



UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

Implicacions pronòstiques de la captació tardana de Gadolini en la miocardiopatia dilatada no isquèmica

Eduard Claver i Garrido

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

IMPLICACIONS PRONÒSTIQUES DE LA CAPTACIÓ TARDANA DE GADOLINI EN LA MIOCARDIOPATIA DILATADA NO ISQUÈMICA

MEMÒRIA DE TESI DOCTORAL PRESENTADA PER
EDUARD CLAVER I GARRIDO
PER OPTAR AL GRAU DE DOCTOR PER LA UNIVERSITAT DE BARCELONA

DIRIGIDA PER:

-ANDREA DI MARCO, SERVEI DE CARDIOLOGIA, HOSPITAL DE BELLVITGE, L'HOSPITALET DE LLOBREGAT (BARCELONA).

-IGNASI ANGUERA CAMÓS (TUTOR), SERVEI DE CARDIOLOGIA, HOSPITAL DE BELLVITGE, L'HOSPITALET DE LLOBREGAT (BARCELONA). PROFESSOR ASSOCIAT UNIVERSITAT DE BARCELONA.

PROGRAMA DE DOCTORAT MEDICINA I RECERCA TRANSLACIONAL
FACULTAT DE MEDICINA I CIÈNCIES DE LA SALUT. UNIVERSITAT DE BARCELONA.

Març 2024

La saggezza non sta nel distruggere gli idoli, sta nel non crearne mai.

Umberto Eco.

Agraïments:

Als pacients, “primum movens” de la nostra professió.

A la Montserrat, de tot cor.

A la Gran Família, sempre.

A l'Ignasi i a l'Andrea, autèntic impulsor de la tesi.

A l'Àlex RM, amic i millor metge.

Als companys de Cardiologia, Radiologia (Tòrax) i tècnics de l'IDI.

Finançament:

Aquesta tesi doctoral no ha contat amb cap mena de Finançament.

1.	ABREVIATURES I ACRÒNIMS	1
2.	ENUMERACIÓ DELS ARTICLES QUE COMPONEN LA TESI.....	2
3.	INTRODUCCIÓ	3
3.1	: Miocardiopatia dilatada. Definició i epidemiologia.	3
3.2	: Mort sobtada en la MCD.....	3
3.3	: Resultats dels assaigs clínics de DAI en prevenció primària i recomanacions de les guies.	5
3.4	: El problema: Utilitzar la FEVE com a principal criteri d'inclusió dels assajos clínics.....	11
3.5	: L'optimització del tractament mèdic i la resincronització cardíaca: impacte sobre la mort sobtada.....	12
3.6	: Mort sobtada i mort per altres causes.....	16
3.7	: Característiques del predictor ideal de mort sobtada.....	20
3.8	: Paràmetres de l'ECG, monitorització del ritme cardíac i capacitat d'inducció d'arrítmies ventriculars.....	21
3.8.1	: Durada i fragmentació del QRS	21
3.8.2	: Alternança de l'ona T	22
3.8.3	: Monitorització del ritme cardíac	23
3.8.4	: Inducció d'arrítmies ventriculars.....	24
3.8.5	: Disregulació autonòmica	25
3.9	: Marcadors sèrics.....	25
3.10	: Substrat genètic.....	26
3.11	: Ecocardiografia.....	29
3.12	: SPECT/PET	31
3.13	: Cardioressonància magnètica	31
3.13.1	: El gadolini. Generalitats.....	32
3.13.2	: Descripció de les tècniques per quantificar el LGE	33
3.13.3	: Descripció dels patrons de captació del LGE més freqüents en la MCD	33

3.13.4	: Impacte pronòstic de la variable dicotòmica LGE present vs LGE absent	34
3.13.5	: Impacte pronòstic de la localització/patró de captació del LGE	41
3.13.6	: Impacte pronòstic de la quantificació del LGE.....	42
3.13.7	: Mapeig T1 i estimació del volum extracel·lular	46
3.13.8	: Tècniques de deformació miocàrdica amb CRM	49
3.14	: Conclusions de la introducció.....	50
4.	HIPÒTESI	51
5.	OBJECTIUS.....	52
6.	MATERIAL, MÈTODES I RESULTATS	53
6.1	: Article 1: Di Marco A, Brown PF, Bradley J, Nucifora G, Claver E, de Frutos F, Dallaglio PD, Comin-Colet J, Anguera I, Miller CA, Schmitt M. Improved risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2021; 77 (23): 2890-2905	53
6.2	: Article 2: Claver E, Di Marco A, Brown PF, Bradley J, Nucifora G, Ruiz-Majoral A, Dallaglio PD, Rodriguez M, Comin-Colet J, Anguera I, Miller CA, Schmitt M. Prognostic impact of late gadolinium enhancement at the right ventricular insertion points in non- ischaemic dilated cardiomyopathy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023;24(3):346-53	71
7.	DISCUSSIÓ.....	80
7.1	: Troballes principals del projecte. Contextualització amb la literatura prèvia, implicacions clíniques i implicacions per estudis futurs.	80
7.2	: Canvis recents en les guies de pràctica clínica.....	88
7.3	: Limitacions dels nostres estudis	93
7.4	: Perspectives futures.	93
8.	CONCLUSIONS.....	96

9.	BIBLIOGRAFIA	98
----	--------------------	----

1. ABREVIATURES I ACRÒNIMS

CRM: Cardioressonància magnètica.

DAI: Desfibril·lador automàtic implantable.

ECG: Electrocardiograma.

FE: Fracció d'ejecció.

FEVE: Fracció d'ejecció del ventricle esquerre.

FV: Fibril·lació ventricular.

HR: "Hazard ratio".

LGE: "Late gadolinium enhancement"

MCD: Miocardiopatia dilatada.

MCI: Miocardiopatia isquèmica.

NYHA: "New York heart association"

OR: "Odds ratio"

RR: Risc relatiu.

SGL: Strain global longitudinal.

TV: Taquicàrdia ventricular.

TVMS: Taquicàrdia ventricular monomòrfica sostinguda.

VEC: Volum extracel·lular.

2. ENUMERACIÓ DELS ARTICLES QUE COMPONEN LA TESI

Tesi en format de compendi de publicacions.

La tesi consta de 2 objectius i de 2 articles.

Objectiu 1:

En la miocardiopatia dilatada, estudiar la utilitat de la detecció de la fibrosi miocàrdica mitjançant la cardioressonància magnètica en la predicció de les arrítmies ventriculars i la mort sobtada, i desenvolupar un model simple de predicció de risc aplicable clínicament.

Article 1:

Di Marco A, Brown PF, Bradley J, Nucifora G, **Claver E**, de Frutos F, Dallaglio PD, Comin-Colet J, Anguera I, Miller CA, Schmitt M. Improved risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2021; 77 (23): 2890-2905.

Factor d'impacte: 27.203

Quartil: 1

Àrea de coneixement: Cardiologia i Medicina Cardiovascular.

Objectiu 2:

Avaluar les característiques clíniques i les implicacions pronòstiques associades a la presència de fibrosi als punts d'inserció interventriculars, en pacients amb miocardiopatia dilatada.

Article 2:

Claver E, Di Marco A, Brown PF, Bradley J, Nucifora G, Ruiz-Majoral A, Dallaglio PD, Rodriguez M, Comin-Colet J, Anguera I, Miller CA, Schmitt M. Prognostic impact of late gadolinium enhancement at the right ventricular insertion points in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023;24(3):346-53.

Factor d'impacte: 9.13

Quartil: 1

3. INTRODUCCIÓ

3.1 : MIOCARDIOPATIA DILATADA. DEFINICIÓ I EPIDEMIOLOGIA.

La miocardiopatia dilatada (MCD) és una patologia del miocardi que es caracteritza per la presència de dilatació i disfunció sistòlica del ventricle esquerre o d'ambdós ventricles, en absència de malaltia coronària obstructiva, hipertensió arterial o patologia valvular orgànica rellevant ^{1,2}. Recentment, dins l'espectre de la MCD s'ha inclòs també la miocardiopatia hipocinètica no dilatada, caracteritzada per la presència de disfunció ventricular esquerra almenys moderada, en absència de dilatació ². Es calcula que té una prevalença de com a mínim 1 de cada 250-400 persones ³, tot i que no disposem de registres contemporanis. La MCD pot ser d'etiologia genètica, deguda a mutacions en diferents gens que codifiquen components del sarcòmer, del desmosoma, del citoesquelet o de la membrana nuclear, entre d'altres. També hi ha formes de MCD no hereditàries que poden estar relacionades amb diferents causes, com ara malalties inflamatòries, generalment degudes a una infecció viral, malalties autoimmunes o del sistema endocrí, l'exposició a tòxics o el tractament amb determinats fàrmacs.

3.2 : MORT SOBTADA EN LA MCD.

La mort sobtada és un esdeveniment inesperat que té lloc en la primera hora des de l'inici dels símptomes, si la mort és presenciada, o bé en les primeres 24 hores des que l'individu fou vist viu per darrer cop, en el cas que la mort no hagi estat presenciada ⁴.

La mort sobtada de causa cardíaca, bé sigui per arrítmies ventriculars, per bradiarritmies o per dissociació electromecànica, és una de les causes principals de

mortalitat al món: representa entre el 15% i el 20% del total de morts, afectant a més d'uns 4 milions d'individus cada any ⁵. Cal tenir en compte que la gran majoria de morts sobtades tenen lloc fora de l'hospital, i que la supervivència a l'aturada cardíaca extrahospitalària és de només el 10% ^{6,7}.

Els diferents tipus de miocardiopaties relacionades amb la mort sobtada varien amb l'edat. Si exclouem la població pediàtrica, la miocardiopatia isquèmica (MCI) en seria la primera causa, representant entre el 50% i el 80% de casos ⁸, seguida de prop pel conjunt de les altres miocardiopaties, que representen el 30-40% del total de mort sobtades. Dins d'aquest grup de miocardiopaties no isquèmiques, la MCD seria la patologia més prevalent ⁹.

La mortalitat en la MCD roman alta a dia d'avui, però s'han assolit importants millories en la supervivència gràcies als avenços en la terapèutica; en efecte, la introducció de nous fàrmacs, noves eines com la resincronització cardíaca, la generalització de l'ús del desfibril·lador automàtic implantable (DAI), les assistències ventriculars o el trasplantament cardíac han contribuït a l'increment de la supervivència, que ha passat d'una mortalitat del **50%** als 5 anys en les sèries de principis dels anys 90 ¹⁰ al **25%** als 5 anys en estudis més recents ¹¹, es a dir, la mortalitat s'ha reduït a la meitat.

La mort de causa cardiològica, en aquests pacients, s'esdevé de dues maneres:

-1: Per INSUFICIÈNCIA CARDÍACA.

-2: Per MORT SOBTADA, bé sigui per dissociació electromecànica, bé sigui per arrítmies ventriculars (taquicàrdia o fibril·lació ventriculars).

La proporció és similar entre ambdues causes: en el grup control de l'estudi DANISH ¹¹, la mortalitat de causa cardiovascular va ser deguda en el 50% aproximadament de pacients a la insuficiència cardíaca, mentre que el 50% restant va morir per mort sobtada. La taxa anual d'arrítmies ventriculars en els pacients amb MCD és del 4.5% ¹², i la incidència anual de mort sobtada es del 2-3% ^{11, 13, 14, 15}.

La MCD s'associa a un remodelat elèctric que pot afavorir l'ocurrència d'activitat desencadenada i alterar la conducció elèctrica del miocardi, donant lloc a la presència d'arrítmies ventriculars. Altres factors poden també contribuir puntualment a la propensió arrítmica, com per exemple una alteració del to neurohormonal, o bé una alteració electrolítica, com seria un nivell anòmal de potassi en sèrum, per exemple.

En el cas de la taquicàrdia ventricular monomòrfica sostinguda (TVMS), el mecanisme arritmogènic que normalment la manté és la macroentrada, i el substrat anatòmic més freqüent d'aquesta macroentrada és la fibrosi miocàrdica localitzada. L'associació entre cicatriu miocàrdica i arrítmies ventriculars va quedar plenament demostrada en estudis de la dècada dels anys 80 en pacients amb infart de miocardi previ ¹⁶. En la cicatriu post-infart poden estar presents tots els elements necessaris per al manteniment d'un circuit de reentrada: existeixen zones de cicatriu més densa, associades a bloqueigs de la conducció, i canals de cicatriu heterogènia, caracteritzats per la coexistència de cardiomiòcits viables i col·làgen, que s'associen a la conducció lenta. Tot i que en la MCD la cicatriu sovint té característiques diferents respecte de la cicatriu post-infart, ja que és més heterogènia i menys confluent, el seu paper fonamental com a substrat de la TVMS ha quedat clarament demostrat, també a la MCD ¹⁷. També existeixen TVMS no relacionades amb la cicatriu, com poden ser les TV associades al sistema de His Purkinje com la TV branca-branca ¹⁸, o les TV focals.

Pel que fa a la fibril·lació ventricular (FV), la fisiopatologia és més complexa i no està tan clara, però també en aquest cas la fibrosi podria jugar un paper clau afavorint l'ocurrència d'extrasístoles ventriculars que poden degenerar en FV ^{19, 20}. També el sistema de Purkinje podria ser el responsable de generar extrasístoles ventriculars que acabin provocant una FV ²¹.

3.3: RESULTATS DELS ASSAIGS CLÍNICS DE DAI EN PREVENCIÓ PRIMÀRIA I RECOMANACIONS DE LES GUIES.

En prevenció primària, la selecció dels pacients que realment se'n beneficiaran de l'implant del DAI pel que fa al pronòstic es una decisió complexa. Cal tenir en conte

per una banda el risc individual de patir mort sobtada per una arrítmia ventricular, i de l'altra el risc de morir per una causa no relacionada amb la mort sobtada, com per exemple la insuficiència cardíaca o la mort no cardíaca. En aquests darrers casos, el DAI no oferirà al pacient beneficis pel que fa la mortalitat. Cal doncs una bona selecció dels candidats a l'implant del DAI, calen paràmetres que, específicament, puguin predir la mort sobtada o les arrítmies ventriculars, per tal d'optimitzar la indicació del DAI.

En pacients amb MCD els principals assajos clínics randomitzats de DAI en prevenció primària, que van fonamentar les recomanacions clíniques durant la primera dècada del segle XXI, van ser els següents (taula1):

1- **SCD-HeFT** (The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial): Assaig clínic randomitzat publicat al 2005 ²² que investigà la mortalitat per qualsevol causa en 2521 pacients amb MCD o MCI, amb classe funcional de la NYHA II o III i fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVE) $\leq 35\%$. Foren randomitzats a rebre implant del DAI vs placebo o amiodarona vs placebo. L'anàlisi dels 792 pacients amb MCD randomitzats a DAI o a placebo va mostrar una tendència no significativa del DAI pel que fa a la reducció de la mortalitat (HR 0.73; IC 97.5%: 0.5-1.07, $p=0.06$). En un subestudi de seguiment a llarg termini, tenint en conte només la cohort de pacients amb MCD, tampoc no hi hagué beneficis de supervivència en el grup que portava el DAI: la mortalitat als 10 anys en el grup amb MCD i DAI fou del 45.1%, mentre que en el grup MCD i placebo fou del 44.0% (HR 0.97; IC 95%: 0.79-1.20, $p=0.802$) ²³.

2- **DEFINITE** (Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation): Publicat el 2004 ¹³. Inclogué 458 pacients només amb MCD, FEVE $\leq 35\%$ (FEVE mitja 21%), classe funcional de la NYHA I a III i TV no sostinguda o ≥ 10 extrasístoles ventriculars durant una hora. Els pacients es van randomitzar a DAI o bé a tractament mèdic òptim. La mortalitat global de qualsevol causa va ser similar entre ambdós grups (grup DAI 28 morts, grup control, 40 morts, HR 0.65; IC 95%: 0.40-1.06, $p=0.08$). La mort sobtada, però, sí que era menor en el grup que portava el DAI (HR 0.20; IC 95%: 0.06-0.71, $p=0.006$).

3- Disposem també de **dos estudis més petits** que finalitzaren prematurament degut a la baixa taxa de mortalitat i a la manca de poder estadístic, que eren els següents:

- CAT ²⁴, reclutament iniciat el 1991, 104 pacients amb MCD i FEVE $\leq 30\%$.

El número de defuncions en el grup DAI (n=13) i en el grup teràpia mèdica (n=17) fou similar.

- AMIOVIRT ²⁵. Reclutament iniciat el 1996, 103 pacients amb MCD i FEVE $\leq 35\%$. La supervivència als 3 anys fou similar entre els pacients tractats amb DAI (88%) i els tractats amb amiodarona (87%).

Els resultats dels 4 assaigs clínics esmentats van ser reunits en **dues metaanàlisi** en les que s'arribà a la conclusió de que l'implant del DAI reduïa la mortalitat global en un 27% (RR 0.74; IC 95%: 0.59-0.93, p=0.009) ²⁶ i en un 31%, (RR 0.69; IC 95%: 0.56-0.86, p=0.002 ²⁷, respectivament. Els resultats d'aquestes metaanàlisi van justificar la indicació de classe I de l'implant del DAI en prevenció primària en la miocardiopatia no isquèmica, tant en les guies europees d'arítmies del 2015 ²⁸ com en les nord-americanes d'insuficiència cardíaca del 2013 ²⁹. S'establia doncs el criteri de la FEVE per decidir sobre l'implant del DAI. Diuen, textualment, les guies de prevenció de les arítmies ventriculars i la mort sobtada de la ESC del 2015:

“En la MCD, si la FEVE és inferior al 35%, el pacient està en classe funcional II o III de la NYHA, i ha estat rebent el tractament mèdic òptim durant almenys 3 mesos, es recomana l'implant del DAI, sempre i quan l'esperança de vida sigui de com a mínim un any” ²⁸.

