failure or cardiovascular death in this population. The aim of the present study is to evaluate the LA function by CMR-FT in patients with HCM compared to controls and secondly, to test the association with major outcomes, particularly all-cause death and heart failure.

Methods

Patients with unequivocal diagnosis of HCM referred for a clinically indicated CMR study were included in this study. An HCM diagnosis was made by demonstration of increased LV wall thickness (≥ 15 mm) in one or more LV myocardial segments associated with a non-dilated LV that was not explained solely by loading conditions that could result in a similar magnitude of hypertrophy [1, 11, 12]. Age and gender matched subjects without history of cardiac disease or symptoms and normal CMR findings (including normal biventricular volumes and mass, normal atrium volume and absence of late gadolinium enhancement) served as the control group [13, 14].

All individuals were in sinus rhythm at the time of imaging. Exclusion criteria for all subjects were history of athletic activity, known diagnosis of amyloidosis or Anderson-Fabry disease, as well as 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 institutional ethics committees. All procedures were carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (2000).

Cardiovascular magnetic resonance

All subjects underwent a routine clinical scan protocol for volumes and mass and tissue characterisation with LGE using a 1.5-Tesla MRI scanner equipped with advanced cardiac package and multi-transmit technology (Achieva, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) following professional recommendation for standardized acquisition [15]. Details of CMR sequence parameters and image postprocessing are included in Supplementary Material.

LA function

a. CMR-feature tracking LA myocardial feature tracking was performed offline using dedicated software (CMR 42®, Circle, Calgary, Canada). Endocardial and epicardial LV borders were manually drawn in end-diastole of standard cine SSFP short and long axis images. LA endocardial borders were manually traced in long axis views of the cine images when the atrium was at its minimum volume and the fully automated tracking algorithm was applied. LA-longitudinal strain (LA-LS) was measured as peak systolic reservoir strain (Fig. 1). Impaired myocardial global LV longitudinal strain (GLS) and LA-LS were defined as the value above 2 SDs of the normal range (control group).

b. Volumetric analysis Manual tracings of the LA area and length were performed in the 2- and 4-chamber view. LA volumes were calculated using the previously validated biplane area-length method [14] according to the formula:

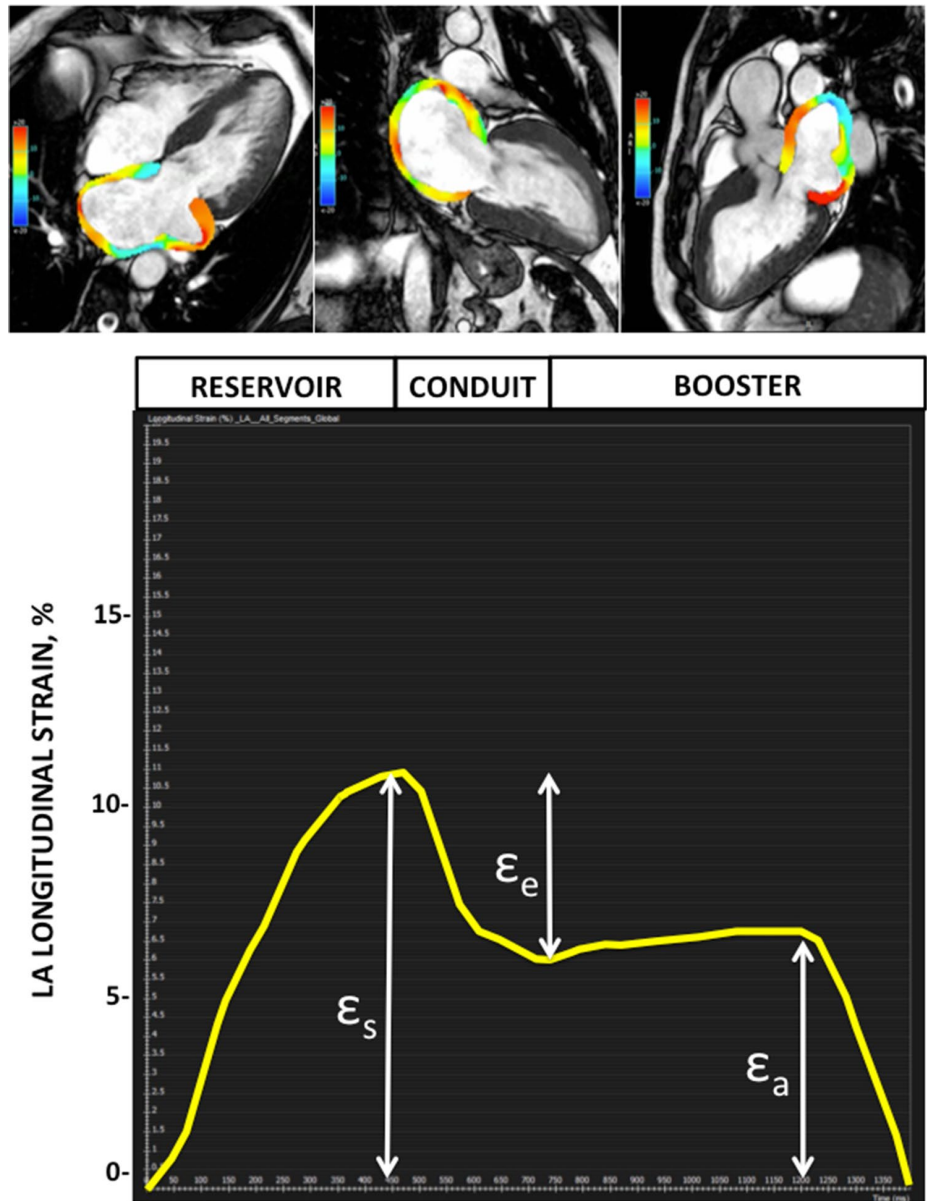
LA volume (ml) = $0.85 \times A2C \times A4C / L$, where A2C and A4C are the LA areas on the 2- and 4-chamber views, respectively, and L is the shorter long-axis length of the LA from either the 2- or the 4-chamber views.

The following volumetric calculations were performed [14]:

- Maximum LA volume (LAV_{max}) assessed at LV end-systole the time at which atrial volume was largest just before mitral valve opening.
- Minimum volume (LAV_{min}): at late LV end-diastole, the time at which atrial volume is at its nadir before mitral valve closure, after LA contraction.
- Volume before atrial contraction (LAV_{preA}): the last frame before mitral valve reopening.

