

Fibrosis Miocárdica en Pacientes con Cardiomiopatía Hipertrófica con Alto Riesgo para Muerte Súbita Cardíaca

Afonso Akio Shiozaki*, Tiago Senra*, Edmundo Arteaga, Cristiane Guedes Pita, Martino Martinelli Filho, Luis Francisco R. Ávila, José Rodrigues Parga Filho, Charles Mady, Carlos Eduardo Rochitte

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

* Ambos autores contribuyeron a este trabajo

Resumen

Fundamento: La estratificación de riesgo para muerte súbita en la cardiomiopatía hipertrófica (CMH), sigue siendo un verdadero reto debido a la gran heterogeneidad de su presentación, cuya mayoría de los individuos permanecen asintomáticos por toda su vida y otros expresan la muerte súbita como primer síntoma. Trabajos recientes vienen sugiriendo que la fibrosis miocárdica puede constituirse en un importante sustrato para las arritmias ventriculares malignas, responsables de la muerte súbita en esta enfermedad.

Objetivo: Evaluación de la prevalencia y cuantificación de la fibrosis miocárdica (FM), en pacientes con CMH con alto riesgo o recuperados de muerte súbita, portadores de cardiodesfibrilador implantable (CDI).

Métodos: Un total de 28 pacientes con CMH portadores de CDI fueron sometidos a la tomografía computarizada con múltiples detectores, para la realización de la técnica de realce tardío, y evaluación de la fibrosis miocárdica.

Resultados: El 96% de los pacientes presentaba fibrosis miocárdica (20,38 ± 15,55 gramos) y correspondía a 15,96 ± 10,20% de la masa miocárdica total. La FM fue significativamente más prevalente que los demás factores de riesgo clásicos para muerte súbita.

Conclusión: Concluimos que existe una alta prevalencia de fibrosis miocárdica en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica de alto riesgo o recuperados de muerte súbita, como en este grupo - portadores de cardiodesfibrilador implantable. La mayor prevalencia de la fibrosis miocárdica comparada a los factores de riesgo de peor pronóstico levanta la hipótesis de que la fibrosis miocárdica pueda ser un importante sustrato potencialmente necesario en la génesis de las arritmias desencadenadoras de la muerte súbita. (Arq Bras Cardiol 2010;94(4): 517-522)

Palabras clave: Cardiomiopatía hipertrófica, fibrosis miocárdica, tomografía computarizada con múltiples detectores, realce tardío y cardiodesfibrilador implantable.

Introducción

Se considera la cardiomiopatía hipertrófica (CMH) como la mayor responsable de la muerte súbita cardíaca (MSC) en adultos jóvenes¹⁻⁴. Pese a los tradicionales criterios clínicos de peor pronóstico⁵⁻¹² y a los avances genéticos en la descubierta de más de doscientas mutaciones responsables de la enfermedad¹³⁻¹⁸, la estratificación de riesgo para muerte súbita en la CMH sigue siendo un verdadero reto a la gran heterogeneidad de su presentación: la mayoría de los individuos siguen asintomáticos durante toda su vida y otros presentan la muerte súbita como primer síntoma.

El análisis histopatológico de corazones de pacientes con CMH que fallecieron por muerte súbita demostraron considerable presencia de fibrosis miocárdica¹⁹ (FM).

Dicha fibrosis se puede diagnosticar de manera no invasiva mediante la técnica de realce tardío por resonancia magnética²⁰, pudiendo constituirse en un importante sustrato para las arritmias ventriculares malignas, como sugerido por estudios que correlacionaron la presencia de taquicardia ventricular no sostenida y la presencia de FM diagnosticada por la resonancia magnética^{18,21-24}. Así, pese a la técnica de realce tardío por resonancia magnética demuestre ser una herramienta importante en la evaluación de la FM en la CMH^{20,25}, ella presenta algunas limitaciones - como, por ejemplo, en la evaluación de pacientes con marcapaso y cardiodesfibriladores implantables (CDI), visto que, en estos casos, hay contraindicación formal en cuanto a la realización de la resonancia magnética²⁶.