Estudi	N	Criteri d'inclusió	Intervenció	Seguiment mig (mesos)	Mortalitat total	Mortalitat per mort sobtada
CAT ²⁴	104	FEVE ≤30%, NYHA II-III	DAI vs teràpia mèdica òptima	23	Finalització precoç	
AMIOVIRT ²⁵	103	FEVE ≤35%, NYHA I-III, TVNS	DAI vs amiodarona	24	Finalització precoç	
SCD-HeFT ²³ (cohort MCD)	1211	FEVE ≤35%, NYHA II-III	DAI vs placebo vs amiodarona	46	I: 21.4% C: 27,9% HR 0.73, IC 95%: 0.50-1.07; p=0.06	
DEFINITE ¹³	458	FEVE ≤35%, NYHA I-III, TVNS o EEVV	DAI vs teràpia mèdica òptima	29	I: 12.2% C: 17,4% HR 0.65, IC 95%: 0.40-1.06; p=0.08	I: 1.3% C: 6.1% HR 0.20, IC 95%: 0.06-0.71; p=0.006
DANISH ¹¹	1116	FEVE ≤35%, NYHA II-III (IV si CRT), NT-proBNP >200 pg/ml	DAI vs teràpia mèdica òptima	68	I: 21.6% C: 23.4% HR 0.87, IC 95%: 0.68-1.12; p=0.28	I: 4.3% C: 8.2% HR 0.50, IC 95%: 0.31-0.82; p=0.005

--	--	--	--	--	--	--

Taula 1. Estudis randomitzats sobre el benefici del DAI en la prevenció primària de la mort sobtada en pacients amb MCD ^{11, 13, 22, 24, 25}. Abreviacions: FEVE: Fracció d'ejecció del ventricle esquerre. NYHA: New York Heart Association. DAI: Desfibril·lador automàtic implantable. I: Intervenció. C: Control. HR: Hazard ratio. CRT: Resincronització cardíaca. TVNS: Taquicàrdia ventricular no sostinguda. EEVV: Extrasístols ventriculars.

Posteriorment, el 2016, es va publicar l'**Estudi DANISH** (Defibrillator Implantation in Patients with Non-ischemic Systolic Heart Failure) ¹¹ : Es randomitzaren pacients amb MCD simptomàtics per insuficiència cardíaca, pro-B pèptid natriurètic N terminal superior a 200 pg/ml, i FEVE $\leq$ 35% a dos grups, implant de DAI (n=556) o bé teràpia mèdica òptima, incloent-hi la resincronització cardíaca amb marcapàs (n=560). Aquest estudi, que representa una cohort més moderna, amb un 58% de pacients amb teràpia de resincronització cardíaca, també va tenir resultats negatius, com en els assaigs anteriors. Després d'un seguiment mig de pràcticament 6 anys, l'estudi no va demostrar benefici de l'implant del DAI per prevenir la mortalitat total (mortalitat grup DAI 120 pacients, grup teràpia mèdica 131 pacients, HR 0.87; IC 95%: 0.68-1.12, p=0.28). Si que va ser beneficiós per prevenir la mort sobtada, ja que va permetre reduir-la del 8.2% al 4.3% (HR 0.50; IC 95%: 0.31-0.82, p=0.005). Cal esmentar que la mortalitat total fou inferior al 5% anual, i, en el grup control, només un terç de totes les morts fou atribuït a la mort sobtada.

Degut a l'alta proporció de pacients que portaven teràpia de resincronització, és difícil extrapolar els resultats del DANISH als pacients que necessiten DAI en prevenció primària però sense resincronització afegida.

També s'ha de tenir en compte que el grup de tractament mèdic de l'estudi DANISH no va rebre alguns dels fàrmacs que actualment són fonamentals en el tractament de la insuficiència cardíaca i que, degut a que poden tenir efectes en la reducció de la mort sobtada, farien més difícil encara trobar beneficis de supervivència en l'implant del DAI en prevenció primària. Aquests fàrmacs serien:

- El sacubutril-valsartan, que redueix la mortalitat relativa en un 16% i l'absoluta en un 1.8% ³⁰, amb una reducció de la mort sobtada d'entre un 20% i un 50% ³¹.
- Els inhibidors del cotransportador de sodi i potassi (SLGT-2), que disminueixen la mortalitat relativa en un 17% i l'absoluta en un 2.8% ³².

Després de la publicació del DANISH es va realitzar una nova **metanàlisi** que va incloure els estudis CAT, DEFINITE, el subgrup de pacients amb miocardiopatia no isquèmica del SCD-HeFT i el subgrup de pacients sense resincronització del DANISH, i va confirmar novament la reducció significativa de la mortalitat en els pacients amb DAI en prevenció primària ³³.

Per aquest motiu, les guies americanes d'arrítmies ventriculars del 2017 continuaren atorgant una indicació de classe I al DAI en prevenció primària en els pacients amb MCD i depressió severa de la FEVE ³⁴. Tanmateix, l'absència de benefici de l'implant del DAI pel que fa a la mortalitat en tots els assaigs clínics randomitzats en prevenció primària en la MCD genera dubtes sobre el benefici real del DAI en aquests casos, i ha determinat una escassa adherència a les recomanacions de les guies de pràctica clínica ³⁵.

Recordem que només el 20% de pacients als que se'ls va implantar un DAI en prevenció primària en l'estudi SCD-HeFT (tant MCD com MCI, guiats per el criteri de la FEVE $\leq 35\%$) van tindre descàrregues apropiades en els següents 5 anys ²². D'altra banda, implantar un DAI a algú que no se'n beneficiarà no és gratuït; tot i les millories de la tècnica, encara hi ha risc de complicacions. En un registre dels anys 2010-2011 en centres amb alt volum i experiència la taxa de complicacions de l'implant del DAI fou del 2.16%, dels quals l'hematoma requerint tractament estigué present en el 0.34% dels pacients, la infecció en l'1.49%, el desplaçament de l'elèctrode en el 2.84%, la perforació en el 0.16%, i el taponament pericàrdic en el 0.12% de casos ³⁶. També les conseqüències econòmiques són importants, i cal afinar la selecció de l'implant del DAI per evitar despeses supèrflues en aquells pacients que no tenen risc de patir arrítmies greus ³⁷.

3.4 : EL PROBLEMA: UTILITZAR LA FEVE COM A PRINCIPAL CRITERI D'INCLUSIÓ DELS ASSAJOS CLÍNICS.

Tots els assaigs clínics que hem esmentat fins ara fan servir la FEVE com a principal criteri d'inclusió. Però aquesta decisió es va prendre tot i que no hi havia dades sòlides d'una associació potent i específica entre FEVE i mort sobtada en la MCD. A més, el punt de tall del 35% va ser més aviat arbitrari, no justificat per cap estudi observacional en pacients amb MCD. En efecte, en el moment en que es planificaren tant el SCD-HeFT com el DEFINITE no hi havia dades concloents sobre l'associació entre FEVE i mort sobtada, i de fet, la FEVE es relacionava més aviat amb la mort NO sobtada³⁸, fet aquest molt poc apropiat per a un criteri utilitzat precisament per a indicar l'implant del DAI, i per tant per prevenir la mort sobtada. Donada, doncs, l'absència d'una bona estratificació del risc de mort sobtada en la MCD, es va decidir incloure en els assaigs de DAI en prevenció primària als pacients amb pitjor pronòstic (o sigui aquells amb FEVE més baixa), sense tenir en compte que no serien aquests pacients, necessàriament, els que tindrien el risc de mort sobtada més alt, ni els que tindrien la ratio risc de mort sobtada/risc de mort no sobtada més alta. Aquesta és, segurament, la principal causa del fracàs de tots aquests assaigs, ja que el criteri de selecció per implantar el DAI *hauria de recolzar-se idealment en un predictor o un conjunt de predictors potents i específics per a la mort sobtada i les arrítmies ventriculars*.

Els pacients amb FEVE baixes tenen més risc de patir mort sobtada, però proporcionalment encara tenen més risc de morir per insuficiència cardíaca, especialment en edats avançades, o bé de morir degut a la presència d'altres comorbiditats³⁹. En aquests casos, el fet de portar un DAI, òbviament, no millorarà la supervivència. En canvi, en els pacients amb FEVE no severament reduïda, podrien haver-hi subgrups amb un risc de mort sobtada considerable; la identificació d'aquests subgrups seria molt important donat que podrien ser pacients amb un risc menor d'esdeveniments competitiu com a la mort per insuficiència cardíaca i podrien beneficiar-se més del implant d'un DAI, també tenint en compte que, si tenen més

supervivència, l'exposició acumulada al risc de patir mort sobtada podrà ser més gran⁴⁰.

En un meta-anàlisi amb 6088 pacients es va comprovar que tant la sensibilitat com l'especificitat de la FEVE com a paràmetre exclusiu per predir la mort sobtada, eren baixes, de l'ordre del 71 i del 50%, respectivament¹⁴.

Cal tenir en compte que la majoria de pacients que presenten un episodi de mort sobtada tenen una FEVE preservada o només lleument reduïda. En els registres d'aturades cardíques extrahospitalàries la gran majoria de pacients no tenien la FEVE severament reduïda; tant en els registres d'Oregon⁴¹ com en el de Maastricht⁴², en els pacients dels quals es disposava d'una ecocardiografia pre-mortem, la FEVE era inferior al 35% (i per tant hagués complert el criteri d'implant de DAI en prevenció primària segons les guies) només en el 20% i el 30% de defuncions, respectivament. Per contra, el 80% (Oregon) i el 70% (Maastricht) de pacients morts haguessin quedat fora de les indicacions de les guies, ja que tenien FEVE superior al 35%.

Per últim, cal esmentar que no només la FEVE no es un bon predictor de mort sobtada, sinó que la pròpia determinació de la FEVE pot ser qüestionable, ja que, en els estudis esmentats i en la pràctica clínica, s'acostuma a determinar mitjançant ecocardiografia. Cal recordar que hi ha una alta variabilitat entre la determinació per ecocardiografia i la realitzada amb el patró or, que es la CRM, amb una diferència mitja dels valors de FEVE entre ambdues tècniques del 7.3%⁴³, essent més baixes les FEVE determinades per CRM. En efecte, en FEVE clarament deprimides, l'ecocardiografia l'augmenta la FEVE entre un 3% i un 7% respecte a la ressonància⁴⁴.

En conclusió, la estratègia actual d'estratificació del risc i d'indicació del DAI en prevenció primària basada en la FEVE és inadequada, i cal desenvolupar una aproximació més sensible, específica i cost-efectiva.

3.5: L'OPTIMITZACIÓ DEL TRACTAMENT MÈDIC I LA RESINCRONITZACIÓ CARDÍACA: IMPACTE SOBRE LA MORT SOBTADA.

Com hem comentat abans, les mesures terapèutiques actuals (farmacològiques i de resincronització cardíaca, fonamentalment) han permès millorar significativament el pronòstic dels pacients amb MCD. Aquests avenços terapèutics han permès també reduir el risc d'arrítmies ventriculars, i així observem que s'ha anat reduint la incidència de teràpies apropiades del DAI: de ser del 5.1% a l'any en el SCD-HeFT, publicat el 2005²² i del 17.9% als tres anys en el DEFINITE, publicat l'any 2004¹³, s'ha anat reduint fins a ser de l'11.5% als 5.6 anys, segons l'estudi DANISH, publicat el 2016¹¹. Precisament, en aquest estudi, en el grup control (teràpia mèdica òptima i resincronització en molts casos) la presència d'arrítmies ventriculars fou bastant escassa (8%), en un seguiment mig de 67,6 mesos. Aquesta tendència s'ha confirmat en un treball amb 40,195 pacients amb insuficiència cardíaca i FEVE deprimida, inclosos en 12 estudis clínics diferents, seguits durant 19 anys, on s'aprecia una reducció progressiva del 44% de patir mort sobtada al llarg del seguiment⁴⁵ (figura 1). Aquesta reducció progressiva de la mort sobtada suggereix que pot ser més difícil, avui en dia, demostrar un benefici en l'implant del DAI en prevenció primària i fa encara més necessari saber seleccionar els pacients amb el risc arrítmic més alt. Calen doncs nous marcadors que ens permetin delimitar un subgrup d'alt risc de patir mort sobtada, que seran els que tindran més probabilitat de beneficiar-se de l'implant del DAI.

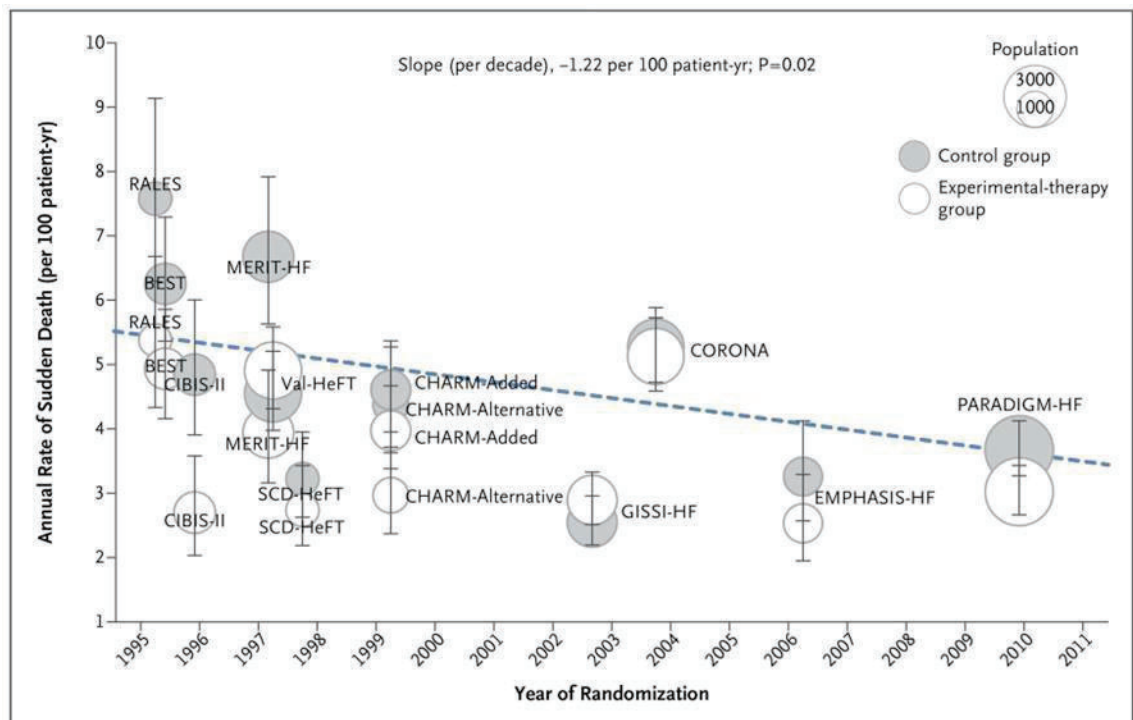


Figura 1. Adaptat de Shen et al ⁴⁵. Tendències en la taxa de mort sobtada al llarg del temps segons els resultats de diferents estudis realitzats en pacients amb insuficiència cardíaca, on es pot observar la disminució progressiva de la taxa de mort sobtada.

Els principals fàrmacs que han demostrat millorar la supervivència (i, en alguns casos, reduir també la mort sobtada) en pacients amb insuficiència cardíaca són els betabloquejants, els inhibidors del sistema renina-angiotensina, els antagonistes dels receptors dels mineralcorticoides, els inhibidors del cotransportador de sodi i potassi (SLGT-2) i els inhibidors de la neprililina.

Les últimes dues categories de fàrmacs, d'aparició més recent, no han estat utilitzades encara en cap estudi de DAI en prevenció primària. Cal recalcar que el sacubitril-valsartan s'ha associat a una significativa reducció de la mort sobtada, d'entre un 20% i un 50% ⁴⁶, i sembla que fins i tot pot tenir un efecte antiarrítmic directe ^{47,48}.

Pel que fa als betabloquejants, els inhibidors del sistema renina-angiotensina i els antagonistes dels receptors dels mineralcorticoides, el seu ús també va ser parcial als estudis anteriors al DANISH ¹¹ (taula 2): per exemple, en el SCD-HeFT ²², les proporcions de pacients tractats amb betabloquejants o amb antagonistes dels

receptors dels mineralcorticoides fou del 69% i del 20% respectivament, proporcions relativament baixes si les comparem amb el 92% i el 57% d'ús respectivament en el DANISH. Per contra, com a reflexe de la pràctica mèdica d'aquell temps, en el SCD-HeFT la digoxina va ser prescrita de manera freqüent (67% de pacients).

ESTUDI (any)	IECA/ARA-2	Betabloquejants	Espironolactona o Eplerenona
DEFINITE (2004) ¹³	84%	85%	Desconegut
SCD-HeFT (2005) ²²	94%	69%	20%
DANISH (2016) ¹¹	97%	92%	57%

Taula 2. Estudis randomitzats de prevenció primària en la MCD i ús de fàrmacs segons la teràpia mèdica òptima del moment de l'estudi.

Abreviacions: IECA: Inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina. ARA-2: Antagonistes del receptor de l'angiotensina 2.

Pel que fa a la teràpia de resincronització cardíaca, actualment l'implant del resincronitzador té indicació classe I en pacients amb símptomes d'insuficiència cardíaca, en ritme sinusal, FEVE $\leq$ 35%, durada del QRS $\geq$ 150 msec i morfologia del QRS de bloqueig de la branca esquerra del feix de His ⁴⁹. En l'estudi DANISH ¹¹ un 58% dels pacients de cada grup reberen un dispositiu resincronitzador. En canvi, en els altres assaigs de DAI en prevenció primària mencionats (previs al DANISH) no s'emprà la teràpia de resincronització. Aquest es un aspecte important ja que la teràpia de resincronització ha demostrat tindre un impacte rellevant en el remodelat ventricular i en el pronòstic, reduint també el risc de patir arrítmies ventriculars, sobretot en la MCD ^{50, 51, 52, 53, 54}.

En un subgrup de l'estudi MADIT-CRT ⁵⁵ es demostrà que, en aquells pacients amb augment de la FEVE fins a ser superior al 50% gràcies a la resincronització, la presència de teràpies apropiades del DAI es reduí significativament (HR 0.24; IC 95%: 0.07-0.82, p=0.023). També s'observà aquest benefici en aquells pacients amb millories

de la FEVE més modestes, és a dir, aquells que van assolir una FEVE d'entre el 36 i el 50% amb la teràpia de resincronització (HR 0.44; IC 95%: 0.28-0.68, $p < 0.001$). Resultats similars també s'han apreciat en un estudi retrospectiu ⁵⁶ i en un metaanàlisi amb 1740 pacients ⁵⁷. Els beneficis intrínsecs de la teràpia de resincronització, doncs, són força evidents. Queda per demostrar, en estudis randomitzats, si hi ha algun benefici addicional en el fet d'implantar un DAI en els pacients amb MCD que tinguin indicació de resincronització. A l'assaig clínic randomitzat COMPANION, que va incloure 1520 pacients amb MCI o MCD, no es van observar diferències significatives pel que fa a la supervivència global, comparant els pacients amb marcapàs-resincronitzador respecte als portadors de DAI-resincronitzador ⁵⁸.

3.6: MORT SOBTADA I MORT PER ALTRES CAUSES.