Total LA emptying fraction (LAEF Total, corresponding to atrial reservoir function), passive LA emptying fraction (LAEF passive, corresponding to atrial conduit function) and LA active emptying fraction (LAEF active, corresponding to atrial contractile booster pump function)

Fig. 1 Composite figure showing measurement of total peak left atrial longitudinal strain using CMR-FT from an apical 4, 2 and 3-chamber view in a representative patients with obstructive HCM. Lower: LA strain profiles. Three aspects of LA strain are displayed: passive strain (ϵ_e , corresponding to atrial conduit function), active strain (ϵ_a , corresponding to atrial contractile booster pump function), and total peak strain, the sum of passive and active strain (ϵ_s , corresponding to atrial reservoir function)



were assessed from above LA volumetric parameters (Supplementary Table S2).

Echocardiography

All patients underwent clinical transthoracic echocardiography (TTE) according to the recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging [16]. Early myocardial tissue Doppler relaxation velocities (E') were measured at the lateral and septal wall of the mitral annulus. In addition, those variables included in the risk stratification model were collected [1]. Maximum LV wall thickness was defined as the greatest thickness using parasternal short-axis plane in 2-D echocardiography. Left atrial (LA) diameter

was determined by M-Mode or 2D-echocardiography in the parasternal long axis plane. The maximum LV outflow gradient was determined at rest and with Valsalva provocation using pulsed and continuous wave Doppler from the apical three and five chamber view. Peak outflow tract gradients were determined using the modified Bernoulli equation: $\Delta P = 4 \cdot V^2$, where V is the peak aortic outflow velocity.

Outcomes

At least 6 months following the CMR, clinical data was obtained from hospital’s records and from direct communication with the patients. A primary endpoint of all-cause

mortality and secondary combined endpoint (development or progression of heart failure requiring hospitalization, lethal ventricular arrhythmias or cardiovascular death) were defined. When a patient experienced > 1 secondary endpoint, the first event was chosen. When > 1 secondary endpoint occurred simultaneously, the worse event was chosen (CV death > ventricular arrhythmias > congestive heart failure). All CMR measurements were performed blinded to patients' outcomes.

Statistical analysis

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 \pm SD or median (interquartile range), as appropriate. For comparison of two and more than two normally distributed variables, Student's *t*-test, and the Chi square test were employed as appropriate. Correlations were assessed using Pearson's correlation coefficient for normally distributed variables and Spearman's correlation coefficient for non-parametric data. Associations were explored by single and multivariate linear regressions. The multivariate model was based on those variables that were significant in the univariate model. The differences in event-free survival according to normal and abnormal LA-LS strain were evaluated by Kaplan–Meier survival analysis and were compared by log-rank tests. Inter- and intraobserver reproducibility and agreement of LA deformation post-processing approach was assessed in 30 randomly selected subjects (15 HCM + 15 controls) by the coefficient of variation (CoV) and intraclass correlation coefficient (ICC). All tests were two-tailed and a P value of less than 0.05 was considered significant.

Results

Seventy-five HCM patients and seventy-five controls subjects were included in the study. Subject characteristics are presented in Supplementary Table S1. 46 patients (61%) exhibited asymmetrical septal HCM, 18 apical variant (24%), four symmetric type (5%), three mid-ventricular type (4%) and four sigmoid type (5%). Nearly one-third of HCM patients were in NYHA class II or greater, but the majority of patients had a low-estimated risk of SCD at 5 years (median SCD score: 1.87 (1.33–1.87); 80% of patients with an estimated risk below 4%) [1].

Compared to controls, HCM showed higher maximal LV wall thickness, higher LV mass and increased E/\dot{e} ratio (Table 1). LV-end-diastolic volumes were lower and LA size (LA volumes and LA diameter) higher in patients compared

to controls ($p < 0.001$). Biventricular ejection fraction was significantly higher but global longitudinal strain (GLS) impaired in HCM patients. LGE was present in 73% of HCM patients, with a median extension of 6% (2–11) of the LV mass. 32% of patients have significant mitral regurgitation (\geq grade II), mainly due to the systolic anterior motion of the valve.

LA Function

A- LA volumetrics

Maximal and minimal LA volumes were larger in HCM compared to controls. In addition, total, active and passive LA-ejection fractions (reservoir, conduit and contractile atrial function respectively) were significantly impaired in HCM (Table 2). In subgroups analysis, those patients with normal LA volume ($n = 31$) or normal LV filling pressures (septal $E/\dot{e} < 8$) ($n = 41$) showed impaired total, active and passive LA-ejection fractions ($p < 0.001$ for all). Those patients exhibiting areas of LGE did not show different LA volumes or LA function ($p > 0.05$ for all).

B- LA strain

Compared to controls, LA longitudinal strain was significantly reduced in HCM (Table 2) ($p < 0.001$ for all). Similarly to volumetric analysis, those patients with normal LA volume or normal LV filling pressures showed impaired LA-LS ($p < 0.001$ for both) (Fig. 2). 48% of patients with normal LA volume ($n = 15$) and 34% of patients with normal LV filling pressures ($n = 13$) exhibited an abnormal LA-LS. In addition, LA-LS was also more reduced in those HCM with areas of LGE (HCM_{LGE+} vs. HCM_{LGE-} , LA-LS, %: 16.0 ± 7 vs. 22.5 ± 9 , $p = 0.005$). Patients with obstructive HCM (LVOT gradient ≥ 30 mm Hg) exhibited a trend of lower LA-LS (obstructive HCH vs. non-obstructive HCM, LA-LS, %: 14.5 ± 3 vs. 17.2 ± 8 , $p = 0.14$).

Analysis of relationships

In patients with HCM, LA-LS showed moderate negative correlation with parameters of diastolic function (E/\dot{e}) ($r = -0.43$, $p < 0.001$), LV mass ($r = -0.46$, $p < 0.001$), maximum LV wall thickness ($r = 0.38$, $p < 0.001$), amount of LGE ($r = -0.47$, respectively, $p < 0.001$), GLS ($r = 0.65$, $p < 0.001$) and with the current SCD risk prediction model ($r = -0.33$, $p = 0.005$). Furthermore, a strong-to-moderate relation was found between LA function by volumetric indexes, LA volume and LA-LS (Table 3).