Recientemente, se evidenció la detección de la FM en la cardiomiopatía isquémica utilizando la técnica de

Correspondencia: Carlos E. Rochitte •

Instituto do Coração - InCor - Setor de Ressonância Magnética e Tomografia Computarizada Cardiovascular - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - Cerqueira César - 05403-000 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: rochitte@incor.usp.br

Artículo recibido el 17/11/08; revisado recibido el 14/05/09; aceptado el 01/07/09.

realce tardío por tomografía computarizada con múltiples detectores^{27,28} (TCMD). Además de esto, nuestro grupo fue el primero a demostrar la potencial capacidad de la evaluación de la FM por el realce tardío por TCMD en un paciente con CMH utilizando una técnica semejante a la utilizada en los isquémicos, donde las áreas de FM evaluadas por la tomografía presentaron una excelente correlación con la resonancia²⁹.

Así, en este trabajo objetivamos verificar la capacidad de la técnica de realce tardío por la TCMD además de investigar la prevalencia de la fibrosis miocárdica en un grupo de pacientes con CMH de alto riesgo para muerte súbita, en los hipertróficos portadores de CDI por indicación clínica.

Métodos

Entre octubre de 2006 y diciembre de 2007, se remitieron para evaluación de la fibrosis miocárdica por la TCMD, a 30 pacientes hipertróficos portadores de CDI por indicación clínica, seguidos en la unidad de cardiomiopatías y de estimulación cardíaca artificial del *Instituto do Coração* (InCor-HC, FMUSP). De éstos, se excluyó a un paciente con insuficiencia renal y a otro que se negó a participar en el estudio. Así, los 28 pacientes remanentes que firmaron el formulario de consentimiento informado fueron sometidos al estudio tras la aprobación del comité de ética local.

Tomografía computarizada con múltiples detectores

La evaluación de la FM por la técnica de realce tardío por TCMD se obtuvo utilizando un tomógrafo con 64 columnas de detectores (Aquilion 64, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japón). Las imágenes se adquirieron 7 minutos tras la infusión de 150 ml de contraste yodado (Iopamiron 370, Shering AG, Alemania), utilizando el siguiente protocolo sincronizado retrospectivamente con electrocardiograma: velocidad de rotación del tomógrafo ajustado por la frecuencia cardíaca de 350-500 ms de modo a permitir una reconstrucción multisegmentada, colimación de 64 x 0.5 mm, voltaje del tubo de 120 kV, corriente del tubo de 500 mA, velocidad de la mesa (helical pitch)-14,4 (o factor de pitch de 0,225), y campo de visión de escaneado de 220 mm.

Características clínicas

La evaluación de los factores de riesgo para muerte súbita cardíaca se consideró como segunda directriz previamente descrita⁴. De esta forma, se tuvieron en cuenta: síncope, como episodios de pérdida de consciencia sin etiología definida en los últimos 12 meses antes del implante del CDI30; muerte súbita recuperada³¹; historia familiar de muerte súbita cardíaca en parientes de primer grado con menos de 40 años de edad^{32,33}; registro de taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) en el Holter^{7,8,34,35}, definidas como tres o más extrasístoles ventriculares consecutivas con frecuencia mayor o igual a 120 latidos/min, durante menos de 30 segundos; hipertrofia miocárdica en diástole máxima mayor que 30 mm^{6,36} por el ecocardiograma. Además de ello, otros criterios también se analizaron: dilatación del ventrículo izquierdo se consideró como diámetro diastólico mayor que 50mm; fracción de eyección del VI menor que el 60%³⁷; obstrucción de la vía de salida del VI se consideró como

gradiente intraventricular mayor que 30 mmHg y finalmente fibrilación atrial se consideró como características clínicas que podrían estar asociadas a un peor pronóstico. Síntomas de insuficiencia cardíaca se clasificaron de acuerdo con la NYHA y la utilización de fármacos antiarrítmicos, también de registraron.

Análisis de las imágenes

Los datos de las imágenes adquiridas por el tomógrafo se reconstruyeron utilizando un algoritmo de reconstrucción multisegmentar, con espesor de 1 mm durante fase diastólica (en la fase 75% del intervalo R-R). Las imágenes axiales se procesaron utilizando reformación multiplanar, para generar cortes contiguos en eje corto cubriendo toda extensión del ventrículo izquierdo de la base al ápice, con espesor de 10 mm, utilizando una técnica capaz de reflejar un promedio de todos los píxeles del corte de manera a evitar la pérdida de cualquier píxel que pudiera representar la fibrosis miocárdica. Habitualmente, 12 cortes en eje corto fueron suficientes para cubrir todo VI. Todos los segmentos involucrados por los artefactos causados por los cables del CDI se retiraron del análisis, de este modo, la pared ínferoseptal se retiró de todos los pacientes, debido a los artefactos del CDI (Figura 1)³⁸. Las áreas de fibrosis miocárdica se definieron con el auxilio de *software* dedicado (Image J, NIH, USA). Al utilizar la densidad de los píxeles en un histograma que comprendía la representación gráfica de las áreas con fibrosis miocárdica y las áreas de miocardio sin fibrosis, se aplicó de manera semiautomática una técnica de umbral que distinguía las densidades de las áreas con o sin fibrosis miocárdica, definidas visualmente.