Amb l'augment progressiu de l'edat dels pacients també augmenten les comorbiditats, i amb elles el risc de morir per altres causes fora de les cardiològiques.

L'edat és un predictor de mort en general, però no necessàriament de mort sobtada, ja que no hi ha una relació fisiopatològica evident. En el DANISH ¹¹, en el grup tractat amb DAI, només el 4.3% va patir mort sobtada, mentre que el 9.5% va morir per altres causes. I en el grup control, el 65% dels pacients va morir per causes no relacionades amb la mort sobtada. Un anàlisi post hoc ⁵⁹ va mostrar que el benefici pel que fa a la reducció de la mortalitat amb el DAI disminuïa de manera lineal a l'augmentar l'edat (edat superior a 68 anys, tendència a l'augment de mortalitat amb el DAI: HR 1.19; IC 95% 0.81-1.73; $p=0.38$, edat inferior a 59 anys, menor mortalitat amb el DAI: HR 0.51; IC 95% 0.29-0.92, $p=0.02$), suggerint que l'edat de 70 anys podria ser un punt de tall idoni per decidir si valia la pena posar el DAI o no, ja que en edats inferiors o iguals a 70 anys la presència del DAI implicava una disminució de la mortalitat total, mentre que en edats superiors tenia un impacte nul. A més, com més jove s'és, més temps d'exposició a les arrítmies ventriculars i a la mort sobtada tindrà el pacient per endavant (figura 2).

El risc total és el producte de la taxa del risc per el temps d'exposició al risc:

RISC TOTAL = Taxa del risc x Temps d'exposició al risc.

Per tant, l'ideal seria poder identificar els pacients amb la taxa de risc de mort sobtada més alta des del moment en el que aquest risc comença, per tal de maximitzar el benefici de l'implant del DAI.

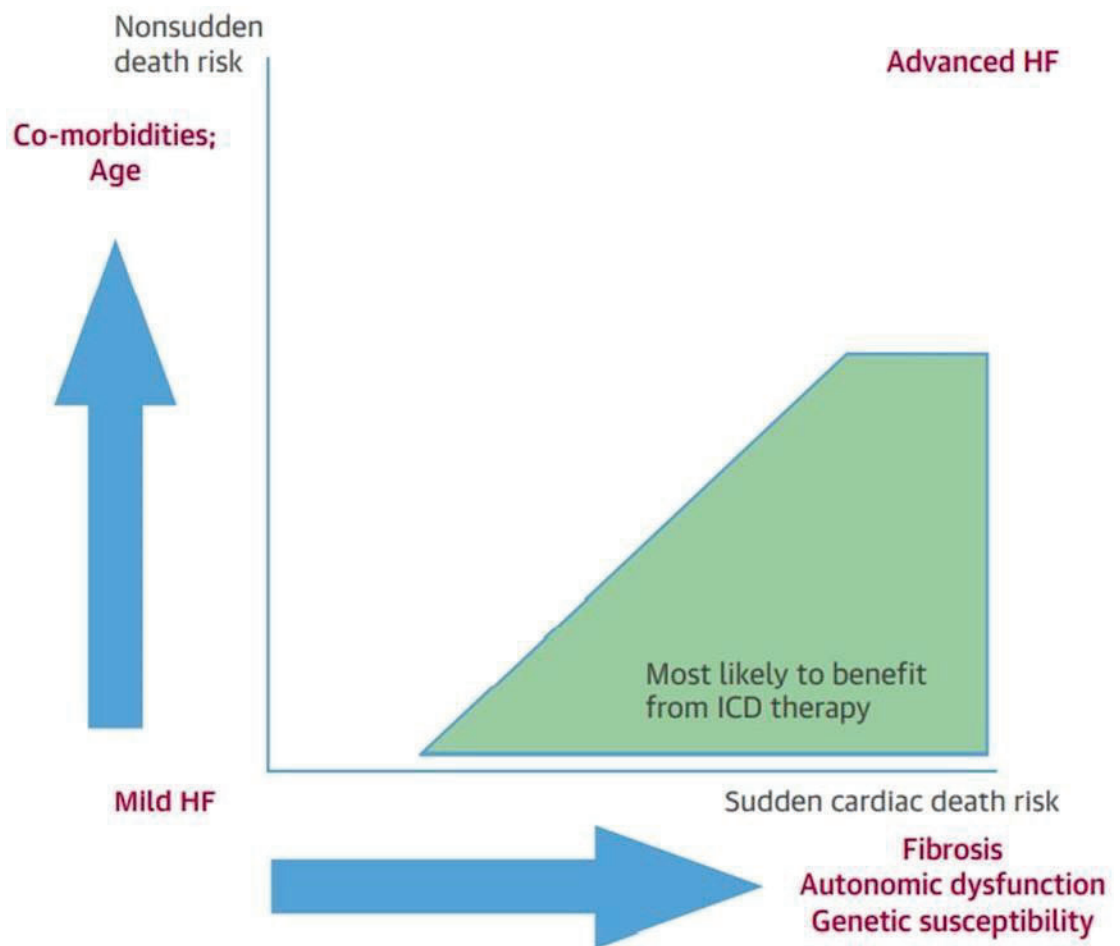


Figura 2. Adaptat de Cleland et al ⁴⁰. Factors a tenir en compte en la selecció dels pacients candidats a DAI en la MCD en prevenció primària. Tant l'edat com les comorbiditats serien marcadors de mort no sobtada, mentre que la fibrosi, la disfunció autonòmica i la susceptibilitat genètica serien predictors de mort sobtada.

Per altra banda, caldria determinar quins pacients seran més proclius a patir una mort no sobtada, ja que aquests no es beneficiaran del DAI. Se sap per exemple que en classes funcionals més avançades la mort és sobre tot per insuficiència cardíaca. En un

estudi de 1999 ⁶⁰, un 62% de pacients amb CF II i III de la NYHA moria per mort sobtada, mentre que només ho feia el 33% de pacients en CF IV. Malgrat que l'estudi no és recent i per tant aquestes proporcions no s'ajusten a la pràctica actual, sí que ens serveixen per constatar que, com més avançada és la classe funcional, més alta és la probabilitat de morir per insuficiència cardíaca, en detriment de la probabilitat de morir per mort sobtada.

Una manera d'identificar els pacients amb alt risc de mort per insuficiència cardíaca, i que per tant no se'n beneficiaran de l'implant del DAI, seria mitjançant la determinació sèrica de biomarcadors com els pèptids natriurètics atrials. Com a exemple, en un subestudi del DANISH ¹¹ s'observà que en els pacients amb NT-pro BNP superior a 1177 p/ml l'implant del DAI no aportà beneficis de supervivència respecte als grup control (HR 0.99; IC 95% 0.73-1.36; p=0.96), mentre que els pacients amb un NT-pro BNP inferior a 1177 p/ml sí que se'n beneficiaren de l'implant del DAI (HR 0.59; IC 95% 0.38-0.91; p=0.02) ⁶¹.

Un model que té en compte paràmetres predictius com l'edat, la classe funcional, la FEVE, i altres paràmetres analítics i de tractament, és el Seattle Heart Failure Model ⁶², amb el que podem estimar el risc de morir per insuficiència cardíaca respecte del risc de morir per mort sobtada (figura 3). Comparat als pacients amb una puntuació de 0, els que tenen una puntuació de 4 tenen un risc relatiu de morir per insuficiència cardíaca 88 vegades més elevat, i de morir per mort sobtada només 6.5 vegades més elevat.

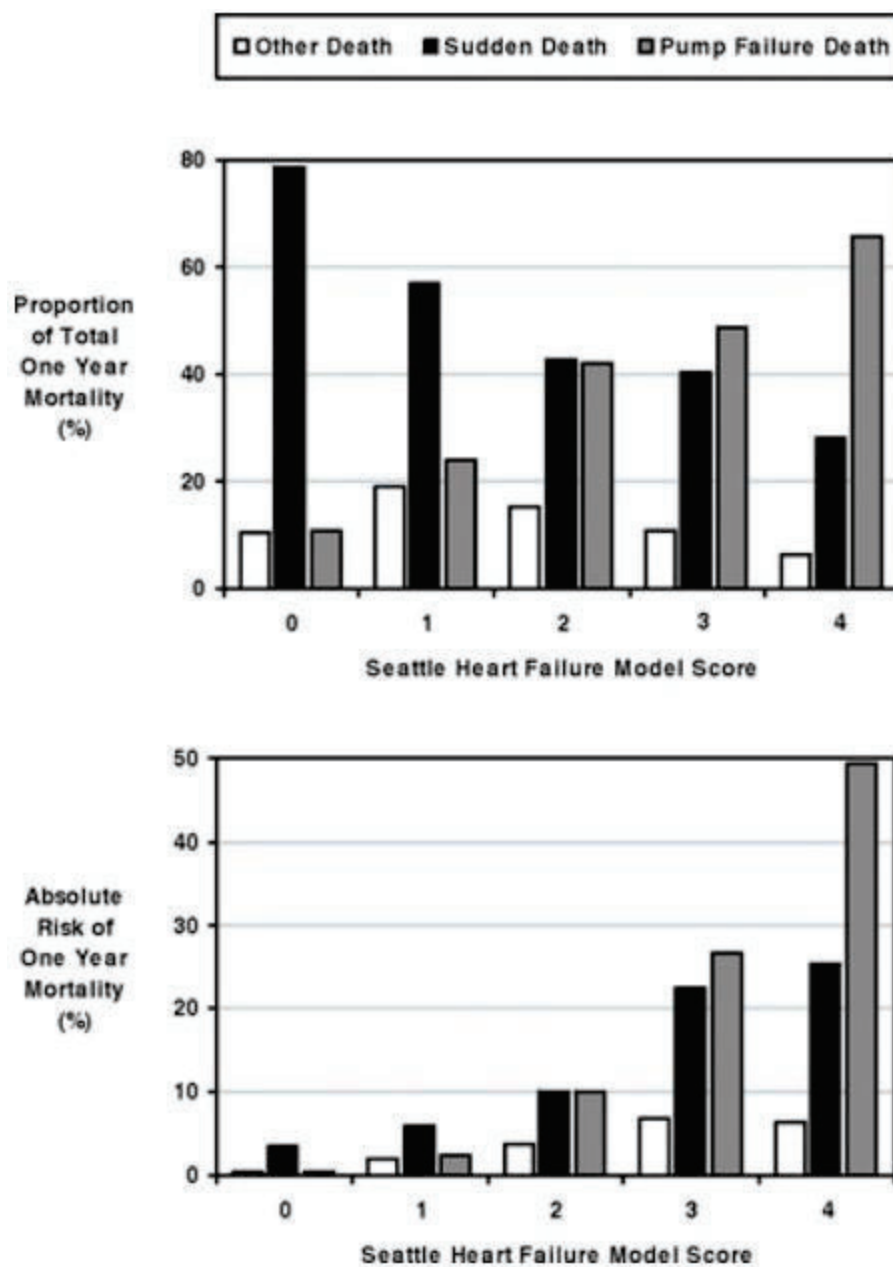


Figura 3. Adaptat de Mozaffarian et al ⁶². Puntuacions en pacients amb insuficiència cardíaca segons el model Seattle Heart Failure (les puntuacions més altes tenen classes funcionals més avançades, més edat, i FEVE inferior al 30%). Proporcions de morts a l'any (esquema de dalt) i mortalitat absoluta a l'any (esquema de baix). En puntuacions baixes (0 a 1), la majoria de morts son per mort sobtada. En puntuacions més altes (3-4) creixen també els morts per mort sobtada, però augmenta proporcionalment molt més la mort per insuficiència cardíaca.

El predictor de mort sobtada més útil, des del punt de vista clínic, hauria de tenir idealment les següents característiques:

*-Ha d'obtenir-se a través d'un **MÈTODE ESTANDARITZAT I REPRODUÏBLE**.*

*-Ha de demostrar una **ASSOCIACIÓ SIGNIFICATIVA I INDEPENDENT** amb les arrítmies ventriculars i la mort sobtada, de manera consistent en diversos estudis de diferents grups i a través de tot l'espectre de la MCD, tant en les FEVE baixes com en les FEVE més altes.*

*-L'associació amb les arrítmies ventriculars i la mort sobtada **HA DE SER FORTA**, determinant un increment del risc d'almenys 2 vegades (com més fort, millor).*

*-Ha de tenir una **ASSOCIACIÓ ESPECÍFICA**: Ha de ser un predictor més potent d'arrítmies ventriculars i de mort sobtada que no pas d'esdeveniments relacionats amb la insuficiència cardíaca o la mort no sobtada.*

*-Ha de tindre una **RELACIÓ DIRECTA** amb el substrat de les arrítmies ventriculars, de manera que l'associació amb les arrítmies ventriculars i la mort sobtada sigui patofisiològicament plausible.*

Tal i com hem vist anteriorment, la FEVE no compleix algunes d'aquestes propietats: la reproductibilitat interoperator de la FEVE mesurada per ecocardiografia no és en absolut excel·lent, l'associació amb les arrítmies ventriculars i la mort sobtada no és consistent en tots els estudis, i, clarament, no és específica.

S'han avaluat molts altres paràmetres per la seva possible associació amb la mort sobtada en la MCD (figura 4). A continuació els analitzarem segons les propietats que acabem d'esmentar que hauria de tenir un bon predictor.

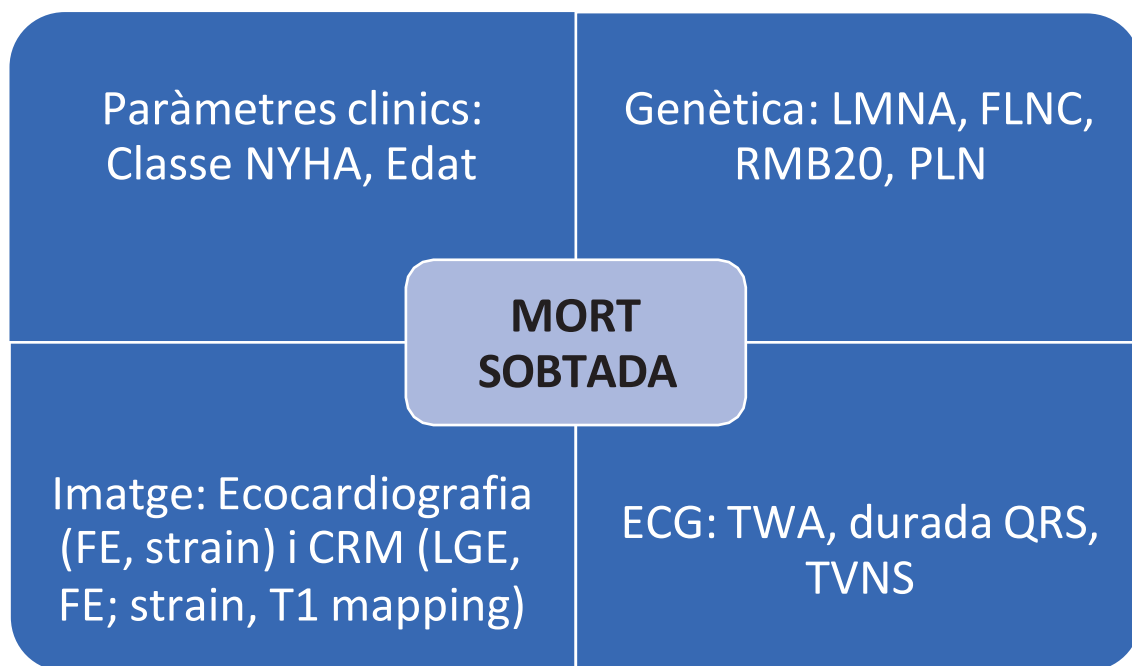


Figura 4. Original Eduard Claver. Paràmetres d'estratificació del risc de mort sobtada en la miocardiopatia dilatada. Abreviacions: NYHA: New York Heart Association, FEVE: Fracció d'ejecció del ventricle esquerre, ECG: Electrocardiograma, LGE: Late gadolinium enhancement, TWA: T wave alternans, TVNS: Taquicàrdia ventricular no sostinguda, CRM: Cardioressonància magnètica.

3.8: PARÀMETRES DE L'ECG, MONITORITZACIÓ DEL RITME CARDÍAC I INDUÏBILITAT D'ARRÍTMIES VENTRICULARS.

3.8.1 : Durada i fragmentació del QRS

Durada del QRS: En un estudi amb 141 pacients amb MCD, la durada del QRS superior a 110 msec va predir de manera significativa la mort cardiovascular i la mort sobtada deguda a arrítmies malignes ventriculars (HR 4.64, IC 95% 1.04-20.78, $p=0.045$)⁶³. En un altre estudi més extens, amb 701 pacients amb MCD, la durada del QRS en l'avaluació inicial s'associà de manera independent a la mort sobtada, la mort sobtada avortada, les descàrregues apropiades del DAI i les taquicàrdies ventriculars sostingudes (HR 1.02, IC 95%: 1.006 – 1.041, $p=0.008$)⁶⁴. També va ser significativa l'associació obtinguda amb les arrítmies ventriculars en una metaanàlisi de 2014¹⁴: RR 1.51, IC 95%: 1.13-2.01, $p=0.01$. Tot i així, en una altra metaanàlisi de publicació recent¹² en pacients

amb MCD, la durada del QRS superior a 110 msec no es va associar significativament a la mort sobtada (HR 0.84; IC 95% 0.56–1.25).

Per tant, aquest paràmetre, a data d'avui, té fiabilitat incerta com a predictor de mort sobtada.

Fragmentació del QRS: En un estudi retrospectiu amb 361 pacients d'etiologia mixta (MCD o MCI) remesos per implant de DAI en prevenció primària o secundària, es demostrà associació entre la fragmentació del QRS i els esdeveniments arrítmics malignes, també específicament en els pacients amb MCD, amb un HR de 15.09 (IC 95%: 3.30-69.06, $p < 0.001$)⁶⁵. Com a crítica a aquest estudi, però, més de la meitat de pacients inclosos havien estat remesos per implant de DAI en prevenció secundària, fet que de per si ja introdueix un biaix de la selecció de pacients cap als d'alt risc que pot condicionar els resultats, difícilment aplicables a la prevenció primària. Un altre registre amb 572 pacients amb MCD⁶⁶ mostrà que la presència de fragmentació del QRS no tenia associació significativa amb la mort sobtada (HR 1.38, IC 95% 0.74-2.58, $p = 0.31$). En un altre estudi prospectiu més extens (842 pacients), amb pacients d'etiologia mixta (MCD o MCI) i FE $\leq 35\%$, no es demostrà associació de la fragmentació del QRS ni amb la mortalitat total ni amb la mortalitat de causa arrítmica⁶⁷. En una metaanàlisi¹² d'estudis realitzats en pacients amb MCD tampoc no es va trobar una associació significativa entre la fragmentació del QRS i la presència d'arrítmies ventriculars (HR 4.11; IC 95%: 0.40–42.41).