Table 1 Global morphological and functional measures based on CMR measurements and on echocardiography

Variable	Controls (n=75)	HCM (n=75)	p-value
CMR variables			
LV-EDV index (ml/m ²)	75 ± 14	43 ± 17	<0.001
LV-ejection fraction (%)	62 ± 7	66 ± 8	0.01
LV-GLS (%)	- 19 ± 2.8	- 13 ± 4.2	<0.001
RV-ejection fraction (%)	63 ± 6	69 ± 7	<0.001
LV Mass Index (mg/m ²)	53 ± 14	85 ± 19	<0.001
Maximal LVWT (mm)	8 ± 1	18.8 ± 5	<0.001
Maximum LA volume index, ml/m ²	44 ± 10	63 ± 20	<0.001
LGE			
Present, n (%)	0 (0)	55 (73)	<0.001
LGE extent (as % LV mass), median (interquartile range)	0 (0)	6 (2–11)	<0.001
Echocardiographic variables			
Maximal LVWT (mm)	9 ± 1	18.7 ± 5	<0.001
LA diameter	29 ± 5	43 ± 7	<0.001
LVOT gradient (mm Hg)	4.8 ± 5	10 (6–17)	NA
Significant LVOT gradient (≥ 30 mm Hg)	0 (0)	11 (15)	<0.001
Mitral regurgitation (≥ grade II), n (%)	0 (0)	24 (32)	<0.001
Septal E/é	7.9 ± 2.9	13 ± 5	<0.001
Lateral E/é	6 ± 3	19 ± 5	<0.001
Diastolic function normal or type I, n (%)	70 (100)	41 (55)	<0.001
Diastolic function II, III, IV, n (%)	0 (0)	34 (45)	<0.001

Diastolic parameters (E/é ratio) based on echocardiography

LV left ventricular, EDV end-diastolic volume, RV right ventricular, GLS global longitudinal strain. LVWT LV wall thickness, LGE late gadolinium enhancement

Table 2 LA function

	Controls (n=75)	HCM (n=75)	p-value
LA volumetric			
Maximum LA volume index (ml/m ²)	44 ± 10	63 ± 20	<0.001
Minimum LA volume index (ml/m ²)	20 ± 6	41 ± 23	<0.001
Total LA-EF (%)	55 ± 9	40 ± 16	<0.001
Passive LA-EF (%)	24 ± 13	16 ± 11	0.001
Active LA-EF (%)	41 ± 11	27 ± 14	<0.001
LA speckle tracking			
ALS (%)	30 ± 6	17 ± 8	<0.001

LA-EF left atrial ejection fraction. ALS atrial longitudinal strain

By multivariable linear regression, the age, minimum LA volume, and % of LGE were independent predictors of LA-LS ($p < 0.01$ for all) (Supplementary Table S3).

Outcome data

No patient was lost to follow-up. Mean follow-up time was 3.3 ± 1.2 years. During follow-up, 9 patients (12%) were admitted due to development or progression of heart failure (HF) and only 1 patient suffered sustained

ventricular arrhythmias. A total of 4 patients (5.3%) died during the follow-up. Cause of death was cardiovascular in all of them (3 due to progression of heart failure and 1 patient suffered sustained ventricular arrhythmia). LA-LS parameter was significantly impaired in subjects with primary and secondary endpoints (primary endpoint, LA-LS%: 8 ± 5 vs. 19 ± 8 , $p < 0.05$; secondary endpoint, LA-LS%: 10 ± 5 vs. 19 ± 8 , $p < 0.05$). All patients with primary and secondary endpoints exhibited abnormal LA-LS ($< 18\%$) (Supplementary Table S4). Among volumetric indices, total and active LA-EF were impaired

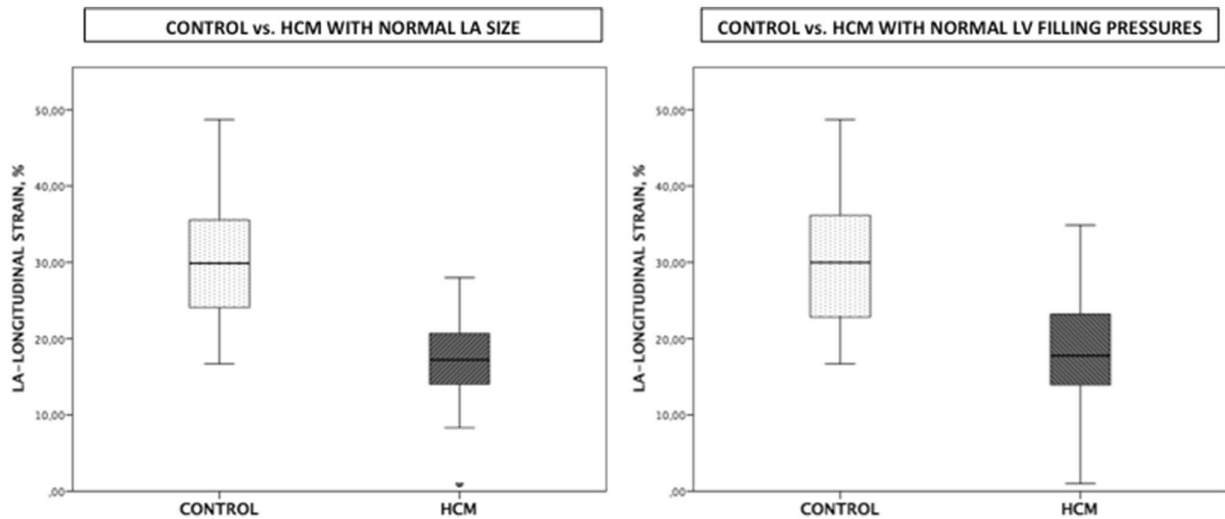


Fig. 2 LA longitudinal strain in HCM with normal LA size and normal LV filling pressures compared to controls

Table 3 Bivariate correlation between LA-LS, LA function assessed by volumetric analysis and LA size

	LA-LS (%)	p-value
Minimum LA volume index (ml/m ²)	r=0.67	<0.001
LA diameter	r=0.65	<0.001
Total LA-EF (%)	r=0.68	<0.001
Passive LA-EF (%)	r=0.33	<0.001
Active LA-EF (%)	r=0.60	<0.001

in patients with secondary end-points (total LA-EF %: 25 ± 15 vs. 40 ± 18 , $p < 0.015$; active LA-EF %: 17 ± 15 vs. 29 ± 13 , $p < 0.006$). No differences were found for the primary endpoint. All 9 patients who were admitted due to HF had a LVEF $> 50\%$ and impaired LA-LS strain (Supplementary Table S4).