Análisis estadístico

Los datos se demostraron como promedio \pm desviación estándar. Shapiro-Wilk test se utilizó para confirmar la distribución de la normalidad. La prevalencia de los factores de riesgo tradicionalmente aceptados para la muerte súbita y la presencia de fibrosis miocárdica se expresaron en porcentajes y se compararon por chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher. Además de ello, también se registraron las prevalencias de la clase funcional de ICC por la NYHA, obstrucción intraventricular y fibrilación atrial de esta muestra.

Resultados

El promedio de edad fue de $38,5 \pm 16,6$ años, siendo un 46,4% del sexo masculino.

De los criterios de riesgo clásico para muerte súbita, el 18% presentaba muerte súbita recuperada, el 68% presentaba historia de síncope sin etiología definida, historia familiar de muerte súbita se encontraba presente en el 78%, presencia de TVNS en el 32% y el 21% de los pacientes presentaban hipertrofia septal mayor que 30 mm.

Además de esto, la presencia de obstrucción intraventricular se observó en el 50% de esta muestra, la fibrilación atrial en el 32%, ICC clase funcional II en el 39%, solamente un paciente en clase funcional III y ningún en clase IV. La fracción de eyección promedio del VI fue de $70,9 \pm 12,4\%$ y el diámetro diastólico