Així doncs, l'associació entre la fragmentació del QRS i les arrítmies no és consistent en la literatura, amb pocs estudis centrats específicament en la MCD, i amb resultats contradictoris. Globalment, l'evidència actual no suggereix que aquest paràmetre pugui ser un predictor potent e independent de mort sobtada a la MCD.

3.8.2 : Alternança de l'ona T

L'alternança de la ona T descriu el canvi en l'amplitud o morfologia de l'ona T entre batec i batec, representa un marcador d'inestabilitat elèctrica i, conseqüentment, podria mesurar la susceptibilitat de patir una arrítmia ventricular. Es creu que aquesta heterogeneïtat en la repolarització és un reflex del substrat i per tant de la fibrosi

miocàrdica. Disposem d'una metaanàlisi publicada el 2008 que incloïa 8 estudis i 1456 pacients amb MCD, en el qual la presència de alternança de l'amplitud de l'ona T s'associava a un risc superior de patir arrítmies: en el grup amb alternança de l'ona T l'endpoint primari (taquicàrdia ventricular, fibril·lació ventricular, mort sobtada o mortalitat total) tingué lloc en el 14.7% de pacients, comparat a només el 3.8% en el grup sense alternança de l'ona T (RR 2.99%; IC 95%: 1.8-4.75) ⁶⁸. També disposem d'una metaanàlisi del 2014 ¹⁴ en el que es va demostrar una associació significativa i potent amb les arrítmies ventriculars, la mort sobtada i les teràpies del DAI (RR 3.25; IC 95%: 2.04-5.16, p <0.001). Finalment en una altra metaanàlisi sobre 3 estudis de pacients amb MCD ¹² l'alternança de l'ona T s'associava al risc de patir arrítmies ventriculars de manera significativa (HR 6.5; IC 95%: 2.46–17.14). Tanmateix, en un subestudi prospectiu del SCD-HeFT amb 490 pacients ⁶⁹, d'etiologia mixta (MCD i MCI), l'endpoint compostat primari (mort sobtada, descàrrega apropiada del DAI, taquicàrdia o fibril·lació ventricular), al llarg del seguiment mig de 30 mesos, va tenir lloc per igual tant en el grup amb alternança de l'ona T com amb el que no la tenia (HR 1.24; IC 95%: 0.6-2.59, p=0.56).

Com a conclusió, l'alternança de la ona T podria ser un paràmetre interessant per predir la mort sobtada, tot i que no s'avalua de manera rutinària en la pràctica clínica.

3.8.3 : Monitorització del ritme cardíac

La monitorització del ritme cardíac permet detectar la presència d'episodis de taquicàrdia ventricular no sostinguda (TVNS). En una població de 319 pacients amb MCD ⁷⁰ es veié que el nombre de salves de TVNS detectades per monitorització s'associaven a la presència d'esdeveniments arrítmics majors (mort sobtada, taquicàrdia ventricular sostinguda, fibril·lació ventricular, o descàrregues apropiades del DAI), però només en els pacients amb FEVE superior al 35% (HR 5.3; IC 95%: 1.59–17.85 en pacients amb FEVE >35%, vs HR 0.93; IC 95%: 0.3–2.81 en pacients amb FEVE ≤ 35%).

En una metaanàlisi de 2014 ¹⁴ la presència de TVNS es va associar a l'endpoint primari arrítmic (mort sobtada, mort de causa arrítmica, aturada cardíaca, teràpia apropiada del DAI, o TV/FV) de manera significativa: RR 2.45, IC 95%: 1.90 – 3.16, p ≤ 0.001. Cal tenir en conte, però, que aquesta metaanàlisi inclou estudis anteriors al

2014, on es probable que la majoria dels pacients amb DAI tinguessin programacions diferents a les actuals, amb temps de detecció de la TV curts i per tant risc alt de tractar amb teràpia del DAI una TV que, altrament, s'hagués autolimitat, resultant en una possible sobreestimació de l'associació entre TVNS i les arrítmies ventriculars sostingudes.

De fet, en un estudi més recent que va incloure 269 pacients amb MCI i MCD remesos per implant de DAI-resincronitzador en prevenció primària ⁷¹, les TVNS es van associar a la mort per insuficiència cardíaca però no a l'ocurrència de teràpies apropiades del DAI.

En conclusió, doncs, creiem que el rol pronòstic de les TVNS a la MCD, detectades mitjançant la monitorització del ritme cardíac, s'hauria de confirmar en estudis més recents. De moment, considerem que la senzilla variable dicotòmica "TVNS si/no" no té suficient evidència com per a ésser considerada un predictor robust de mort sobtada.

3.8.4 : Inducció d'arrítmies ventriculars.

Un estudi prospectiu basat en l'estimulació ventricular programada trobà que la inducció d'arrítmies ventriculars en la MCD no era capaç de predir esdeveniments arrítmics futurs ⁷². En una metaanàlisi de 2014 ¹⁴, basada en 15 estudis previs, la inducció d'arrítmies ventriculars si que s'associà significativament a la mort sobtada, arrítmies ventriculars o teràpies del DAI (RR 2.09, IC 95: 1.30-3.35, p=0.004). Cal recordar novament que aquesta metaanàlisi inclou estudis previs amb programacions del DAI antigues que comportaven un risc alt de tractar amb teràpia una TV que s'hagués autolimitat, resultant en una sobreestimació de l'associació entre la inducció d'arrítmies ventriculars i l'endpoint arrítmic.

La realització d'un estudi electrofisiològic per induir arrítmies pot ser útil per als pacients amb MCD que hagin patit un síncope. En un estudi amb 42 pacients amb MCD, FE > 40% i síncope de causa no explicada, es veié que, dels 10 pacients que foren sotmesos a implant de DAI després de la inducció d'arrítmies ventriculars a l'estudi electrofisiològic, 8 d'ells (80%) tenien descàrregues apropiades del DAI en el seguiment,

mentre que no hi hagué cap mort sobtada o arrítmia ventricular en els pacients amb l'estudi negatiu ⁷³.

En general la inducció de les arrítmies ventriculars pot tindre un paper important com a predictor de mort sobtada en la MCD, tot i que té un ús limitat degut a que es una prova invasiva.

3.8.5 : Disregulació autonòmica.

La disfunció autonòmica podria teòricament estar associada a un increment del risc d'arrítmies ventriculars. Per mesurar la disfunció autonòmica disposem dels següents paràmetres subrogats:

-Variabilitat de la freqüència cardíaca.

-Turbulència de la freqüència cardíaca.

-Sensibilitat del baroreflexe. Inclou la variabilitat de la freqüència cardíaca i de la pressió arterial.

Cap estudi en pacients amb MCD no ha estat capaç de predir les arrítmies ventriculars sostingudes mitjançant l'estudi de la disfunció autonòmica ^{14, 74, 75}.

3.9 : MARCADORS SÈRICS.

Els nivells alts del pèptid natriurètic (BNP) s'han associat a la mortalitat i a la insuficiència cardíaca. També a la mort sobtada i a les arrítmies ventriculars en alguns estudis, tot i que són estudis amb miocardiopatia d'etiologia mixta (MCD i MCI), per tant poc extrapolables als pacients amb MCD exclusivament. Així doncs, en una metaanàlisi de 2009 amb 6 estudis i 3543 pacients, incloent-hi tant MCD com MCI, els nivells elevats de BNP s'associaren a la mort sobtada (RR 3.68, IC 95%: 1.90-7.14) ⁷⁶, mentre que, en un altre estudi en 161 pacients també amb MCI i MCD que reberen el DAI en prevenció primària els nivells alts de BNP foren més robustos que la FE per predir la teràpia apropiada del DAI (HR 5.75, p<0.001) ⁷⁷.

Però els pèptids natriurètics reflecteixen més aviat el deteriorament de la funció cardíaca i la progressió de la insuficiència cardíaca i no tenen una clara relació fisiopatològica amb les arrítmies ventriculars. En aquest context hom podria especular que l'increment de mort sobtada en pacients amb BNP alt podria ser deguda, sobretot, a una associació amb increment de la mort sobtada NO arrítmica. Sobretot, en el cas del BNP, és important avaluar l'especificitat de la seva associació amb la mort sobtada respecte de l'associació amb la mort per insuficiència cardíaca, que constitueix un esdeveniment competitiu que pot limitar el benefici del DAI. Ahmad et al ⁷⁸ observaren una forta relació entre el NT-pro BNP, la galectina-3 i el ST2 (supressor de la tumorigenicitat 2) amb la mort per insuficiència cardíaca en comparació amb la mort sobtada, tant en pacients amb MCD com amb MCI. De manera congruent amb això, en un subestudi del DANISH s'observà que en els pacients amb NT-pro BNP superior a 1177 pg/ml l'implant del DAI no aportà beneficis de supervivència respecte als pacients del grup control (HR 0.99; IC 95% 0.73-1.36; p=0.96), mentre que els pacients amb un NT-pro BNP inferior a 1177 pg/ml sí que se'n beneficiaren de l'implant del DAI (HR 0.59; IC 95% 0.38-0.91; p=0.02) ⁶¹.

Els nivells sèrics de proteïna C reactiva (PCR) i de les citokines proinflamatòries (IL1 i ST2) estan augmentats de manera significativa en els pacients amb insuficiència cardíaca, i han estat associats al risc de mort per insuficiència cardíaca ^{79, 80}, però no hi ha evidència sòlida sobre la seva associació amb la mort sobtada.

Encara que calen més estudis, la determinació de biomarcadors, juntament amb altres variables clíniques i models de predicció, tenen un gran potencial sobretot per identificar aquells pacients amb un risc excessiu de mort per insuficiència cardíaca i que, per tant, podrien beneficiar-se menys de l'implant del DAI en prevenció primària. Calen més estudis per identificar els punts de tall dels diferents marcadors sèrics a partir dels quals el risc de mort NO sobtada supera clarament el risc de mort sobtada.

3.10 : SUBSTRAT GENÈTIC

L'estratificació del risc basada en el genotip ens ofereix l'oportunitat d'una intervenció precoç en els pacients de risc alt. Tanmateix, en la majoria de casos, la MCD es el resultat d'una interrelació complexa entre la susceptibilitat genètica i les interaccions amb el medi. A més, moltes variants s'associen a una penetrància incompleta i a una expressió variable.

El test genètic és una recomanació de classe I en les guies de prevenció de les arrítmies ventriculars i la mort sobtada de la ESC ⁸¹, sempre i quan el pacient amb MCD tingui almenys una de les següents característiques:

- Retràs en la conducció aurícula-ventricular en edat inferior als 50 anys.*
- Antecedent de MCD en un familiar de primer grau.*
- Mort sobtada en un familiar esdevinguda abans dels 50 anys.*

En canvi, la recomanació per determinar el test genètic en la MCD esporàdica, sense història familiar, és de classe II a.

En un 30-50% dels pacients amb MCD és possible trobar una història familiar positiva ^{82, 83}, i en el 25-55% podem trobar variants genètiques patogèniques ^{84, 85}. Les mutacions truncades del gen de la titina són les més freqüents. Els gens que s'han associat a un risc més alt de mort sobtada en pacients amb MCD són els gens LMNA, FLNC, PLN, RBM20 i gens desmosomals (com per exemple el DSP).

El gen LMNA codifica dos filaments de proteïnes intermitjos, lamina A i C, que formen part de la làmina nuclear (és la part més interna de la membrana del nucli cel·lular), i són claus per mantenir el metabolisme i la integritat del nucli en estat òptim. Les mutacions al gen LMNA es troben en el 8% dels pacients amb MCD ^{86, 87} i s'associen a arrítmies ventriculars, a trastorns de conducció aurícula-ventricular i a la progressió a insuficiència cardíaca. Els portadors de la mutació del gen LMNA tenen una supervivència significativament inferior a la dels no portadors, amb una supervivència mitja de 50 anys ^{86, 88}. A més, el risc de mort sobtada és especialment alt, amb una probabilitat de patir-la del 31% al 46% ^{88, 89}. Per tot això, els pacients amb una mutació d'aquest tipus han de ser seguits d'una manera ben estreta, i poden rebre un DAI de

manera més precoç en comparació amb la resta de pacients amb MCD; s'han identificat factors de risc d'arrítmies ventriculars i de mort sobtada específics en els pacients amb variants patogèniques al gen LMNA, com ara el sexe masculí, la presència de trastorn de conducció auriculo-ventricular, una variant genètica non-missense, la presència de TVNSi la FEVE. Segons les darreres guies de pràctica clínica de la ESC sobre la prevenció de la mort sobtada i les arrítmies ventriculars ⁸¹, es recomana l'implant del DAI (recomanació classe II a, nivell d'evidència B) en els pacients amb MCD i una variant patogènica al gen LMNA, sempre i quan tinguin un risc estimat > 10% (segons la calculadora de risc <https://lmna-risk-vta.fr/>) o bé estiguin presents episodis de TVNS, FEVE inferior al 50%, o hi hagi un retràs en la conducció aurícula-ventricular.

El gen FLNC és el responsable de la proteïna del citoesquelet filamina C, que s'uneix a l'actina i juga un paper clau en la integritat cel·lular i la transmissió del senyal, tant entre les connexions cèl.lula-cèl.lula, com al disc Z o bé entre els sarcòmers i la membrana cel·lular. La mutació al gen FLNC causa dilatació del ventricle esquerre, disfunció i fibrosi generalment subepicàrdica. Els portadors també són més propensos a patir una arrítmia ventricular o una mort sobtada.

PLN és el gen que codifica la proteïna fosfolamban, que està implicada en l'homeòstasi del calci. La seva mutació causa una relaxació muscular irreversible. Els portadors tenen més probabilitats de patir arrítmies ventriculars, fibrosi cardíaca i mort sobtada ^{90, 91, 92}. És una mutació freqüent als Països Baixos, on està present en el 15% dels pacients amb MCD, mentre que en altres països només s'hi troba en l'1% de pacients amb MCD ^{92, 93}.

RBM20 és un gen implicat en el funcionament de diverses proteïnes, especialment de la titina i de proteïnes implicades en l'homeòstasi del calci. Mutacions en aquest gen estan implicades en un inici precoç del fenotip de la MCD, en la presència d'arrítmies ventriculars i en un risc augmentat de mort sobtada ^{94, 95, 96}. Es per això que cal una supervisió periòdica i estreta dels portadors d'aquesta mutació.

Les mutacions als gens **desmosomals** (per exemple *DSP*, responsable de la desmoplaquina) son característiques de la miocardiopatia arritmogènica, en les seves diferents formes (de predomini dret, biventricular o de predomini esquerre), i s'associen

a un risc més alt d'arrítmies ventriculars i de mort sobtada, independentment de la FEVE^{97, 98, 99}.

3.11 : ECOCARDIOGRAFIA

Tres paràmetres determinats per ecocardiografia han estat associats a la mort sobtada o a les arrítmies ventriculars:

1. La FEVE.
2. La deformació miocàrdica.
3. La dispersió mecànica.

1. La FEVE: El paper de la FEVE en la estratificació del risc de mort sobtada a la MCD s'ha comentat extensament al paràgraf 3.4. La determinació de la FEVE mitjançant ressonància es considera el patró or, ja que amb l' ecocardiografia hi ha una alta variabilitat intra i interobservador, a més de les assumpcions geomètriques del mètode emprat¹⁰⁰. La determinació de la FEVE per CRM, a més, fou millor predictor independent de mort o teràpia apropiada del DAI respecte a la FEVE mesurada per ecocardiografia, en un estudi que combinava MCI amb MCD¹⁰¹.

2. La deformació miocàrdica: Permet estudiar l'escurçament de les fibres musculars. Expressa doncs la funció sistòlica de manera complementària a la FE. El paràmetre més emprat és la deformació global longitudinal (strain global longitudinal, SGL), que representa l'escurçament longitudinal del ventricle esquerre, des de la base fins l'àpex. Es pot mesurar mitjançant "speckle tracking o ST". Tradueix la rigidesa de les fibres musculars, que, al seu torn, està condicionada per la fibrosi miocàrdica. En MCD avançades, la fibrosi miocàrdica avaluada per tècniques histològiques s'ha correlacionat amb el SGL obtingut mitjançant ecocardiografia¹⁰². Així, tant la deformació miocàrdica com la dispersió mecànica -que comentem a continuació- serien, almenys en part, subrogats funcionals de la fibrosi miocàrdica que es pot determinar directament a través de la ressonància magnètica. El SGL té un impacte pronòstic important en els pacients

amb insuficiència cardíaca, incloent-hi els pacients amb MCD. Un estudi en 2186 pacients amb insuficiència cardíaca, també d'etiologia mixta (MCD i MCI), ha mostrat una associació entre l'SGL i la mort cardíaca independent de la FEVE, del BNP i de la classe funcional per dispnea (HR 1.60; IC 95% 1.07-2.41, $P = 0.02$) ¹⁰³. Disposem de pocs estudis que hagin investigat l'impacte pronòstic del SGL pel que fa específicament a les arrítmies ventriculars. En un estudi amb 70 pacients amb MCD i MCI, i FEVE inferior al 40% , la determinació del SGL tingué una capacitat de predicció d'arrítmies ventriculars superior a la de la FEVE, tant en la MCI com en la MCD ¹⁰⁴. Les arrítmies ventriculars s'esdevingueren en un 69.2% dels pacients amb un SGL superior al -10%, però només en el 9,6% dels pacients amb SGL per sota de -10% ($p < 0.001$). Cap pacient amb SGL inferior a -17% patí esdeveniments arrítmics. El punt de tall del -10% tingué una especificitat del 90% i una sensibilitat del 72.2% per predir les arrítmies ventriculars. En un altre estudi anterior amb més pacients, tant afectes de MCD com de MCI, la sensibilitat i l'especificitat del SGL per predir arrítmies ventriculars fou del 73% i del 61%, respectivament ¹⁰⁵. A propòsit d'aquestes dades, cal recordar que la sensibilitat i l'especificitat de la FEVE en aquest sentit va ser menor, del 71.7% i del 50.5%, respectivament, en una metaanàlisi amb 6088 pacients amb MCD ¹⁴.

En conclusió, encara que calguin més estudis per confirmar-ho, l'avaluació de la funció ventricular esquerra mitjançant strain per ecocardiografia pot tenir utilitat pronòstica a la MCD, però manquen dades d'estudis grans per donar suport a que pugui ser un marcador específic per predir les arrítmies ventriculars o la mort sobtada.