In univariate Cox regression analyses, LA-LS and total LA-EF were significantly associated with the primary end-point and with the secondary end-point (Table 4). In multivariate analysis LA-LS were associated to adverse outcomes independently of LA volume, GLS and RVEF.

Kaplan–Meier curves (stratified by an abnormal value of LA-LS = $< 18\%$) for the primary and secondary end-point event-free survival are demonstrated in Figs. 3 and 4. Patients with abnormal global LA-LS ($< 18\%$) experienced a significantly higher rate of all cause-death and higher rate of the combined end-point (particularly development or progression of heart failure) ($p = 0.04$ and $p = 0.002$ respectively).

Inter- and intra-observer reproducibility

Intra- and inter-observer agreements for LA-LS (intraclass coefficient of correlation $r = 0.95$ (0.91–0.98) and $r = 0.92$ (0.81–0.96) $p < 0.001$ for both) values were high. Similarly, the intra- and inter-observer coefficients of variation (CoV = 3 and 5.6% respectively) were low.

Discussion

Results of the present study reveal a promising role of CMR to quantify left atrial (dys) function in patients with HCM. Firstly, we demonstrate impaired LA function assessed either by volumetric analysis (total, passive and active LA emptying fraction) or by novel deformation CMR feature tracking (LA-longitudinal strain) even in patients with normal LA volume and LV filling pressures. Secondly, we show that impaired global longitudinal LA strain is associated with major cardiac outcomes, particularly with cardiovascular mortality and HF.

HCM patients commonly exhibited dilated LA, frequently associated to SAM-related mitral regurgitation and elevated LV filling pressures. LA size assessed predominantly with echocardiography has been associated with increased morbidity and mortality in this population [17–19]. Recently, LA function, in top of the LA dimension, is gaining considerable interest [4–8, 20–24], although studies focusing on HCM are still scarce. LA dilatation represents the latest stage of LA performance; studying LA function in this population may be more sensitive than LA volume, and an earlier parameter to detect LA abnormalities.

Table 4 Results of univariate and multivariate analyses in prediction of the outcome endpoints

All cause mortality (n, %)	Univariate analysis			
	LR Chi ² (p-value)	Wald	Unadj HR (95% CI)	Sig. (p-value)
4 (5.3%)				
<i>LA parameters</i>				
Minimum LA volume (per 1 ml/m ²)	3.78 (0.052)	3.39	1.02 (0.99–1.03)	0.06
Maximum LA volume (per 1 ml/m ²)	1.56 (0.21)	1.52	1.02 (0.99–1.06)	0.21
Total LA-EF (per 1%)	5.37 (0.02)	4.99	0.96 (0.93–0.99)	0.025
Passive LA-EF (per 1%)	4.32 (0.04)	4.74	0.94 (0.90–0.99)	0.029
Active LA-EF (per 1%)	2.45 (0.11)	2.35	0.95 (0.89–1.01)	0.12
LA-LS (per 1%)	5.13 (0.02)	5.01	0.85 (0.73–0.98)	0.02
<i>LV myocardial parameters</i>				
LVEF (per 1%)	0.05 (0.82)	0.05	0.99 (0.9–1.08)	0.82
GLS (per 1%)	5.85 (0.016)	4.84	0.75 (0.59–0.97)	0.03
LV mass (index, per g/m ²)	1.82 (0.17)	1.66	1.01 (0.99–1.02)	0.19
RVEF (per 1%)	0.18 (0.66)	0.18	1.03 (0.89–1.19)	0.66
LGE extent (per % change)	0.26 (0.60)	0.26	0.96 (0.83–1.11)	0.6
Combined endpoint (n, %)				
12 (16%)				
Univariate analysis				
	LR Chi ² (p-value)	Wald	Unadj HR (95% CI)	Sig. (p-value)
<i>LA parameters</i>				
Minimum LA volume (per 1 ml/m ²)	3.21 (0.07)	3.19	1.01 (0.99–1.02)	0.07
Maximum LA volume (per 1 ml/m ²)	0.76 (0.38)	0.75	1.01 (0.98–1.03)	0.38
Total LA-EF (per 1%)	6.36 (0.012)	6.29	0.97 (0.95–0.99)	0.012
Passive LA-EF (per 1%)	1.36 (0.24)	1.40	0.97 (0.94–1.01)	0.24
Active LA-EF (per 1%)	8.92 (0.003)	8.52	0.94 (0.91–0.98)	0.003
LA-LS (per 1%)	8.36 (0.004)	8.55	0.88 (0.82–0.96)	0.003
<i>LV myocardial parameters</i>				
LVEF (per 1%)	1.12 (0.28)	1.13	0.97 (0.91–1.02)	0.29
GLS (per 1%)	8.43 (0.004)	7.76	0.83 (0.72–0.94)	0.005
LV mass (index, per g/m ²)	0.82 (0.36)	0.80	1.005 (0.99–1.01)	0.37
RVEF (per 1%)	8.57 (0.003)	8.29	0.91 (0.86–0.97)	0.004
LGE extent (per % change)	3.37 (0.06)	3.19	1.06 (0.99–1.12)	0.07
Variables				
	Multivariate analysis			
	LR Chi ² (p-value)	Wald	Adj HR (95%CI)	Sig. (p-value)
<i>Model 1 (LA-LS + minimum LA volume)</i>				
LA-LS (per 1%)	8.39 (0.015)	6.76	0.84 (0.74–0.96)	0.009
Minimum LA volume (per 1 ml/m ²)		1.19	0.99 (0.97–1.008)	0.27
<i>Model 2 (LA-LS + GLS)</i>				
LA-LS (per 1%)	11.11 (0.004)	3.5	0.92 (0.84–1.004)	0.06
GLS (per 1%)		2.17	0.88 (0.76–1.04)	0.14
<i>Model 3 (LA-LS + RVEF)</i>				
LA-LS (per 1%)	16.43 (<0.001)	6.49	0.90 (0.83–0.98)	0.01
RVEF (per 1%)		5.59	0.93 (0.88–0.98)	0.02

For univariate analyses results are presented with unadjusted hazard ratios (unadj HR) with 95% confidence intervals (95% CI). Accounting for the rule of thumb for logistic and Cox models with a minimum of ten outcome events per predictor variable multivariate analysis was not performed for the primary endpoint and we limited the selection to 2 variables for the secondary endpoint