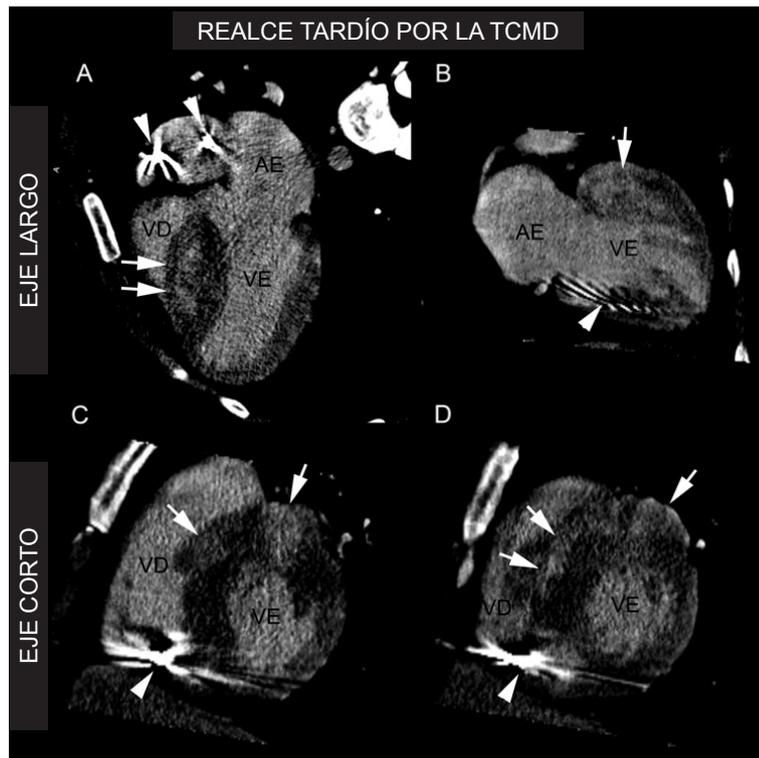


Fig. 1 - Realce tardío (RT) por la Tomografía Computarizada con 64 columnas de detectores (TCMD). Imágenes de RT por la TCMD de joven paciente con Cardiomiopatía hipertrófica portador de CDI indicado por muerte súbita familiar (padre < 40 años), síncope, TVNS e hipertrofia septal mayor que 30 mm. Cuadro A y B - imágenes en eje largo, 4 cámaras y 2 cámaras, lo que evidencia acentuada hipertrofia septal y fibrosis miocárdica (flechas blancas). Los artefactos metálicos ocasionados por los cables del CDI están detallados por las cabezas de las flechas. Cuadro C y D - imágenes en eje corto, de las porciones basal y promedio del miocardio respectivamente, donde se observa acentuada hipertrofia anterior y septal y fibrosis miocárdica (flechas blancas). Los artefactos metálicos ocasionados por los cables del CDI están predominantemente detallados por las cabezas de las flechas en los segmentos inferoseptales. Para no presentarse como factor confundidor de la fibrosis miocárdica todo segmento inferoseptal se retiró y se excluyó del análisis del realce tardío miocárdico.

del VI fue de $4,1 \pm 0,5$ cm y el tamaño promedio del atrio izquierdo fue de 4.3 ± 0.6 cm medidos por el ecocardiograma.

En el momento de la adquisición de la tomografía, el 86% de los individuos hacían uso de betabloqueantes, el 53% utilizaban antiarrítmicos, el 28% antagonistas de los canales de calcio, el 39% inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores de angiotensina II, el 14% espironolactona y el 28% ácido acetilsalicílico o anticoagulante oral.

Interesantemente, un 96,4% de los individuos presentaron fibrosis miocárdica por la técnica del realce tardío, analizadas por la tomografía computarizada con múltiples detectores. No hubo discordancias entre el análisis de la presencia o la ausencia de fibrosis entre los dos observadores que analizaron las imágenes independientes y de manera ciega.

La prevalencia de fibrosis miocárdica en esta población seleccionada de altísimo riesgo para muerte súbita cardíaca, además de estar presente en todos los pacientes de esta muestra a excepción de uno, expresó ser más prevalente que los demás factores tradicionales de riesgo individualmente, relacionados con peor pronóstico en esta enfermedad (Figura 1).

El estándar del realce tardío por la TCMD fue peculiar,

caracterizado por el estándar difuso en múltiples focos, sin respetar ningún territorio coronario, protegiendo el subendocardio (Figura 2).

La masa de fibrosis miocárdica promedio fue de $20,38 \pm 15,55$ gramos y el porcentaje de fibrosis miocárdica promedio fue de $15,96 \pm 10,20\%$ de la masa del ventrículo izquierdo.

Discusión

Este es el primer estudio que evidencia la capacidad del análisis de la fibrosis miocárdica por la técnica del realce tardío por la tomografía computarizada con múltiples detectores en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica portadores de CDI.

Este tipo de análisis no invasivo de la fibrosis miocárdica, hasta entonces realizada exclusivamente por la resonancia magnética, no era posible de realizarse en función de la contraindicación formal a la técnica en los portadores de CDI.

De esta manera, la tomografía se puede volver un importante método en el diagnóstico en la evaluación de la fibrosis miocárdica en pacientes con contraindicación a la resonancia magnética.

Además de ello, la presencia de fibrosis miocárdica en

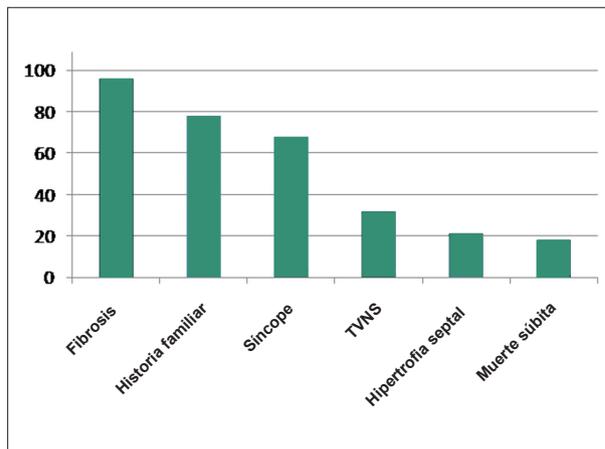


Fig. 2 - Prevalencia de la fibrosis miocárdica y de los demás factores de riesgo clásicos para muerte súbita en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica de alto riesgo para muerte súbita (portadores de CDI).

todos los pacientes a excepción de uno, de esta selecta población de hipertróficos con alto riesgo de muerte súbita o aun con muerte súbita recuperada, sugiere que la fibrosis miocárdica pueda ser un importante sustrato en la génesis de las arritmias ventriculares complejas responsables de la muerte súbita, como sugerido por trabajo que demostró haber la presencia de fibrosis miocárdica en corazones de pacientes con cardiomiopatía hipertrófica que fallecieron súbitamente^{19,39,40}. Adicionalmente, estudios con resonancia magnética en pacientes hipertróficos también revelaron un mayor presencia de TVNS en pacientes con fibrosis que aquellos sin fibrosis miocárdica^{21,22}.