3. La dispersió miocàrdica: és la desviació estàndard dels diferents temps que hi ha, en els 16 segments del ventricle esquerre, entre l'inici del complex QRS a l'electrocardiograma i el pic de la deformació miocàrdica. És un reflex de la manca d'uniformitat de la funció electroanatomica deguda a l'heterogeneïtat del teixit per la presència de fibrosi o d'alteracions de la conducció intraventricular. Es pot mesurar tant per ecocardiografia com per CRM. En un estudi relativament petit la dispersió miocàrdica, determinada per ecocardiografia en 94 pacients amb MCD, s'associà a la mort sobtada de manera independent a la FEVE (dispersió miocàrdica dels pacients amb

taquicàrdia ventricular sostinguda o mort sobtada 98 ± 43 ms vs dispersió miocàrdica dels pacients sense events 56 ± 18 ms, HR 1.28; IC 95%: 1.11-1.49, $P < 0.001$)¹⁰⁶.

És un paràmetre interessant que s'hauria d'avaluar en cohorts més grans per poder establir el seu paper en l'estratificació del risc d'arrítmies ventriculars i de mort sobtada.

S'ha de tenir en compte que, en els pocs estudis disponibles que han emprat un endpoint específicament arrítmic, el rol pronòstic de la deformació miocàrdica o de la dispersió mecànica, mesurades per ecocardiografia, no s'ha ajustat als paràmetres obtinguts amb la CRM, sobretot a la presència de realç tardà de gadolini (late gadolinium enhancement, LGE) que, com veurem a continuació, sí que ha demostrat una associació significativa i potent amb les arrítmies ventriculars i la mort sobtada. Així doncs, es dubta que els paràmetres ecocardiogràfics que hem comentat puguin comportar valor afegit respecte a la informació obtinguda mitjançant la CRM pel que fa a la predicció de mort sobtada en la MCD.

3.12 : SPECT/PET.

L'anàleg de la noradrenalina meta-iodebenzilguanidina associada a l'isòtop iodí 123 ($[^{123}\text{I}]\text{-mIBG}$) ha estat emprada per mesurar la integritat neuronal. Aquest isòtop competeix amb la noradrenalina endògena, que és alliberada per els sistema nerviós simpàtic, per ser novament recaptat per part de les neurones. Un to simpàtic alterat provoca un rentat ràpid del $[^{123}\text{I}]\text{-mIBG}$, que pot ésser quantificat mitjançant SPECT o PET.

Els estudis dels que disposem, però, són limitats i amb resultats controvertits pel que fa la relació entre innervació miocàrdica i les arrítmies ventriculars en pacients amb MCD^{107, 108, 109}.

3.13 : CARDIORESSONÀNCIA MAGNÈTICA.

3.13.1 : El gadolini. Generalitats.

L'ús dels agents derivats del gadolini com a medi de contrast en la CRM s'inicia l'any 1984, moment en que es descriu, en models canins d'infart de miocardi, l'augment de l'escurçament del T1 post contrast en el miocardi lesionat respecte del miocardi normal ¹¹⁰. Aquests estudis inicials, però, van veure's compromesos per una deficient qualitat d'imatge degut a limitacions tècniques i a la manca de seqüències específiques. A finals de la dècada dels 90 es va desenvolupar la primera seqüència específica per a detectar el gadolini a l'interstici, que es va anomenar seqüència IR (inversió-recuperació).

Les propietats del gadolini en la distribució extravascular i extracel·lular estan condicionades per diferents característiques:

1. Cinètica d'entrada, que és la transferència del gadolini, després de l'administració intravascular, des de l'espai intracel·lular a l'extravascular-extracel·lular ("wash-in"), i cinètica de sortida ("wash-out"), per eliminació renal.
2. Volums de distribució del contrast en el miocardi.
3. Diferències en la taxa de relaxació R1 entre el miocardi fibròtic i el miocardi normal, que es posen de manifest degut a les diferències en la cinètica del gadolini entre ambdós teixits .

Tenint en compte aquestes propietats, les seqüències específiques permeten una adequada discriminació entre miocardi normal i àrees de fibrosi. El miocardi normal es caracteritza per una cinètica del gadolini ràpida. En aquelles patologies on hi ha un augment de l'espai extracel·lular hi haurà un augment del volum de distribució del gadolini i s'acumularà al miocardi.

El realç tardà de gadolini (anomenat LGE del anglès late gadolinium enhancement) permet la identificació de la fibrosi focal miocàrdica, i, com a conseqüència, permet visualitzar el substrat principal de les arrítmies ventriculars (tal i com hem comentat al paràgraf 3.2). El LGE es pot caracteritzar per la seva extensió, la seva localització en el ventricle esquerre, i el seu patró. La seva quantificació aproximada es més complexa.

3.13.2 : Descripció de les tècniques per quantificar el LGE.

La valoració del LGE es fa de manera senzilla quan es valora de manera dicotòmica, si o no, presència o absència. Tanmateix, si es pretén quantificar-lo, hem de tenir en compte que no és fàcil, ja que:

1.- Existeixen diversos mètodes per fer-ho, i no n'hi ha cap que sigui el d'elecció.

Podem fer-ho mitjançant:

-l'anàlisi visual: quantifiquem les zones que ens sembla que continguin LGE, sense cap criteri objectiu més enllà de la pròpia observació (anàlisi més aviat semi-quantitativa).

-l'avaluació de la intensitat del senyal del LGE en funció de les desviacions estàndard en una escala de grisos, prenent com a referència de l'extrem més negre al miocardi sense LGE. Es considera quantificable el LGE que quedi per sobre de 2, 3, 4, 5 o 6 desviacions estàndard segons aquesta escala. Aquest valor, entre 2 i 6, depèn de l'examinador.

-L'avaluació de la intensitat de senyal per sobre del 50% de l'intensitat màxima, que es trobaria dins d'una regió amb LGE. Aquest és el mètode FWHM (*full-width at half minimum*).

2.- La seqüència de CRM per obtenir el LGE es veu afectada per les característiques de l'adquisició, inherents a la tècnica.

3.- El LGE es pot quantificar mitjançant el % de massa miocàrdica o directament en grams de miocardi fibrosat. No hi ha un mètode d'elecció ni un consens en els punts de tall.

4.- Existeix una variabilitat inter i intraobservació que no és despreciable.

3.13.3 : Descripció dels patrons de captació del LGE més freqüents en la MCD

Mentre que en la MCI la cicatriu sempre comprèn el subendocardi d'un territori coronari, en la MCD la fibrosi pot adoptar diferents patrons:

1: **SUBEPICÀRDIC**, generalment inferolateral, que pot progressar fins a ser transmural, però sense seguir una distribució coronària.



Figura 5. Exemple de LGE subepicàrdic

2: **INTRAMURAL** (si és lineal septal s'anomena "midwall").



Figura 6. Exemple de LGE intramural septa

3: **FIBROSI CONFINADA ALS PUNTS D'INSERCIÓ INTRAVENTRICULARS**. És una fibrosi amb un substrat anatomopatològic diferent als precedents.



Figura 7. Exemple de LGE als punt d'inserció interventriculars

4: **FIBROSI TRANSMURAL NO COMPATIBLE AMB UN TERRITORI CORONARI**.

5: **FIBROSI DIFUSA**. Es la fibrosi intersticial, global, difusa, que no es visualitza amb la tècnica del LGE sinó amb les tècniques paramètriques.

Aquestes diverses localitzacions o patrons de captació del gadolini es poden correspondre a diverses etiologies, i, per tant, s'associarien a un risc de patir esdeveniments adversos diferent.

3.13.4 : Impacte pronòstic de la variable dicotòmica LGE present vs LGE absent.

El valor de la CRM en els pacients amb MCD té implicacions tant diagnòstiques com pronòstiques, que la fan molt útil des del punt de vista clínic. Trobem fibrosi miocàrdica detectada per la tècnica del LGE en aproximadament el 40% de les MCD ¹¹¹.

El primer estudi on es reportà l'associació entre la presència de LGE i les arrítmies ventriculars i la mort sobtada va ser publicat l'any 2006, incloent-hi 101 pacients amb MCD ¹¹². Els autors observaren que aproximadament el 35% tenien fibrosi de patró NO subendocàrdic, és a dir subepicàrdic i/o intramural, i que s'associava, en l'anàlisi multivariant, tant a l'"endpoint" primari combinat de mort de qualsevol causa i d'hospitalització per causa cardiovascular, com a l'"endpoint" arrítmic (mort sobtada i taquicàrdia ventricular sostinguda), que tingué lloc en 7 pacients (14.3% dels pacients amb LGE vs 3.3% dels sense LGE, HR 5.2, IC 95%: 1.0-26.9, p=0.03).

Posteriorment s'han publicat nombrosos estudis amb milers de pacients que demostren que la fibrosi miocàrdica determinada mitjançant la tècnica del LGE és un predictor d'arrítmies ventriculars i de mort sobtada ROBUST, ESPECÍFIC I INDEPENDENT. Molts d'aquests estudis foren recollits en un metaanàlisi publicat l'any 2017 ¹¹¹, que incloïa tots els treballs disponibles en aquell moment sobre pacients amb MCD en els quals s'havia avaluat la relació entre la presència de fibrosi miocàrdica, determinada per la tècnica del LGE, i les arrítmies ventriculars sostingudes o la mort sobtada. Tots els estudis que formen part de la metaanàlisi s'esmenten en la taula 3 ¹¹³⁻¹⁴¹.

Un altre estudi, interessant perquè incloïa pacients amb FEVE no excessivament deprimides, va ser publicat de manera gairebé simultània a la nostra metaanàlisi ¹⁴². En ell, s'inclogueren 399 subjectes amb MCD i FEVE > 40% , i van trobar LGE, definit com a intramural o subepicàrdic, en 101 d'ells. L'"endpoint" mort sobtada o mort sobtada avortada va tenir lloc en el 17.8% dels pacients amb LGE, vs només en el 2.3% dels pacients sense LGE (HR 9.2, IC 95%: 3.9-21.8, p<0.0001).

Autor, any	Tipus d'estudi	N	Característiques de la població	Edat mitja (anys)	FE mitja (%)	LGE positiu	Avaluació del LGE	Seguiment mig	End points arrítmics avaluats
Wu, 2008 ¹¹³	Prospectiu, pacients consecutius	65	MCD, prevenció primària DAI	55	24	24 (42%)	Visual	17 mesos	MS, teràpies DAI
Yokokawa, 2009 ¹¹⁴	Pacients consecutius	29	MCD que ingressen per IC, CRT o TV	65	24	18 (62%)	>6DE del miocardi	-	TV
Kono, 2010 ¹¹⁵	Observacional	32	MCD amb FE <40%	61	28	18 (56%)	>2DE del miocardi	31 mesos (mitja)	MS, TV, FV
Looi, 2010 ¹¹⁶	Prospectiu	103	MCD	58	32	31 (30%)	Visual	660 dies (mitja)	MS, TV, FV
Illes, 2011 ¹¹⁷	Prospectiu	61	MCD, prevenció primària DAI	54	25	31 (52%)	>2DE del miocardi	573 dies	Teràpies DAI
Fernandez-Armenta, 2012 ¹¹⁸	Prospectiu, pacients consecutius	37	MCD, prevenció primària CRT-DAI	64	22	15 (41%)	>2DE del miocardi	25 mesos	Teràpies DAI
Klem, 2012 ¹¹⁹	Prospectiu	64	MCD	52	41	37 (58%)	Visual	24 mesos	MS, teràpies DAI
Leyva, 2012 ¹²⁰	Observacional	97	MCD amb CRT	66	22	20 (21%)	Visual	1038 dies	MS, prevenció secundària CRT-DAI
Masci, 2012 ¹²¹	Prospectiu	125	MCD, FE <50%, NYHA CF I-II	58	34	50 (40%)	Visual	14 mesos	MS
Gulati, 2013 ¹²²	Prospectiu, pacients consecutius	472	MCD, sense LGE subendocàrdic	51	37	142 (30%)	Visual	5.3 anys	MS, TV, FV, teràpies DAI
Müller, 2013 ¹²³	Observacional	167	Inici recent d'IC, MCD inclosa la miocarditis	51	43	85 (51%)	Visual	21 mesos	Aturada ressuscitada, TV, teràpies DAI
Neilan, 2013 ¹²⁴	Prospectiu, pacients consecutius	162	MCD, prevenció primària DAI	55	26	81 (50%)	Visual	26 mesos	MS, teràpies DAI
Sramko, 2013 ¹²⁵	Pacients consecutius	42	MCD, FE<45%, símptomes d'IC < 6 mesos	44	22	28 (67%)	Visual	25 mesos	MS, TV, teràpies DAI
Yoshida, 2013 ¹²⁶	Retrospectiu, pacients consecutius	50	MCD, FE < 45%	57	25	21 (42%)	Visual	33 mesos	TV, teràpies DAI
Almehmadi, 2014 ¹²⁷	Pacients consecutius	169	MCD, FE < 55%	62	33	107 (63%)	>5DE del miocardi	467 dies	MS, teràpies DAI
Hasselberg, 2014 ¹²⁸	Pacients consecutius	13	MCD, mutacions a la lamina A/C	52	32	4 (31%)	Visual	29 mesos	MS, TV, teràpies DAI

Machii, 2014 ¹²⁹	Retrospectiu, multicèntric	72	MCD, FE < 45%	64	25	48 (67%)	>3DE del miocardi	36 mesos (mitja)	MS, TV
Masci, 2014 ¹³⁰	Prospectiu, pacients consecutius	228	MCD, sense història d'IC	50	43	61 (28%)	Visual	23 mesos	MS, TV, FV, teràpies DAI
Mordi, 2014 ¹³¹	Prospectiu, pacients consecutius	96	MCD; prevenció primària DAI	46	27	24 (25%)	>5DE del miocardi	915 dies	Teràpies DAI
Nabeta, 2014 ¹³²	Observacional	75	MCD, FE < 45%	56	30	36 (48%)	Visual	326 dies	TV, FV
Perazzolo Marra, 2014 ¹³³	Pacients consecutius	137	MCD, FE < 50%	49	36	76 (55%)	Visual	3 anys	MS, TV, FV, teràpies DAI
Rodríguez-Capitán, 2014 ¹³⁴	Retrospectiu, pacients consecutius	18	MCD	56	29	23 (36%)	Visual	32 mesos	Teràpies DAI
Yamada, 2014 ¹³⁵	Pacients consecutius	57	MCD, FE < 50%	55	33	25 (44%)	Visual	71 mesos	TV, FV
Amzulescu, 2015 ¹³⁶	Prospectiu, pacients consecutius	162	MCD, FE < 40%	55	25	63 (39%)	Visual	3.4 anys	MS, TV, FV, teràpies DAI
Barison, 2015 ¹³⁷	Prospectiu	89	MCD	59	41	39 (44%)	Visual	24 mesos	MS, TV, FV
Buss, 2015 ¹³⁸	Prospectiu, pacients consecutius	23	MCD, FE <50%, NYHA CF ≤III, implant de DAI	52	36	12 (52%)	Visual	5.3 anys	Teràpies DAI
Chimura, 2015 ¹³⁹	Retrospectiu	175	MCD, FE <35%, NYHA CF II-III	60	29	122 (70%)	Visual	5.1 anys (mitja)	MS, TV, FV, teràpies DAI
Piers, 2015 ¹⁴⁰	Pacients consecutius	87	MCD, prevenció DAI primària o secundària	56	29	55 (63%)	≥35% de la màxima senyal del miocardi	45 mesos	Teràpies DAI, MS avortada
Tachi, 2015 ¹⁴¹	Pacients consecutius	41	MCD	60	20	21 (51%)	Visual	-	TV

Taula 3. Descripció dels estudis inclosos en el metaanàlisi de Di Marco et al (113-141). CRT: Teràpia de resincronització cardíaca. DAI: Desfibril·lador automàtic implantable. FEVE: Fracció d'ejecció del ventricle esquerre. FV: Fibril·lació ventricular. IC: Insuficiència cardíaca. MCD: Miocardiopatia dilatada. MS: Mort sobtada. TV: Taquicàrdia ventricular.

Les característiques d'aquesta metaanàlisi que fan que sigui rellevant són les següents:

-Criteri principal de valoració o “endpoint” específic: L’“endpoint” de la metaanàlisi incloïa les teràpies apropiades del DAI, la taquicàrdia ventricular sostinguda, la aturada cardíaca recuperada i la mort sobtada. Es tractava, per tant, d’un endpoint centrat exclusivament en la mort sobtada i en les arrítmies ventriculars, evitant barrejar “endpoints” arrítmics amb altres “endpoints”, per exemple d’insuficiència cardíaca, que tenen bases fisiopatològiques diferents, i, per tant, poden tenir també predictors diferents.

-Gran nombre de pacients: En total s’inclogueren 29 estudis, amb un total de 2948 pacients.

-Ampli espectre de fracció d’ejecció: s’inclouen estudis amb FEVE mitja entre el 20% i el 43%.

-Selecció específica de pacients amb MCD: Foren exclosos els pacients que tenien cardiopatia isquèmica, malaltia valvular significativa, malalties infiltratives, i la miocardiopatia hipertròfica. En els diferents estudis dels que disposem sovint es barregen pacients amb MCD i MCI i s’extreuen conclusions que poden no ser les mateixes quan sub-classifiquem els pacients segons l’etiologia.

-En el metaanàlisi **el LGE es mesurava de manera binària** (presència/absència), simplificant doncs la valoració d’aquest paràmetre. La quantificació del LGE no està estandarditzada, existeixen diferents mètodes amb considerables variacions en els resultats obtinguts. En canvi, amb una resposta binària (presència o absència) es fa més fàcil la seva interpretació i també la seva eventual translació a la clínica.

Els principals resultats del metaanàlisi ¹¹¹ foren:

-El LGE es trobà en 1305 pacients (44% de les MCD).

-L’“endpoint” arrítmic (taquicàrdia ventricular sostinguda, mort sobtada, o teràpies apropiades del DAI) va tindre lloc en 350 pacients (12% de les MCD), dels quals 272 tenien LGE (21% de les MCD amb LGE) i 78 no en tenien (4.5% de les MCD sense LGE).

-La presència de LGE s'associà a l'endpoint arrítmic de manera significativa i independent (OR 4.3; IC 95%: 3.3-5.8, $p < 0.001$).

-Aquesta associació fou numèricament més forta en els estudis que incloïen pacients amb FE mitja superior al 35%: als estudis amb FEVE mitja $>35\%$ es va observar una OR de 5.2 (IC 95%: 3.4-7.9) i als estudis amb FEVE mitja $\leq 35\%$ la OR va ser de 4.2 (IC 95%: 2.4-7.2) (figura 8).