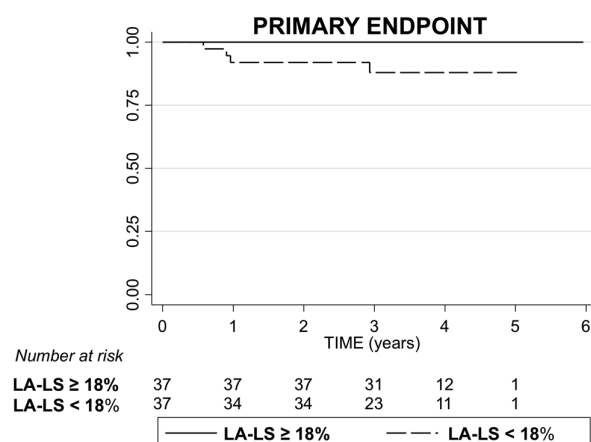


Fig. 3 Primary outcome (all cause-death) Kaplan–Meier survival analysis for patients with normal and abnormal total peak left atrial longitudinal strain (LA-LS). A lower free survival is shown in patients with abnormal LA-LS ($p=0.04$)

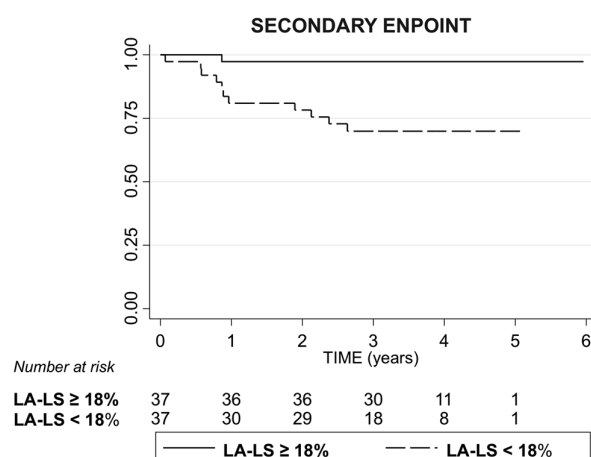


Fig. 4 Secondary composite outcome Kaplan–Meier survival analysis for patients with normal and abnormal total peak left atrial longitudinal strain (LA-LS). A lower free of event survival (hospital admission related to heart failure, lethal ventricular arrhythmias or cardiovascular death) is observed in patients abnormal LA-LS

LA volumetric analysis can study all three components of LA function: in the phase of reservoir component or expansion during systole (total LA-EF), in conduit phase during diastole (passive LA-EF) and in active contractile phase during late diastole (active LA-EF), however they are time consuming and are poorly integrated in clinical practice. There are different methods to noninvasively evaluate LA volume and function such as 2- or 3-dimensional echocardiography, speckle-tracking echocardiography, cine computed tomography, or CMR [25–29]. Initial attempts to assess LA deformation used speckle-tracking echocardiography [22–24];

however given the thin wall of the LA and the requirement of good acoustic windows, LA strain by echocardiography is restricted to expert operators and for the moment its clinical application remains limited.

CMR is the gold standard modality to quantify right and left atrial and ventricular volumes and systolic function [28]. Faster imaging and increased availability of equipment and imaging expertise, in addition to its ability to non-invasively provide information about the presence and extent of myocardial fibrosis support the use of CMR in the routine evaluation of patients with HCM [1]. CMR- feature tracking (CMR-FT), a technique analogous speckle-tracking echocardiography, derives similar quantitative deformation parameters from conventional steady state free precession (SSFP) cine sequences with inherently better image quality. Despite the commonly lower temporal resolution, myocardial CMR-FT has been validated allowing an in-depth study of cardiomyopathies given its excellent ability to detect border delineation for adequate strain analysis [30–33]. Recently, CMR-FT has been applied to study LA deformation in health and disease, demonstrating to be feasible and reproducible [7, 10]. Furthermore, Williams LK and collaborators demonstrated abnormal LA functional parameters by CMR-FT in patients with HCM, which were significantly worse in those with LVOT obstruction [4]. They further show improved LA function after septal myectomy, suggesting the associated effects of LVOT obstruction and mitral regurgitation in left atrial mechanics. Our results confirm that CMR is able to quantify LA contractile dysfunction in this cohort of patients capturing LA motion throughout the cardiac cycle. We also show that LA strain is impaired even in patients with normal LA volume and apparently normal LV filling pressures ($E/e' < 8$). We expand their evidence, showing that the amount of LGE and the degree of LV hypertrophy (both affecting GLS), in addition to age are independent predictors of impaired LA strain. Lastly, we further demonstrate that impaired global longitudinal LA strain by CMR-FT is associated with cardiovascular mortality and heart failure in HCM.

Previously, LA function had been studied by volumetric indices, however their analysis are time consuming, require higher level of expertise and suffer of lower reproducibility. On the contrary, CMR-FT represents an easy-to-use tool, fast and with very good intra and inter-observer reproducibility.

LA size is an established marker of risk in HCM; however, our results confirm that LA function is more sensitive than LA volume to detect LA abnormalities, suggesting that early detection of LA dysfunction may provide prognostic information beyond measurements of LA volume or diameter.

Heart failure (HF) represents a major complication determining long-term prognosis in HCM. Patients are usually stratified to identify individuals with high-risk of sudden

cardiac death [1]. For the moment, there are no general recommendations or risk scores in terms of prevention of other cardiovascular events related to the condition, particularly HF. HF events in HCM are mainly secondary to three different underlying mechanisms. Firstly, LVOT obstruction, which has been correlated with LA-EF and where LVEF is usually normal or supernormal [5]; secondly, “end stage” HCM (“burnt out” HCM) characterized by systolic impairment with low EF [$< 50\%$] and without LVOT obstruction, which usually reveals extensive replacement myocardial fibrosis. Thirdly, and most importantly, reduced LV compliance and increased LV end-diastolic pressures and atrial fibrillation as common factors in acute heart failure.

In our cohort of patients who developed HF, all had normal LVEF and only one had significant LVOT obstruction. The predominantly underlying mechanism of HF was an increased LV filling pressure. LA-LS as a marker of LA function was impaired in all patients. LA-LS reflects the passive stretching of the LA during LV systole and represents LA compliance and reservoir function. Its strong correlation with LV filling pressure has already been demonstrated [23, 34]. LA size as a sensitive and load-independent marker of LV diastolic dysfunction has been independently associated with AF, and thrombo-embolic events, heart failure or cardiac death in HCM [17, 33, 35–38]. Although LA function, instead of LA enlargement, has been applied to other scenarios (general population, patients with chronic hypertension) demonstrating promising prognostic implications, for the moment no study has been focus on HCM population [7, 21, 39]. Our results add to this knowledge by showing that in patients with HCM, LA deformation represents an additional prognostic tool by characterizing the burden of underlying diastolic dysfunction.