La mayor prevalencia de la fibrosis miocárdica respecto a todos los otros criterios clásicos de peor pronóstico, observada en este trabajo puede sugerir también que la fibrosis pueda ser un factor de riesgo con mayor sensibilidad que los demás criterios tradicionalmente correlacionados con la muerte súbita.

Aparentemente, las evidencias vienen demostrando que la fibrosis miocárdica en los pacientes con CMH, consiste en un importante sustrato para las arritmias responsables de la muerte súbita en esta enfermedad^{21,22,25}. Es posible que, futuramente, la investigación no invasiva de la fibrosis miocárdica - por la resonancia o la tomografía - sea más un importante criterio pronóstico en la compleja determinación de la estratificación de riesgo de estos pacientes, auxiliando en la indicación de una terapia más o menos agresiva como el implante de CDIs por ejemplo; pudiendo, a la vez, optimizar gastos y evitar que muchas muertes secundarias a esta enfermedad ocurran.

Limitaciones

El número de pacientes incluidos en el estudio es pequeño. Sin embargo, en este período, reclutamos a todos los pacientes con cardiomiopatía hipertrófica portadores de CDI por indicación, seguidos en nuestro ambulatorio.

En este trabajo también no utilizamos grupo control, es decir, no llevamos a cabo la tomografía para la investigación de la fibrosis miocárdica en pacientes con cardiomiopatía

hipertrófica no sometidos a implante de CDI o en pacientes normales, una vez que estos, se pueden someter a la investigación de fibrosis miocárdica por la resonancia magnética, que ya se encuentra consagrada (patrón-oro para fibrosis miocárdica), además de no emitir radiación ionizante. Además de esto, el método de la TCMD para fibrosis fue previamente validado contra la resonancia magnética (patrón-oro para fibrosis) en enfermedad isquémica^{27,28} y en publicación por nuestro grupo²⁹.

Así, el grupo analizado en cuestión solamente fue sometido a TCMD para investigación de fibrosis miocárdica por el hecho de los CDIs constituirse en contraindicación absoluta a la resonancia.

Los artefactos causados por los cables del CDI llevaron a la exclusión de los segmentos ínferoseptales de la mayoría de los pacientes, lo que hizo que la fibrosis miocárdica, que es característicamente frecuente en este segmento, se subestimara.

Conclusión

Este es un estudio de vanguardia en la detección de fibrosis miocárdica en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica y cardiodesfibrilador implantable.

Concluimos que existe una alta prevalencia de fibrosis miocárdica en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica de alto riesgo para muerte súbita, como aquellos portadores de cardiodesfibrilador implantable. La mayor prevalencia de la fibrosis miocárdica comparada a los factores de riesgo de peor pronóstico o incluso a aquellos con muerte súbita recuperada, levanta la hipótesis de que la fibrosis miocárdica pueda ser un importante sustrato, potencialmente necesario, en la génesis de las arritmias desencadenadoras de la muerte súbita.

Estudios futuros con una muestra mayor y un largo tiempo de seguimiento de los pacientes podrán confirmar la directa correlación entre las arritmias ventriculares malignas y la fibrosis miocárdica.

Agradecimientos

FAPESP (Fundación de Amparo a la Investigación del Estado de São Paulo) n. 07/58876-8 y Fundación Zerbini.

Dr. Afonso Akio Shiozaki también recibió ayuda de la Sociedad Brasileña de Cardiología.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio fue financiado por la FAPESP - Fundación de Amparo a la Investigación del Estado de São Paulo.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Doctorado de Afonso Akio Shiozaki, por el *Instituto do Coração* (Incor) - Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo.