-La FEVE no es va correlacionar ni amb la proporció de pacients amb LGE ni amb la proporció d'events arrítmics de cada estudi, suggerint que el valor pronòstic del LGE és superior i independent al de la FEVE.

-En els estudis amb pacients als quals se'ls implantava DAI en prevenció primària, el LGE va tindre l'associació més forta amb l'endpoint arrítmic (OR 7.8, IC 95% 1.7-35.8, $p=0.008$).

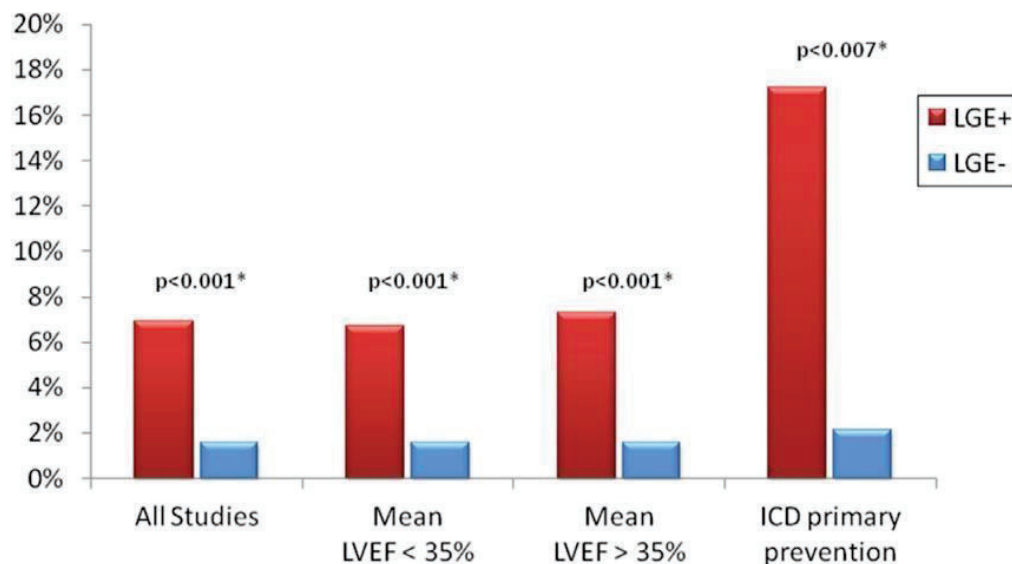


Figura 8, adaptat de Di Marco et al ¹¹¹. L'associació entre l'end point arrítmic (taquicàrdia ventricular sostinguda, mort sobtada, o teràpies apropiades del DAI) i la presència de LGE va ser significativa i independent, també en els estudis que incloïen pacients amb FE superior al 35% i en aquells als que se'ls implantava un DAI en prevenció primària. LVEF: Fracció d'ejecció del ventricle esquerre. ICD: Desfibril·lador automàtic implantable. LGE: Captació tardana de gadolini.

Disposem de dues metaanàlisi més en la MCD, tot i que amb menys estudis inclosos, que han mostrat també la capacitat predictora del LGE pel que fa als esdeveniments arrítmics.

1: El de Kuruvilla ¹⁴³, on es veié que els pacients amb LGE tenien un 6% de probabilitat de patir l'event combinat de mort sobtada cardíaca, mort sobtada cardíaca avortada, i descàrregues apropiades del DAI, respecte a l'1,2% en els pacients sense LGE ($p<0,001$).

2: El de Disertori ¹⁴⁴, que també mostrà una associació significativa i forta entre el LGE i els esdeveniments arrítmics (OR del 6.27 ,IC 95% 4.15-9.47), en pacients amb MCD.

La fibrosi ventricular detectada per la tècnica del LGE també té un impacte pronòstic important en el subgrup de pacients candidats a resincronització cardíaca. En un estudi observacional amb 252 pacients amb MCD i resincronització cardíaca, amb o sense DAI associat ¹⁴⁵, 68 pacients tenien presència de LGE al miocardi detectat per ressonància magnètica. En aquest estudi s'observà que els pacients amb DAI-resincronitzador tenien una supervivència significativament més alta que no pas aquells amb marcapàs resincronitzador (sense DAI associat). Però es va observar una interacció estadísticament significativa entre la presència de LGE i el benefici del DAI-resincronitzador pel que fa a la supervivència: en efecte, només els pacients amb LGE tenien una supervivència major si rebien un DAI resincronitzador. Els pacients sense LGE tenien baix risc arrítmic, i per tant la supervivència era similar entre els pacients amb DAI-resinconitzador i aquells amb només marcapàs resincronitzador. Fins a dia d'avui cap estudi randomitzat no ha demostrat la superioritat del DAI-resincronitzador respecte a la teràpia de resincronització amb marcapàs, sense DAI associat: aquesta darrera opció, per tant, podria ser igualment eficaç i més cost-efectiva per als pacients sense LGE a la ressonància.

Com a conclusió, direm que:

Hi ha una **RELACIÓ FISIOPATOLÒGICA DIRECTA ENTRE EL LGE I LES ARRITMIES VENTRICULARS**: La fibrosi focal o segmentària detectada per la tècnica del LGE té una relació fisiopatològica directa amb les arrítmies ventriculars, especialment amb la taquicàrdia ventricular monomorfa sostinguda, ja que la fibrosi és el substrat necessari per mantenir-la. En canvi, en la FEVE no existeix aquesta relació directa.

-EL LGE ÉS UN PREDICTOR INDEPENDENT, POTENT I SEMBLA QUE ESPECÍFIC D'ARRÍTMIES VENTRICULARS ¹¹¹. Això el fa un paràmetre potencialment útil per identificar els pacients que es podrien beneficiar més d'un DAI en prevenció primària, ja que té una bona capacitat per predir les arrítmies ventriculars o la mort sobtada, però en canvi es un predictor menys potent d'altres causes de mortalitat com la insuficiència cardíaca. Aquestes característiques semblen ser trets diferencials del LGE respecte a la FEVE, que ha estat el paràmetre utilitzat fins ara per l' estratificació del risc de mort sobtada en la MCD.

3.13.5 : Impacte pronòstic de la localització/patró de captació del LGE.

Diferents localitzacions o distribucions de LGE poden estar associades a etiologies específiques de la MCD. Per exemple, la presència de LGE subepicàrdic en alguns casos pot tenir relació amb haver patit una miocarditis prèvia, però també es pot relacionar amb substrats genètics específics; en efecte, les variants patogèniques en el gen FLNC o en els gens desmosomals acostumen a estar relacionats amb un alt risc arrítmic i amb patrons de LGE subepicàrdic del tipus anular o "ring-like", que és aquell LGE subepicàrdic que afecta almenys a tres segments contigus ¹⁴⁶. Un estudi recent ha mostrat una clara relació genotip-fenotip en quant a la distribució de LGE ¹⁴⁷. Per tant, es lògic demanar-se si la localització o la distribució del LGE té un impacte pronòstic específic.

Halliday ¹⁴⁸, l'any 2019, va publicar un estudi en 874 pacients amb MCD. El 18.3% d'individus del grup LGE va patir mort sobtada o mort sobtada avortada, mentre que aquest esdeveniment només succeí en el 5.1% dels subjectes del grup no LGE (HR 4.12, IC 95% 2.64-6.45, $p < 0.001$). En el seu model predictiu la coexistència de LGE septal

i de paret lliure va tenir la millor capacitat predictiva de mort sobtada. El LGE subepicàrdic es va associar a un augment del risc major respecte al que comportava el LGE “midwall” (HR 5.5 vs 3.1). Els autors van observar, a més, que en la MCD la presència de LGE, inclús en quantitats molt petites, va ser capaç de predir el risc de mort sobtada. De fet, el valor d’ extensió de LGE que donava la millor capacitat predictiva per les arrítmies ventriculars va ser de només el 0.71% de la massa miocàrdica. Més enllà d’aquestes petites quantitats de LGE, el valor incremental de més quantitats de LGE seria limitada.

Shin et al mostrà que la distribució del LGE a nivell subepicàrdic era un predictor independent d’events arrítmics ¹⁴⁹.

Alguns pacients amb MCD tenen LGE localitzat només als punts d’inserció amb el ventricle dret. Es visualitza com un volum focal de contrast, de poca extensió, confinat a l’envà interventricular, concretament al punt d’unió o frontissa amb el ventricle dret. Generalment aquesta troballa es considera benigna, tot i que les seves implicacions pronòstiques s’han estudiat de manera molt limitada en els grans estudis de cohorts de pacients amb MCD. Sembla però que la fibrosi confinada només als punts d’inserció no conferiria un major risc arrítmic ¹⁵⁰. Tot i que no disposem d’histopatologia de la fibrosi als punts d’inserció en la MCD, en altres patologies, com en la hipertensió pulmonar o en la miocardiopatia hipertròfica, si que s’ha vist que en realitat no es tracta d’una cicatriu densa, sinó de fibrosi plexiforme entrelaçada amb fibres musculars desorganitzades ^{151,152}.

En resum doncs, la localització i el patró del LGE sí que podrien tenir implicacions pronòstiques. Sembla que els predictors més potents d’esdeveniments arrítmics serien la coexistència de LGE septal i de paret lliure, o bé la presència de LGE subepicàrdic. La presència de LGE als punts d’inserció interventriculars probablement no tingui un impacte pronòstic important, però manquen més estudis per confirmar-ho.

3.13.6 : Impacte pronòstic de la quantificació del LGE.

No sembla que hi hagi una clara relació lineal entre la quantificació del LGE i les arítmies ventriculars/mort sobtada. La literatura que avalua la relació entre l’extensió

del LGE i la presència d'arrítmies ventriculars ens ofereix resultats contradictoris ¹¹¹. Toti que podríem pensar que a més extensió del LGE més producció d'arrítmies ventriculars, no sembla que sigui així, ja que la relació entre ambdues variables sembla més aviat curvilínia (figures 9 , 10). Mínimes quantitats de LGE ja augmenten moltíssim el risc de patir una mort sobtada, com va demostrar l'estudi de Halliday ¹⁴⁸, en el que pacients amb una extensió del LGE de fins al 2,55% del total de la massa miocàrdica tenien una HR de mort sobtada, comparada a l'absència de LGE, de 2.79 (IC 95%: 1.42 - 5.49; p = 0.003), mentre que els pacients amb un LGE d'entre el 2.55 i el 5.10% tenien una HR de 3.86 (IC 95%: 2.09 - 7.13; p < 0.0001) i els que tenien un LGE superior al 5.10% tenien una HR de 4.87 (IC 95%: 2.78 - 8.53; p < 0.0001). D'altra banda, també s'ha vist que a partir d'una extensió del 20-25% de LGE al miocardi es produeix un efecte de "plateau" (figura 11), de manera que valors més elevats no augmenten significativament la capacitat de predicció del LGE pel que fa a la mort sobtada ¹²³.

Per tant, tot això recolza la rellevància d' una aproximació dicotòmica al LGE, és a dir, o n'hi ha o no n'hi ha, presència o absència, almenys com a primer pas. La valoració dicotòmica inicial ja té impacte pronòstic, i a més a més, té una gran senzillesa tècnica i és molt reproduïble.

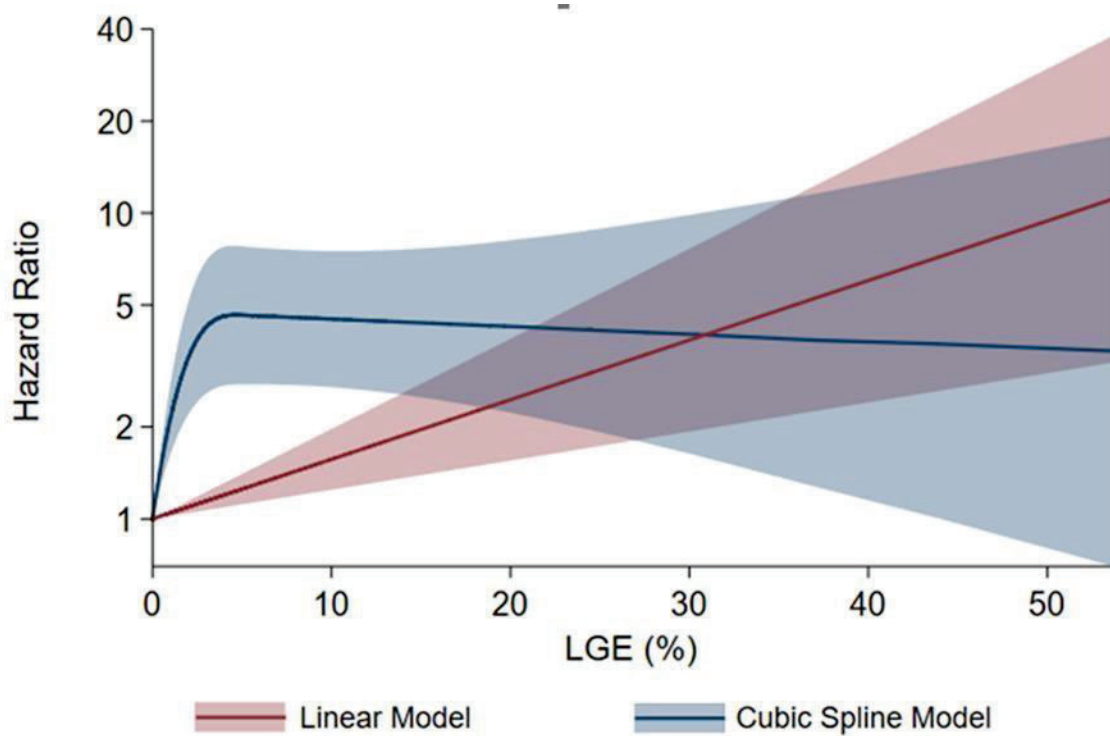


Figura 9. Adaptat de Halliday et al ¹⁴⁸. Relació entre mort sobtada (i mort sobtada avortada) i l'extensió del LGE, ajustada per fracció d'ejecció, sexe i edat. La relació és curvilínia (línia blava), on petítíssimes quantitats de LGE ja són predictores de mort sobtada, i amb un plateau del risc a nivells d'extensió superiors. Si erròniament apliquéssim un model de relació lineal entre ambdues variables (línia roja), infraestimariem el risc en la majoria dels pacients, mentre que el sobreestimariem en aquells amb extensions més altes de LGE.

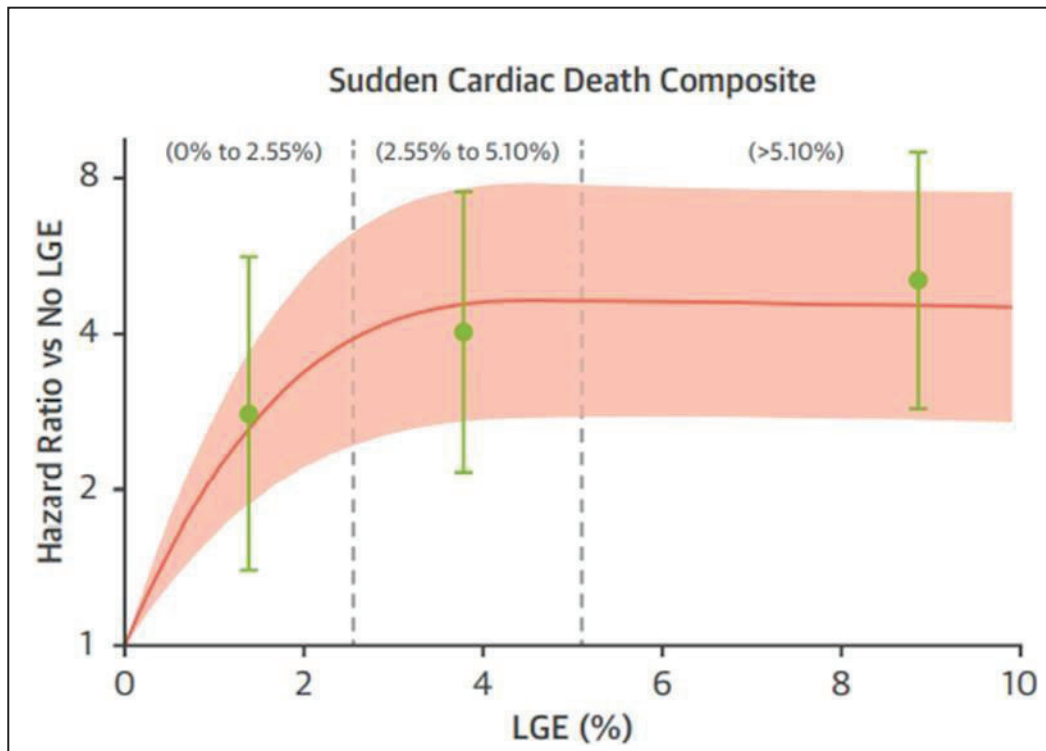


Figura 10. Adaptat de Halliday et al ¹⁴⁸. Les línies verdes representen els HR estimats ajustats amb IC del 95% per a la mort sobtada, en funció de la quantificació del LGE. Entre el 0 i el 2.55% d'extensió del LGE la HR era del 2.79 respecte a l'absència de LGE (IC95%: 1.42 - 5.49; $p = 0.003$). És a dir, aquests valors mínims de quantificació del LGE que ja son significatius equivalen pràcticament a dir que el punt de tall és la pròpia presència o l'absència de LGE. La relació entre la quantificació del LGE i la mort sobtada és curvilínia, amb valors molt petits d'extensió del LGE que ja són significatius, i amb un plateau a partir de nivells d'extensió del LGE més alts.