Although our results should be confirmed in future multicentre studies with higher number of patients, our findings bring forward CMR-determined LA function as a promising ongoing biomarker or transducer of sustained elevations in LV filling pressures that may become an important clinical risk stratifier in the clinical evaluation of patients with HCM.

Limitations

First, this was a single center study with small sample size and therefore, low number of events that may limit the overall power of the study. In our cohort, the SCD risk score was low and only one patient experienced lethal ventricular arrhythmias; given the observational nature of the study, a higher risk subset of patients directly derived to ICD implantation (and with contraindication for a CMR study) may have been excluded. These factors may explain the lack of associations between classical predictors of SCD and mortality in our study.

All LA strain measurements were performed with CMR 42® FT software and significant differences in strain measurements between different CMR-FT vendors cannot be excluded. For the moment CMR-FT values by different software cannot consider interchangeably. Given the higher reliability compared to velocity or LA strain-rate values, only LA strain values were reported. Future efforts to standardize available solutions would be desirable to reduce inter-vendor variability and facilitate comparative measures of LA deformation.

Conclusion

LA-LS by CMR-FT provides accurate measurements of LA function in patients with HCM even in patients with normal LA volume and LV filling pressures. LA-LS may become a novel predictor of adverse cardiac events, particularly HF and death in this population. The feasibility and high reproducibility of CMR-FT that is applied to conventional cine CMR images suggest that this tool might be implemented in the routine evaluation of HCM patients. Nevertheless, the relatively small sample size of the study (and the subsequent few events) call for the cross-validation of our results in a larger multicenter study.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no competing interest.

References

1. Authors/Task Force Members, Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P et al (2014) 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* 35:2733–2779
2. Nistri S, Olivetto I, Betocchi S, Losi MA, Valsecchi G, Pinamonti B et al (2006) Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 98:960–965
3. Woo A, Williams WG, Choi R, Wigle ED, Rozenblyum E, Fedwick K et al (2005) Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 111:2033–2041
4. Williams LK et al (2015) Effect of left ventricular outflow tract obstruction on left atrial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy. *Biomed Res Int* 2015:481245
5. Hage FG, Karakus G, Luke WD Jr et al (2008) Effect of alcohol-induced septal ablation on left atrial volume and ejection fraction assessed by real time three-dimensional transthoracic echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography* 25(7):784–789

6. Girasis C, Vassilikos V, Efthimiadis GK, Papadopoulou SL, Dakos G, Dalamaga EG et al (2013) Patients with hypertrophic cardiomyopathy at risk for paroxysmal atrial fibrillation: advanced echocardiographic evaluation of the left atrium combined with non-invasive P-wave analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 14(5):425–434
7. Debonnaire P, Joyce E, Hiemstra Y, Mertens BJ, Atsma DE, Schalij MJ et al (2017) Left atrial size and function in hypertrophic cardiomyopathy patients and risk of new-onset atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004052>
8. Habibi M, Chahal H, Opdahl A, Gjesdal O, Helle-Valle TM, Heckbert SR et al (2014) Association of CMR-measured LA function with heart failure development: results from the MESA study. *JACC Cardiovasc Imaging* 7(6):570–579. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.01.016>
9. Domsik P, Kalapos A, Chadaide S, Sepp R, Hausinger P, Forster T et al (2014) Three-dimensional speckle tracking echocardiography allows detailed evaluation of left atrial function in hypertrophic cardiomyopathy—insights from the MAGYAR-path study. *Echocardiography* 31(10):1245–1252. <https://doi.org/10.1111/echo.12568>
10. Leng S, Tan RS, Zhao X, Allen JC, Koh AS, Zhong L (2018) Validation of a rapid semi-automated method to assess left atrial longitudinal phasic strains on cine cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 20(1):71. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0496-1>
11. Kowallick JT, Kutty S, Edelmann F, Chiribiri A, Villa A, Steinmetz M et al (2014) Quantification of left atrial strain and strain rate using cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking: a feasibility study. *J Cardiovasc Magn Reson* 16:60. <https://doi.org/10.1186/s12968-014-0060-6>
12. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P et al (2008) Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 29:270–276
13. Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, Plein S, Popescu BA, D'Andrea A et al (2015) Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16(3):280
14. Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Neubauer S (2005) Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 7(5):775–782
15. Sievers B, Kirchberg S, Addo M, Bakan A, Brandts B, Trappe HJ (2004) Assessment of left atrial volumes in sinus rhythm and atrial fibrillation using the biplane area-length method and cardiovascular magnetic resonance imaging with TrueFISP. *J Cardiovasc Magn Reson* 6:855–863
16. Harrigan CJ, Peters DC, Gibson CM, Maron BJ, Manning WJ, Maron MS et al (2011) Hypertrophic cardiomyopathy: quantification of late gadolinium enhancement with contrast-enhanced cardiovascular MR imaging. *Radiology* 258:128–133
17. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16(3):233–270
18. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM (2014) Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 100(6):465–472
19. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C et al (2014) A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J* 35:2010–2020
20. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabo P, Badagliacca R, Maron MS et al (2009) Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 119:1703–1710
21. Sarvari SI, Haugaa KH, Stokke TM, Ansari HZ, Leren IS, Hegbom F et al (2016) Strain echocardiographic assessment of left atrial function predicts recurrence of atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17(6):660–667. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev185>
22. Kaminski M, Steel K, Jerosch-Herold M, Khin M, Tsang S, Hauser T et al (2011) Strong cardiovascular prognostic implication of quantitative left atrial contractile function assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with chronic hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 13:42
23. Saraiva RM, Demirkol S, Buakhamsri A, Greenberg N, Popović ZB, Thomas JD et al (2010) Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr* 23:172–180
24. Cameli M, Lisi Lisi M, Mondillo S, Padeletti M, Ballo P, Tsioulpas C et al (2010) Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovasc Ultrasound* 8:14
25. Azemi T, Rabdiya VM, Ayirala SR, McCullough LD, Silverman DI (2012) Left atrial strain is reduced in patients with atrial fibrillation, stroke or TIA, and low risk CHADS(2) scores. *J Am Soc Echocardiogr* 25:1327–1332
26. Kircher B, Abbott JA, Pau S, Gould RG, Himelman RB, Higgins CB et al (1991) Left atrial volume determination by biplane two-dimensional echocardiography: validation by cine computed tomography. *Am Heart J* 121:864–871
27. Rodevan O, Bjornerheim R, Ljosland M, Maehle J, Smith HJ, Ihlen H (1999) Left atrial volumes assessed by three- and two-dimensional echocardiography compared to MRI estimates. *Int J Card Imaging* 15:397–410
28. Bastarrika G, Zudaire B, Ferreira M, Arraiza M, Saiz-Mendiguren R, Rabago G (2010) Assessment of left atrial volumes and function in orthotopic heart transplant recipients by dual-source CT: comparison with MRI. *Invest Radiol* 45(2):72–76
29. Maceira AM, Cosin-Sales J, Roughton M, Prasad SK, Pennell DJ (2010) Reference left atrial dimensions and volumes by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 12:65
30. Whitlock M, Garg A, Gelow J, Jacobson T, Broberg C (2010) Comparison of left and right atrial volume by echocardiography versus cardiac magnetic resonance imaging using the area-length method. *Am J Cardiol* 106(9):1345–1350
31. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E (2016) Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *J Cardiovasc Magn Reson* 18(1):51
32. Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, Voss A, Galuschky C, Lossnitzer D et al (2015) Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16:307–315
33. Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, Beerbaum P, Kutty S (2016) Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking: concepts and clinical applications. *Circ Cardiovasc Imaging* 9(4):e004077
34. Moon J, Shim CY, Ha JW, Cho IJ, Kang MK, Yang WI et al (2011) Clinical and echocardiographic predictors of outcomes in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Am J*