Referencias

1. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2004;363:1881-91.
2. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA*. 1996;276(3):199-204.
3. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1064-75.
4. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(9):1687-713.
5. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2212-8.
6. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(24):1778-85.
7. Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am J Cardiol*. 1981;48(2):252-7.
8. McKenna WJ, England D, Doi YL, Deanfield JE, Oakley C, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. I: Influence on prognosis. *Br Heart J*. 1981;46(2):168-72.
9. McKenna W, Deanfield J, Faruqi A, England D, Oakley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol*. 1981;47(3):532-8.
10. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP, McKenna WJ. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1997;96(9):2987-91.
11. Elliott PM, Gimeno B Jr, Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2001;357(9254):420-4.
12. Cecchi F, Olivetto I, Monterecci A, Santoro G, Dolara A, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(6):1529-36.
13. Maron BJ, Niimura H, Casey AS, Soper MK, Wright GB, Seidman JG, et al. Development of left ventricular hypertrophy in adults in hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):315-21.
14. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, Watkins H, Chudlay AE, McKenna W, et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;338(18):1248-57.
15. Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, Lamas R, McKenna W, Vosberg HP, et al. Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell*. 1994;77(5):701-12.
16. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, Suk HJ, Anan R, O'Donoghue A, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1995;332(16):1058-64.
17. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Bennaceur M, Carrier L, Camfroux AC, et al. Clinical features and prognostic implications of familial hypertrophic cardiomyopathy related to the cardiac myosin-binding protein C gene. *Circulation*. 1998;97(22):2230-6.
18. Anan R, Greve G, Thierfelder L, Watkins H, McKenna WJ, Solomon S, et al. Prognostic implications of novel beta cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 1994;93(1):280-5.
19. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu DJ, Hamashima Y, Kawai C. Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1986;55(6):575-81.
20. Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A, Choi KM, Elliott MD, Klocke FJ, et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(12):2156-64.
21. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros JL, Gibson CM, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(14):1369-74.
22. Dimitrow PP, Klimeczek P, Vliegenthart R, Pasowicz M, Oudkerk M, Podolec P, et al. Late hyperenhancement in gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging: comparison of hypertrophic cardiomyopathy patients with and without nonsustained ventricular tachycardia. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24(1):77-83.
23. Teraoka K, Hirano M, Ookubo H, Sasaki K, Katsuyama H, Amino M, et al. Delayed contrast enhancement of MRI in hypertrophic cardiomyopathy. *Magn Reson Imaging*. 2004;22(2):155-61.
24. Shirani J, Pick R, Roberts WC, Maron BJ. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):36-44.
25. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1561-7.
26. Kanal E, Borgstede JP, Barkovich AJ, Bell C, Bradley WG, Etheridge S, et al. American College of Radiology White Paper on MR Safety: 2004 update and revisions. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(5):1111-4.
27. Gerber BL, Belge B, Legros GJ, Lim P, Poncelet A, Pasquet A, et al. Characterization of acute and chronic myocardial infarcts by multidetector computed tomography: comparison with contrast-enhanced magnetic resonance. *Circulation*. 2006;113(6):823-33.
28. Lardo AC, Cordeiro MA, Silva C, Amado LC, George RT, Sallaris AP, et al. Contrast-enhanced multidetector computed tomography viability imaging after myocardial infarction: characterization of myocyte death, microvascular obstruction, and chronic scar. *Circulation*. 2006;113(3):394-404.
29. Shiozaki AA, Santos TS, Artega E, Rochitte CE. Images in cardiovascular medicine. Myocardial delayed enhancement by computed tomography in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2007;115(17):e430-e431.
30. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1997;336(11):775-85.
31. Cecchi F, Maron BJ, Epstein SE. Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13(6):1283-8.
32. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 1997;350(9071):127-33.
33. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*. 2002;287(10):1308-20.
34. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):873-9.
35. Spirito P, Rapezzi C, Autore C, Bruzzi P, Bellone P, Orotolani P, et al. Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *Circulation*. 1994;90(6):2743-7.
36. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(7):1521-6.
37. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;114(3):216-25.

38. Ford WR, Menon V, Bhambhani A, Liyanage R, Khan MI, Jugdutt BI. Changes in myocardial density during postinfarction healing: effect on estimation of in vivo left ventricular mass by echocardiographic imaging. *Can J Physiol Pharmacol.* 1997;75(9):1075-82.
39. Basso C, Thiene G, Corrado D, Buja G, Melacini P, Nava A. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: pathologic evidence of myocardial ischemia. *Hum Pathol.* 2000;31(8):988-98.
40. Varnava AM, Elliott PM, Sharma S, McKenna WJ, Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease. *Heart.* 2000;84(5):476-82.