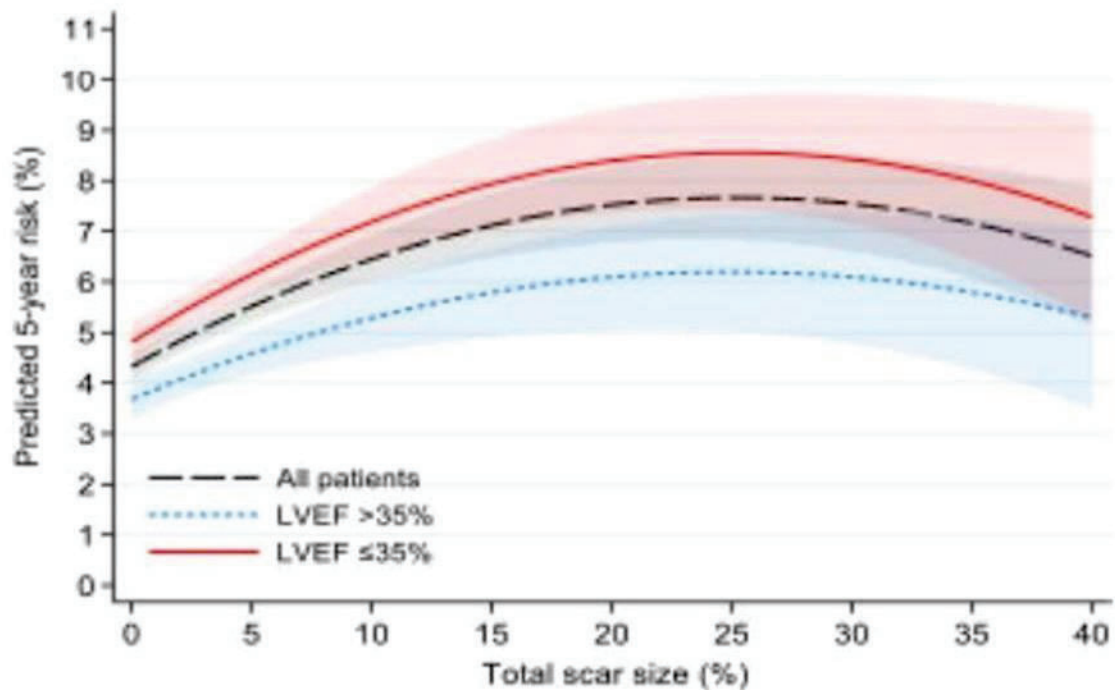


Figura 11. Adaptat de Klem et al ¹²³. Relació entre l'extensió del LGE i el risc de mort sobtada, predicció del risc als 5 anys. La relació és curvilínia, assolint un plateau a partir del 20-25% d'extensió del LGE.

3.13.7 : Mapeig T1 i estimació del volum extracel·lular.

A més de no ser de per si una tècnica quantitativa, el LGE presenta una altra limitació, ja que no permet l'avaluació de la fibrosi difusa. La fibrosi difusa és essencial en el procés de remodelat en la MCD, i ja està present en aquells estadis en els que la FE està lleugerament reduïda ¹⁵³. Pel que fa al paper pronòstic, el LGE és altament sensible per predir la TVMS, però ho és menys per predir la TV polimòrfica i la fibril·lació ventricular ¹³⁹, els mecanismes de les quals poden ser més complexos i podrien tenir relació amb la fibrosi difusa.

Amb el mapeig T1 tenim informació del temps de relaxació longitudinal del T1 del miocardi, que reflecteix la composició del mateix, i es pot veure alterat en presència d'un excés d'aigua o de col·lagen, així com en sobrecàrregues de proteïnes, lípids o de ferro. La proporció relativa del volum extracel·lular (VEC) del miocardi es pot estimar a

través dels temps T1 del miocardi i de la sang abans i després de l'administració del contrast, coneixent l'hematòcrit del pacient, segons la fórmula:

$$\text{VEC} = (1 - \text{hematòcrit}) \times \frac{(1/T1 \text{ miocardi post contrast}) - (1/T1 \text{ miocardi pre contrast})}{(1/T1 \text{ sang post contrast}) - (1/T1 \text{ sang pre contrast})}$$

La fibrosi difusa es detecta mitjançant un T1 natiu elevat, que reflexa el depòsit de col·lagen que porta a la consecutiva expansió del VEC, com es va observar en un estudi de validació histològica en la MCD ¹⁵⁴.

Les tècniques de mapeig, però, tenen limitacions:

- 1.-Pel que fa a l'adquisició de les dades: temps d'apnea, dosi de gadolini, velocitat d'administració, i temps entre l'administració de gadolini i l'adquisició de les seqüències de T1 post contrast.
- 2.-En el mètode de post processat: no hi ha un mètode estandarditzat, el més estès es la determinació localitzada al septo en un eix curt medial, fet que pot ignorar la presència de fibrosi difusa no homogènia.
- 3.-En la interpretació dels resultats: els punts de tall que defineixen els valors anòmals encara son específics de la marca de l'aparell de CMR. A més, hi ha un solapament del valor del T1 nadiu i del valor de l'espai extracel·lular entre els pacients sense malaltia (controls) i els pacients amb graus lleugers de MCD (FE superior al 45%) ¹⁵³.

Tot i aquestes limitacions, l'avaluació de la fibrosi difusa sembla que pot tenir un important paper pronòstic. En un estudi amb pacients amb MCD l'estimació de l'espai extracel·lular fou capaç de predir de manera independent la mort de causa cardiovascular, l'hospitalització per insuficiència cardíaca, i la descàrrega apropiada del DAI ¹³⁷. En un estudi multicèntric amb 637 pacients amb MCD, tant l'estimació del T1 nadiu com la de l'espai extracel·lular s'associaren de manera sòlida a la mortalitat per

qualsevol causa i a la insuficiència cardíaca ¹⁵⁵. En uns altres dos estudis també s'ha demostrat associació entre el T1 nadiu i/o l'estimació del volum extracel·lular i la presència d'arrítmies ventriculars ^{156,157}.

En l'estudi de Di Marco ¹⁵⁸ s'estudiaren prospectivament 703 pacients amb MCD, 618 amb avaluació del VEC. L' "endpoint" combinat era arrítmic (estava compost per la teràpia apropiada del DAI, la taquicàrdia ventricular sostinguda, la mort sobtada recuperada, i la mort sobtada). Dels pacients amb VEC disponible, 11 experimentaren aquest "endpoint" combinat (2% del total). El VEC superior o igual a 30% va ser el predictor independent més potent (HR 14.1, $p=0.01$), després d'ajustar-lo per la presència del LGE i de la FEVE (figura 12).

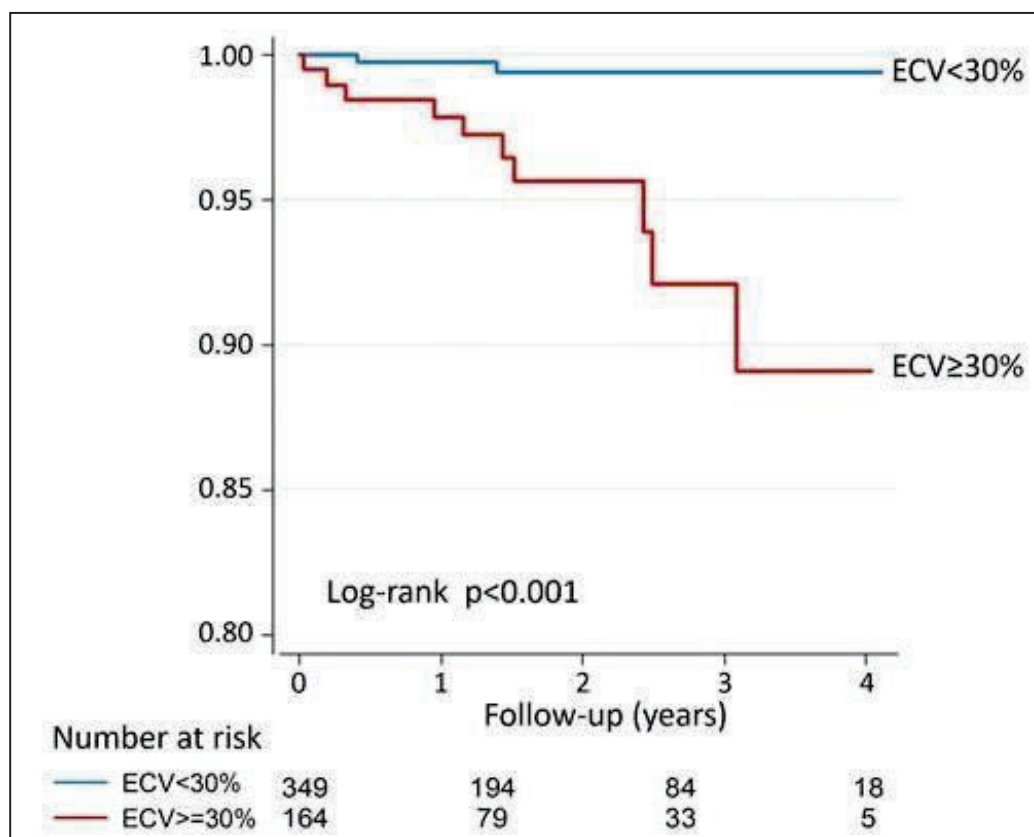


Figura 12. Adaptat de Di Marco ¹⁵⁸. Corbes de supervivència de Kaplan-Meier lliures de l'end point arrítmic d'acord al punt de tall de l'espai extracel·lular de 30%. ECV: Volum extracel·lular.

Així doncs, d'acord amb la escassa literatura existent, les determinacions del T1 nadiu i de l'espai extracel·lular mostren resultats prometedors de cara a l'estratificació del risc de patir arrítmies ventriculars en la MCD, i podrien tenir un paper complementari respecte al LGE; caldran mes estudis amb més esdeveniments per confirmar aquestes troballes inicials.

3.13.8 : Tècniques de deformació miocàrdica amb CRM:

Amb CRM també es pot valorar la deformació miocàrdica mitjançant les tècniques de “tagging” i de “feature tracking” o FT. L'avantatge del FT sobre el “tagging” es que l'anàlisi de deformació es pot aplicar sobre les seqüències convencionals de CINE ja adquirides, sense requerir adquirir noves seqüències. La correlació entre la deformació o “strain” mesurat per CRM i per ecocardiografia és bona ^{159, 160, 161}. Com a limitacions, els valors i els punts de tall depenen del mètode d'adquisició i del software emprat per analitzar-lo ¹⁶².

En un estudi amb 210 pacients amb MCD, el SGL determinat per CRM va ser un paràmetre pronòstic independent per predir l'“endpoint” combinat de mort, trasplantament cardíac i mort sobtada avortada, per sobre de la classe funcional NYHA, de la FEVE i de la presència de LGE ¹³⁸. Un SGL per sobre de -12.5% va ser capaç de predir l'“endpoint” inclús en FEVE inferior al 35% i també en aquells pacients que tenien presència de LGE.

En un altre estudi amb una cohort mixta de pacients amb MCI i MCD i FEVE inferior al 50%, la determinació de l'SGL mesurat amb per CMR mostrà utilitat en l'estratificació del risc de mortalitat global, per sobre de la FEVE i del LGE, i el SGL s'associà de manera independent amb la mortalitat després d'ajustar-lo per la FEVE i el LGE, tant en MCI com en MCD ¹⁶³.

Un dels pocs estudis amb CRM dirigit a estudiar la relació de la deformació miocàrdica amb un “endpoint” exclusivament arrítmic en pacients amb MCD va ser el de Di Marco ¹⁵⁸. En aquest estudi, realitzat en 703 pacients amb MCD, el SGL fou predictor de l'“endpoint” arrítmic (taquicàrdia ventricular sostinguda, teràpia apropiada

del DAI, mort sobtada i mort sobtada avortada) només en l'anàlisi univariada, però no en l'anàlisi multivariada, després d'ajustar-lo per la FEVE.

Per tant, el valor predictor d'esdeveniments arrítmics de les tècniques de deformació miocàrdica mesurades mitjançant CRM és controvertit, ja que els estudis son discrepants en aquest sentit.

3.14: CONCLUSIONS DE LA INTRODUCCIÓ

En pacients amb MCD, l'estratificació del risc de mort sobtada utilitzada fins ara i basada essencialment en la FEVE té importants limitacions i no permet discriminar de manera acurada els pacients amb risc alt o baix. Això ha comportat el fracàs dels assaigs de DAI en prevenció primària. Al llarg dels anys s'han proposat molts paràmetres com a possibles eines per predir el risc arrítmic; no obstant, la majoria d'aquestes variables no ha mostrat de manera consistent una associació significativa, independent, potent i específica amb les arrítmies ventriculars i la mort sobtada. El LGE determinat per CRM, en canvi, permet detectar les cicatrius miocàrdiques, que representen el substrat principal de les arrítmies ventriculars, i SI que ha mostrat una associació significativa, independent i potent amb les arrítmies ventriculars i la mort sobtada en nombrosos estudis i metaanàlisi.

Tot i així, el LGE no s'ha incorporat fins ara a cap algoritme d'estratificació del risc de mort sobtada en la MCD. A més, calen més estudis per aclarir el risc associat a diferents patrons de LGE.

4: HIPÒTESI

4.1 : Hipòtesi 1

En la miocardiopatia dilatada no isquèmica la presència de fibrosi miocàrdica al ventricle esquerre, detectada per ressonància magnètica, discrimina aquells pacients amb més risc de patir arrítmies ventriculars o mort sobtada, i permet crear un model de predicció de risc senzill d'aplicar en la realitat clínica.

4.2 : Hipòtesi 2

En la Miocardiopatia dilatada no isquèmica la fibrosi als punts d'inserció és un patró sense implicacions proarrítmiques.

5: OBJECTIUS

5.1 : Objectiu 1

En la miocardiopatia dilatada no isquèmica, estudiar la utilitat de la detecció de la fibrosi miocàrdica mitjançant la cardioressonància magnètica en la predicció de les arrítmies ventriculars i la mort sobtada, i desenvolupar un model simple de predicció de risc aplicable clínicament.

5.2 : Objectiu 2

Avaluar les característiques clíniques i les implicacions pronòstiques associades a la presència de fibrosi als punts d'inserció interventriculars, en pacients amb miocardiopatia dilatada no isquèmica.

6: MATERIAL I MÈTODES I RESULTATS

6.1: Article 1

Di Marco A, Brown PF, Bradley J, Nucifora G, **Claver E**, de Frutos F et al. Improved risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2021; 77 (23): 2890-2905.

Resum estructurat:

Introducció: L'estratificació del risc de patir arrítmies ventriculars i mort sobtada en la miocardiopatia dilatada no isquèmica (MCD) roman subòptima.

Objectius: Proporcionar un algoritme d'estratificació del risc de patir arrítmies ventriculars o mort sobtada en la MCD.

Mètodes: Estudi retrospectiu d'una cohort de 1165 pacients amb MCD sotmesos a una exploració amb ressonància magnètica amb gadolini en dos centres terciaris. L'“endpoint” combinat arrítmic incloïa les teràpies apropiades del desfibril·lador implantable, la taquicàrdia ventricular sostinguda, l'aturada cardíaca ressuscitada, i la mort sobtada.

Resultats: La presència de fibrosi detectada mitjançant la retenció tardana de gadolini va ser un predictor independent i robust de l'“endpoint” arrítmic (hazard ratio 9.7; $p < 0.001$). Aquesta associació estava present en tots els nivells de fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVE). La distribució de la fibrosi a nivell epicàrdic, transmural, i combinat septal i de paret lliure es van associar al risc més alt. Un senzill algoritme que tenia en compte només el gadolini i tres estrats de FEVE ($\leq 20\%$, $21-35\%$ i $> 35\%$) va ser significativament superior a la FEVE amb punt de tall del 35% (C de Harrell 0.8 vs 0.69, àrea sota la corba 0.82 vs 0.7, $p < 0.001$) i va permetre la reclassificació del risc arrítmic en el 34% dels pacients. Per contra, els pacients sense fibrosi amb FEVE $21-35\%$ tingueren un risc baix (taxa anual d'events 0.7%), mentre que aquells que tenien distribucions de gadolini d'alt risc i FEVE $> 35\%$ tingueren un risc significativament més alt (taxa anual 3%, $p = 0.007$).

Conclusions: En la nostra extensa cohort de pacients amb MCD, la retenció tardana de gadolini va ser un predictor significatiu i robust d'arrítmies ventriculars i de

mort sobtada. Amb un senzill algoritme que incloïa només el gadolini i la FEVE va millorar significativament la predicció del risc arrítmic, amb implicacions rellevants de cara a l'implant del desfibril·lador.

Improved Risk Stratification for Ventricular Arrhythmias and Sudden Death in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy



Andrea Di Marco, MD, PhD,^{a,b,c} Pamela Frances Brown, MD,^d Joshua Bradley, BSc MRes,^d Gaetano Nucifora, MD, PhD,^d Eduard Claver, MD,^{a,b} Fernando de Frutos, MD,^{a,b} Paolo Domenico Dallaglio, MD,^{a,b} Josep Comin-Colet, MD, PhD,^{a,b} Ignasi Anguera, MD, PhD,^{a,b} Christopher A. Miller, MD, PhD,^{c,e,f} Matthias Schmitt, MD, PhD^{c,d}

ABSTRACT

BACKGROUND Risk stratification for ventricular arrhythmias (VA) and sudden death in nonischemic dilated cardiomyopathy (DCM) remains suboptimal.

OBJECTIVES The goal of this study was to provide an improved risk stratification algorithm for VA and sudden death in DCM.

METHODS This was a retrospective cohort study of consecutive patients with DCM who underwent cardiac magnetic resonance with late gadolinium enhancement (LGE) at 2 tertiary referral centers. The combined arrhythmic endpoint included appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapies, sustained ventricular tachycardia, resuscitated cardiac arrest, and sudden death.

RESULTS In 1,165 patients with a median follow-up of 36 months, LGE was an independent and strong predictor of the arrhythmic endpoint (hazard ratio: 9.7; $p < 0.001$). This association was consistent across all strata of left ventricular ejection fraction (LVEF). Epicardial LGE, transmural LGE, and combined septal and free-wall LGE were all associated with heightened risk. A simple algorithm combining LGE and 3 LVEF strata (i.e., #20%, 21% to 35%, >35%) was significantly superior to LVEF with the 35% cutoff (Harrell's C statistic: 0.8 vs. 0.69; area under the curve: 0.82 vs. 0.7; $p < 0.001$) and reclassified the arrhythmic risk of 34% of patients with DCM. LGE-negative patients with LVEF 21% to 35% had low risk (annual event rate 0.7%), whereas those with high-risk LGE distributions and LVEF >35% had significantly higher risk (annual event rate 3%; $p = 0.007$).

CONCLUSIONS In a large cohort of patients with DCM, LGE was found to be a significant, consistent, and strong predictor of VA or sudden death. Specific high-risk LGE distributions were identified. A new clinical algorithm integrating LGE and LVEF significantly improved the risk stratification for VA and sudden death, with relevant implications for implantable cardioverter-defibrillator allocation. (J Am Coll Cardiol 2021;77:2890-905) © 2021 by the American College of Cardiology Foundation.



Listen to this manuscript's
audio summary by
Editor-in-Chief
Dr. Valentin Fuster on
JACC.org.