- Cardiol 108(11):1614–1649. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.07.024>
35. Chang SA, Lee SC, Choe YH, Hahn HJ, Jang SY, Park SJ et al (2012) Effects of hypertrophy and fibrosis on regional and global functional heterogeneity in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* 28(Suppl 2):133–140
 36. Smith BM, Dorfman AL, Yu S, Russell MW, Agarwal PP, Ghadimi Mahani M et al (2014) Relation of strain by feature tracking and clinical outcome in children, adolescents, and young adults with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 114(8):1275–1280. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.051>
 37. Iio C, Inoue K, Nishimura K, Fujii A, Nagai T, Suzuki J et al (2015) Characteristics of left atrial deformation parameters and their prognostic impact in patients with pathological left ventricular hypertrophy: analysis by speckle tracking echocardiography. *Echocardiography* 32(12):1821–1830. <https://doi.org/10.1111/echo.12961>
 38. Bostan C, Sinan UY, Canbolat P, Abaci O, Munipoglu SK, Kucukoglu S (2014) Factors predicting long-term mortality in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography* 31(9):1056–1061. <https://doi.org/10.1111/echo.12537>
 39. Cameli M, Lisi M, Focardi M, Reccia R, Natali BM, Sparla S et al (2012) Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography for prediction of cardiovascular outcomes. *Am J Cardiol* 110:264–249

ANEXO 2. Comunicaciones a Congresos relacionadas con el tema

I. Internacionales

Euro-CMR 2015.

1.- R. Hinojar, **C. Fernández-Golfín**, JC. Portugal, A. Esteban, A. Megias, A. Gonzalez Gomez A, LM. Rincon, JJ. Jimenez Nacher, JL. Zamorano. Normal values of LV global myocardial mechanics using two and three-dimensional cardiovascular magnetic resonance

2.- R. Hinojar, **C. Fernández-Golfín**, A. Esteban, MA Fernandez Mendez, A. Megias, A. Gonzalez Gomez A, A. García, G. Alonso, A. Marco, JJ. Jimenez Nacher, JL. Zamorano. Reproducibility of left atrial strain using cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking

3.- B. Berlot, **C. Fernández-Golfín**, R. Hinojar, A. Esteban, MA Fernandez Mendez, A. Megias, A. Gonzalez Gomez A, A. García, G. Alonso, A. Marco, E. Casas, JJ. Jimenez Nacher, JL. Zamorano. Global myocardial mechanics with 2 and 3-Dimensional cardiovascular magnetic resonance feature tracking in patients with myocarditis

Euroecho 2015. Sevilla 2-5 Diciembre

4.- Rocio Hinojar, **Covadonga Fernández-Golfín** , Amparo Esteban , Ariana González-Gómez , Ana García-Martin , Eduardo Casas Rojo , Marina Pascual-Izco, Alicia Megías , Jose Julio Jimenez Nacher, Jose Luis Zamorano. Normal values of global myocardial mechanics using two and three-dimensional cardiovascular magnetic resonance feature tracking.

5.- Rocio Hinojar, **Covadonga Fernández-Golfín**, Eduardo Casas Rojo MD, Amparo Esteban MD, Jose Luis Moya-Mur, Teresa Segura de la Cal, Soledad Ruiz Leria, Jose Luis Zamorano. Global myocardial mechanics with 2 Dimensional cardiovascular

magnetic resonance feature tracking. Relations to hypertrophy and fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy.

6.- Rocio Hinojar, **Covadonga Fernández-Golfín**, Alicia Megías, Gonzalo Luis Alonso, Ariana Gonzalez, Vivencio Barrios, Maria Angeles Fernandez Mendez, Jose Luis Zamorano. Risk stratification in Hypertrophic cardiomyopathy. A potential role for Speckle-Tracking parameters by Cardiac Magnetic Resonance.

7.- G. Alonso Salinas , R. Hinojar , **C. Fernández- Golfín** , A. Esteban , M. PascualIzco , A. GarciaMartin, E. Casas Rojo , JJ. JimenezNacher JL. Zamorano. Quantification of left atrial strain using Cardiovascular Magnetic Resonance. A comparison between Hypertrophic Cardiomyopathy and healthy controls.

Euroecho 2016 Leipzig 7-10 Diciembre

8.- Rocio Hinojar, **Covadonga Fernández-Golfín**, Ariana González-Gómez, Amparo Esteban, Maria Angeles Fernández Mendez, Maria Plaza, Gonzalo Alonso, Ana García, Luis Miguel Rincón, Ana Pastor, Jose Luis Moya, Alicia Megias, Jose Julio Jimenez Nacher, Jose Luis Zamorano. Normal values left atrial strain using cardiovascular magnetic resonance.

Congreso Europeo De Cardiologia 2016 Roma 27-31 Agosto

9.- R. Hinojar , B. Berlot , C. Lozano , C. Arias , A. Esteban , MA. Fernandez Mendez , A. Megias , A. GonzalezGomez, A. Garcia ,G. Alonso , A. Marco , E. Casas , JJ. Jimenez Nacher , JL. Zamorano , **C. Fernández-Golfín**. Global myocardial mechanics with 2 and 3Dimensional cardiovascular magnetic resonance feature tracking in patients with myocarditis.

Euroecho 2017 Lisboa 6-9 Diciembre

10.- A. Gonzalez Gomez, R. Hinojar, A. Esteban, M.A. Fernandez Mendez, A. Carbonell, A. Garcia, A. Marco, J.M. Monteagudo Ruiz, J.J. Jimenez Nacher, J.L. Zamorano, C.

Fernandez-Golfin. Incremental value of cardiac deformation analysis in patients severe tricuspid regurgitation and normal right ventricular^[11] function: a cardiovascular magnetic resonance imaging study

Congreso De La Sociedad Europea De Cardiologia 2017 Barcelona 27-30 Agosto

11.- R. Hinojar Baydes, **C. Fernandez-Golfin**, M.A. Fernandez-Mendez, A. Esteban, M. Plaza Martin, A. Gonzalez-Gomez, L.M. Rincon, J.J. Jimenez-Nacher, J.L. Zamorano. Prognostic implication of quantitative left atrial contractile function assessed by cardiac magnetic resonance imaging-feature tracking in patients with hypertrophic cardiomyopathy.

Euroecho 2018 Milan 5-8 Diciembre

12.- **C. FernandezGolfin**, R. HinojarBaydes, A. GonzalezGomez, A. Esteban Peris, M.A. Fernandez, G. Alonso Salinas, J.M. Monteagudo, A. Pardo Sanz, M. Abellas, A. GarciaMartin, J.J. Jimenez Nacher, J.L. Zamorano Gomez . Prognosis significance of cardiac magnetic resonance left ventricular myocardial mechanics in patients with 119 significant aortic regurgitation.

Congreso De La Sociedad Europea De Cardiologia 2018 Munich 25-29 De Agosto

13.- **C Fernandez-Golfin** , R Hinojar-Baydes, A Esteban Peris, A Gonzalez-Gomez, MA Fernandez , G Alonso Salinas, JM Monteagudo, A Pardo, M Abellas, A Garcia-Martin , JJ Jimenez-Nacher, JL Zamorano. Cardiac magnetic resonance left ventricular myocardial mechanics in patients with significant aortic resurgitation

II.Nacionales

Congreso De La Sociedad Española De Cardiologia 2016. Zaragoza 27-29 Octubre

1.- Rocio Hinojar Baydes, Gonzalo L. Alonso-Salinas, Maria Plaza-Martin1, Ariana González-Gómez, Amparo Esteban, Jose Julio Jimenez-Nacher, José Luis Zamorano y **Covadonga Fernández-Golfin**. Cuantificación de la función auricular izquierda en

pacientes con miocardiopatía hipertrófica mediante resonancia magnética cardíaca tissue tracking.

2.- Rocio Hinojar Baydes, Maria Plaza-Martin, Eduardo Casas, Amparo Esteban, Ma Ángeles Fernandez-Mendez, Alicia Megías, Jose Luis Zamorano y **Covadonga Fernández-Golfín**. Valores de referencia de deformación miocárdica en 2 y 3 dimensiones por resonancia magnética cardíaca.

3.- Rocio Hinojar Baydes, Bostjan Berlot, Marina Pascual, Alicia Megías, Amparo Esteban, MA Ángeles Fernandez-Mendez, Jose Luis Zamorano y **Covadonga Fernández- Golfín**. Resonancia magnética cardíaca Tissue Tracking: Estudio de la mecánica ventricular en pacientes con miocarditis.

4.- Gonzalo Luis Alonso Salinas, Ariana González Gómez, **Covadonga Fernández-Golfín Lobán**, Rocío Hinojar, Marina Pascual Izco, Amparo Esteban Peris, José Julio Jiménez Náchter y José Luis Zamorano Gómez. Mecánica ventricular por resonancia magnética cardíaca como predictor de severidad en la insuficiencia aórtica.

Congreso De La Sociedad Española De Cardiología 2017. Madrid 26-28 Octubre

5.- Rocío Hinojar, **Covadonga Fernández-Golfín**, María Ángeles Fernández-Méndez, Amparo Esteban, María Plaza-Martín, Ariana González-Gómez, Luis Miguel Rincón y José Luis Zamorano. Servicio de Cardiología y Servicio de Radiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Valor pronóstico del estudio de la función auricular izquierda en pacientes con miocardiopatía hipertrófica mediante resonancia magnética cardíaca tissue tracking

6.- Alejandra Carbonell San Román, Alvaro Marco del Castillo, Rocío Hinojar Baydes, Ariana González Gómez, Amparo Esteban Peris, José Luis Zamorano Gómez y **Covadonga Fernández-Golfín Lobán**. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Técnicas de deformación miocárdica en la valoración de la hipertrabeculación y no

compactación frente a miocardio no hipertrabeculado ¿disponemos de una nueva herramienta para diferenciarlos?

7.- Ariana González Gómez, Rocío Hinojar Baydes, Amparo Esteban, Ángeles Fernández Méndez, Alejandra Carbonell San Román, Ana García Martín, José Luis Zamorano Gómez y **Covadonga Fernández-Golfín Lobán**. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Análisis de la deformación miocárdica del ventrículo derecho en pacientes con insuficiencia tricúspide severa mediante resonancia magnética cardíaca tissue tracking

8.- Rocío Hinojar, **Covadonga Fernández-Golfín**, Ana Pardo, Amparo Esteban, María Ángeles Fernández-Méndez, Ariana González-Gómez, José Julio Jiménez-Nacher y José Luis Zamorano. Servicio de Cardiología. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Valor del análisis de deformación cardíaca por RMC en pacientes con dolor torácico, elevación de troponinas y arterias coronarias sin lesiones significativas

Congreso De La Sociedad Española De Cardiologia 2018. Sevilla 25-27 Octubre

9.- **Covadonga Fernández-Golfín Lobán**, Rocío Hinojar-Baydes, Amparo Esteban Peris, Ariana González-Gómez, M. Ángeles Fernández, Gonzalo Alonso Salinas, Juan Manuel Monteagudo, Ana Pardo Sanz, María Abellás, Ana García-Martín, José Julio Jiménez-Nacher y José Luis Zamorano Gómez. Analisis de la mecanica ventricular mediante resonancia magnetica en pacientes con insuficiencia aortica: implicaciones pronosticas.