From the ^aDepartment of Cardiology, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; ^bBioheart-Cardiovascular Diseases Group, Cardiovascular, Respiratory and Systemic Diseases and Cellular Aging Program, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; ^cDivision of Cardiovascular Sciences, School of Medical Sciences, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, United Kingdom; ^dDepartment of Cardiology, North West Heart Centre, Manchester University NHS Foundation Trust, Wythenshawe Campus, Manchester, United Kingdom; ^eManchester University NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, United Kingdom; and the ^fWellcome Centre for Cell-Matrix Research, Division of Cell-Matrix Biology & Regenerative Medicine, School of Biology, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, United Kingdom.

The authors attest they are in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions and Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. For more information, visit the [Author Center](#).

Manuscript received February 2, 2021; revised manuscript received March 31, 2021; accepted April 6, 2021.

Risk stratification for ventricular arrhythmias (VA) and sudden death in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy (DCM) has traditionally been based on left ventricular ejection fraction (LVEF). However, LVEF alone is not a very accurate predictor of arrhythmic endpoints, and randomized clinical trials whose prime inclusion criteria required an LVEF $\geq 35\%$ have repeatedly failed to detect a significant survival benefit with primary prevention implantable cardioverter-defibrillators (ICDs) in DCM (1–3).

In recent years, localized myocardial fibrosis, detected via cardiac magnetic resonance (CMR) with late gadolinium enhancement (LGE) imaging, has emerged as a strong and consistent predictor of VA and sudden death (4). However, there is a paucity of data concerning the prognostic impact of LGE across different strata of LVEF. Also lacking is a simple risk prediction model integrating LGE status and LVEF.

The goal of the current study was to evaluate the impact of LGE on VA and sudden death across a range of LVEF strata and to develop a new algorithm for the risk stratification of VA and sudden death in patients with DCM.

LVEDV and LVEF by their mean overestimation and underestimation, respectively, as observed in a prior report comparing different methods for the quantification of LV indices (8). The corrected values of LVEDVi and LVEF needed to be higher and lower, respectively, than the age and sex-specific reference in order for a patient to be included in the study. Corrected LVEDVi and LVEF were used only for the inclusion in the study and any other analysis presented in the report refers to the measured values without correction. In addition, patients with hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, defined as LVEF $< 45\%$ without left ventricular dilatation, were also included because they are

recognized as part of the DCM spectrum (9).

Primary valve disease or other cardiomyopathies such as hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, cardiac amyloidosis, cardiac sarcoidosis, or congenital heart disease were exclusion criteria. Other exclusion criteria

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

CMR	= cardiac magnetic resonance
DCM	= nonischemic dilated cardiomyopathy
HR	= hazard ratio
ICD	= implantable cardioverter-defibrillator
LGE	= late gadolinium enhancement
LVEDV	= left ventricular end-diastolic volume
LVEF	= left ventricular ejection fraction
NYHA	= New York Heart Association
rCA	= resuscitated cardiac arrest
RVEF	= right ventricular ejection fraction
SMVT	= sustained monomorphic ventricular tachycardia
VA	= ventricular arrhythmias

SEE PAGE 2906

METHODS

DESIGN OF THE STUDY. The LGE-DCM study is a retrospective observational cohort study performed at 2 large-volume, tertiary care referral hospitals. The study was approved by the Research Ethics Committee at Bellvitge Hospital and by the North West Institutional Review Board Application System.

STUDY POPULATION. We included consecutive patients with DCM who underwent LGE-CMR between August 2008 and June 2018 at the North West Heart Centre, Manchester, United Kingdom, and between September 2013 and June 2018 at Bellvitge University Hospital, Barcelona, Spain. In line with the World Health Organization/International

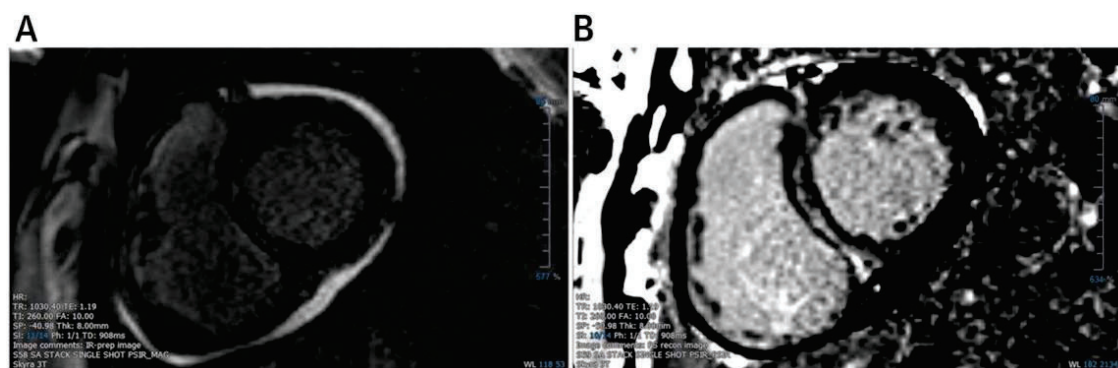
Federation of Cardiology definition (5) and with prior similar reports (6), DCM was considered as the presence of left ventricular systolic dysfunction and dilatation, based on reduced LVEF and elevated left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) indexed to body surface area, compared with published age- and sex-specific reference values (7). Of note, our analysis excluded the papillary muscles from LV volume leading to a slight overestimation of the LVEDV and underestimation of the LVEF, as compared to the

methodology used to determine the reference values (7); we thus corrected in each patient the observed

were a clinical history of myocardial infarction, significant coronary artery disease (defined as $>70\%$ luminal stenosis in a major coronary artery or $>50\%$ in the left main coronary artery) or the presence of sub-endocardial LGE at CMR. Patients with transmural LGE but no history of coronary artery disease or myocardial infarction were included if the imaging phenotype including LGE distribution was not coherent with an ischemic insult in a specific coronary artery territory. We excluded patients with sustained VA or resuscitated cardiac arrest (rCA), which had occurred as the first manifestation of the disease, before being diagnosed as DCM.

CARDIAC MAGNETIC RESONANCE.

Clinically indicated CMR scans were performed by cardiac trained technologists on either a 1.5-T (Avanto, Siemens [Erlangen, Germany] and Achieva, Philips Healthcare [Amsterdam, the Netherlands]) or a 3-T (Skyra, Siemens) device using a 16- or 32-channel phased-array cardiovascular coil. Examinations included standard cine imaging with steady-state free precession as described previously (8). Left ventricular volumes and ejection fraction were analyzed, according to current guidelines (10) and following Method 1 of a prior publication from our group (8), by experienced readers with either Society for Cardiac Magnetic Resonance or European Association of Cardiovascular Imaging Level II or III accreditation status. Right ventricular volume indices and right

FIGURE 1 Representative Short-Axis LGE Images

Pathognomonic dense septal mid-wall type late gadolinium enhancement (LGE). (A) Magnitude readout. (B) Corresponding phase-sensitive inversion recovery reconstruction.

ventricular ejection fraction (RVEF) were derived from right ventricular end-diastolic and end-systolic contouring in either a short-axis or 4-chamber stack with inclusion of papillary muscle/trabecular network into volumes, which is a universally agreed method throughout the CMR community.

LGE imaging (magnitude and phase-sensitive inversion recovery images) (Figure 1) was performed 10 to 15 min after a 0.2-mmol/kg intravenous injection of either gadoteridol (ProHance, Bracco Diagnostics, Milan, Italy), gadoterate meglumine (Dotarem, Guerbet, Villepinte, France), or 0.1 mmol/kg gadobutrol (Gadavist, Bayer HealthCare LLC, Whippany, New Jersey) and analyzed according to current guidelines (10).

LGE was assessed visually, and its extent was semi-quantified as the number of affected myocardial segments, according to the standard segmentation of the left ventricle into 17 segments (11).

FOLLOW-UP AND OUTCOMES OF THE STUDY. Patients were followed up at their respective referring general cardiology, cardiomyopathy, or heart failure outpatient clinics. Patients with implantable cardiac devices were also regularly followed up in the device clinic every 6 to 12 months, depending on the availability of remote monitoring and the clinical status of each patient. The duration of the follow-up was calculated starting from the first diagnosis of DCM.

The primary endpoint was a combined arrhythmic endpoint, which included appropriate ICD therapies, sustained monomorphic ventricular tachycardia (SMVT), sustained polymorphic ventricular tachycardia, rCA, and sudden death during follow-up. The secondary endpoints were: 1) sudden death or

aborted sudden death (including rCA and appropriate ICD shocks); 2) a combined endpoint of sustained VA, rCA, or sudden death excluding appropriate ICD therapies; 3) cardiac death; and 4) a combined heart failure endpoint formed by heart failure death, heart transplant, and left ventricular assist device implant.

STATISTICAL ANALYSIS. All statistical analyses were performed by using STATA RELEASE 12 software (StataCorp LP, College Station, Texas). Continuous variables are presented as means and SD or medians and interquartile range. Comparisons between groups

were undertaken by using the Student's *t*-test or the Wilcoxon rank sum test for continuous variables and the chi-square test or the Fisher exact test for categorical variables. Linear trend was evaluated with the Mantel Haenszel test.

Survival curves were obtained with the Kaplan-Meier method, and their comparison was performed with the log-rank test. The Cox proportional hazards method was used to evaluate predictors of events at follow-up. The validity of the assumption of propor-

tionality was verified by visual comparison of Cox and Kaplan-Meier curves and by analysis of interaction with time (Supplemental Table 1). The multivariate models of Cox regression were created as follows: starting with all variables that showed a significant association with the effect at univariate Cox analysis, a best subset regression procedure was used to identify the most suitable and parsimonious multi-variate model based on the Akaike information criterion, which is an established parameter of the

goodness of fit (12). For the primary endpoint, non-parsimonious models including all variables with significant association at univariate analysis are also

provided (Supplemental Table 2). Potential confounders in the association between LGE and outcomes were evaluated as follows: a relevant confounding effect was judged when the hazard ratios (HRs) of LGE with and without the adjustment for the potential confounder differed $\geq 10\%$ (13) (Supplemental Table 3). To evaluate the effect of LGE on outcomes, multivariate models including confounding variables were also created (Supplemental Table 4).

The comparison between risk stratification models was performed by comparing the area under the receiver-operating characteristic curves using the algorithm proposed by DeLong et al. (14). The added value of the new risk stratification strategy was also calculated by using the relative Integrated Discrimination Improvement index (15). Harrell's C statistic for each model was also provided.

The internal validation of the model was performed through bootstrapping using 200 samples. The shrinkage or degree of optimism was evaluated by subtracting the mean value of Harrell's C statistic obtained in the 200 bootstrap samples from Harrell's C statistic of the model in the overall population.

Differences were considered statistically significant at the two-sided $p < 0.05$ level.

RESULTS

BASELINE CHARACTERISTICS. A total of 1,169 patients fulfilled the inclusion criteria. Of these, 4 patients left the respective health authorities and were lost to follow-up. The final population of the study was formed by 1,165 patients, including 155 patients (13%) with hypokinetic non-dilated cardiomyopathy.

The baseline characteristics of the population are summarized in Table 1. LGE was present in 486 (42%) patients (LGE⁺) and was significantly associated with older age, male sex, worse New York Heart Association (NYHA) functional class, and worse LVEF.

Details about LGE location and distribution are provided in Table 2 and Supplemental Figure 1. LGE was more frequently observed in the basal segments

and, among LGE⁺ patients, the median number of segments with LGE per patient was 4 (interquartile range: 2 to 5). Mid-wall septal LGE was the most common pattern, found in 74% of LGE⁺ patients.

Epicardial LGE was found in 19% of LGE⁺ patients. Transmural LGE was found in 43 patients (9% of LGE⁺), and in 60% of these cases another LGE pattern typical for DCM was also present.

PREDICTORS OF THE PRIMARY ENDPOINT. Median follow-up was 36 months (interquartile range: 20 to

TABLE 1 Baseline Characteristics of the Study Population, Analyzed Separately According to the Presence or Absence of LGE

	All Patients (N = 1,165)	LGE- (n = 679)	LGE ⁺ (n = 486)	p Value
Male	768 (66.0)	400 (59.0)	368 (76.0)	<0.001
Age, yrs	58 (48–68)	57 (46–66)	60 (50–69)	<0.001
Neuromuscular disease	14 (1.0)	6 (0.9)	8 (1.7)	0.28
Alcohol excess	30 (2.6)	19 (3.0)	11 (2.0)	0.57
Previous chemotherapy	47 (4.0)	32 (5.0)	15 (3.0)	0.17
Atrial fibrillation	318 (27.0)	179 (26.0)	139 (29.0)	0.40
NYHA functional class				0.005
I	465 (40.0)	291 (43.0)	174 (36.0)	
II	402 (34.0)	237 (35.0)	165 (34.0)	
III	251 (22.0)	121 (18.0)	130 (27.0)	
IV	47 (4.0)	30 (4.0)	17 (3.0)	
NYHA functional class >II	298 (26.0)	151 (22.0)	147 (30.0)	0.002
Wide QRS (>120 ms)	517 (44.0)	308 (45.0)	209 (43.0)	0.42
CMR parameters				
LVEF, %	39 (30–46)	42 (34–47)	35 (26–44)	<0.001
LVEDVi, ml/m ²	118 (99–142)	110 (96–133)	129 (106–158)	<0.001
LVESVi, ml/m ²	69 (55–95)	63 (52–83)	82 (61–110)	<0.001
RVEF, %	54 (46–61)	55 (47–61)	53 (42–61)	0.002
Medical treatment				
Beta-blockers	943 (81.0)	536 (79.0)	407 (83.0)	0.04
ACE inhibitors/ARBs	969 (83.0)	555 (82.0)	414 (85.0)	0.12
MRA	572 (49.0)	293 (43.0)	279 (57.0)	<0.001
Loop diuretics	505 (41.0)	265 (39.0)	240 (49.0)	<0.001
Devices				
ICD	246 (21.0)	73 (11.0)	173 (36.0)	<0.001
ICD primary prevention	218 (19.0)	71 (10.0)	147 (30.0)	<0.001
ICD secondary prevention	28 (2.0)	2 (0.3)	26 (5.0)	<0.001
CRT-D or CRT-P	204 (18.0)	90 (13.0)	114 (23.0)	<0.001
Follow-up, months	36 (20–58)	36 (20–58)	36 (19–58)	0.26

Values are n (%) or median (interquartile range). Implantable cardioverter-defibrillator (ICD) patients include those with cardiac resynchronization therapy-defibrillator (CRT-D).

ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; CMR = cardiac magnetic resonance; CRT-P = cardiac resynchronization therapy-pacemaker; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; LGE = late gadolinium enhancement; LGE- = late gadolinium enhancement negative; LGE⁺ = late gadolinium enhancement positive; LVEDVi = left ventricular end-diastolic volume indexed to body surface area; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVESVi = left ventricular end-systolic volume indexed to body surface area; NYHA = New York Heart Association; RVEF = right ventricular ejection fraction.

58 months) with no difference between patients with and without LGE ($p = 0.26$).

Seventy-four patients (6%) reached the primary endpoint during follow-up. Of these, the first arrhythmic event was appropriate ICD therapy in 33 cases, SMVT before any ICD implantation in 26 cases, rCA in 8 cases, and sudden death in 7 cases. In addition, sudden death occurred in 5 patients who had already experienced episodes of VA (2 with prior ICD therapy, 2 with prior SMVT before any ICD implantation, and 1 with prior rCA). Among the 33 patients with appropriate ICD therapy as the first arrhythmic event, in 7 cases the ICD therapy was for ventricular fibrillation or polymorphic ventricular tachycardia; in the rest of the cases, it was for monomorphic ven-

tricular tachycardia. Most of the primary endpoint

TABLE 2 Characteristics of LGE Distribution Among LGE β Patients (N ¼ 507)

LGE mid-wall septal	361 (74.0)
LGE epicardial	94 (19.0)
LGE transmural	43 (9.0)
LGE mid-wall other than septal	135 (28.0)
LGE RV insertion points (together with other patterns)	91 (19.0)
Patients with 1 LGE pattern	279 (57.0)
Patients with 2 LGE patterns	168 (35.0)
Patients with 3 LGE patterns	39 (8.0)
LGE in basal segments	436 (90.0)
LGE in mid segments	333 (69.0)
LGE in apical segments	71 (15.0)
LGE in septal segments	408 (84.0)
LGE in lateral segments	164 (34.0)
LGE in inferior segments	128 (26.0)
LGE in anterior segments	52 (11.0)

Values are n (%).

RV ¼ right ventricular; other abbreviations as in Table 1.

events (89%) occurred in patients with LGE. The cumulative incidence of the primary endpoint was

significantly higher in the LGE β compared with the LGE-negative (LGE β -) group (14% vs. 1%; $p < 0.001$). If taken as a standalone predictor, LGE presence/absence had higher HR (12.5 vs. 5) and Harrell's C statistic (0.734 vs. 0.686) than LVEF #35%.

The independent predictors of the primary endpoint were the presence of LGE (HR: 9.7; $p < 0.001$) and LVEF (HR: 0.96; $p < 0.001$) (Table 3).

ARRHYTHMIC ENDPOINT EXCLUDING ICD THERAPIES.

Because LGE was significantly associated with primary prevention ICD implantation and appropriate ICD therapies were included in the primary endpoint, and because we additionally observed that LGE still displayed a strong and significant association with the primary endpoint after correction for

primary prevention ICD implantation, we also analyzed a secondary endpoint of sustained VA, rCA, or sudden death excluding appropriate ICD therapies. This secondary endpoint occurred in 44 patients: 93% of them had LGE, and the cumulative

incidence of this event was 8.4% in LGE β and 0.4% in LGE β - patients ($p < 0.001$). At multivariate Cox analysis, LGE was the only predictor of this endpoint, with an adjusted HR of 18 ($p < 0.001$) (Supplemental Table 5).

LGE EXTENT AND DISTRIBUTION. Among LGE β patients, LGE extent showed a trend toward higher arrhythmic risk (HR: 1.1; $p \geq 0.07$). Patients with combined septal and free-wall LGE had a significantly higher proportion of the primary endpoint compared with patients with septal-only or free wall-only LGE (18% vs. 11% [$p \geq 0.025$]; HR: 1.71 [$p \geq 0.03$]). Epicardial or transmural LGE (alone or in combination with other distributions) was significantly associated with a higher proportion of the primary endpoint compared with mid-wall LGE (21% vs. 11% [$p \geq 0.007$]; HR: 1.71 [$p \geq 0.035$]).

Thus, the presence of at least one of the following features was identified as high-risk LGE: epicardial

TABLE 3 Univariate and Multivariate Cox Regression for the Combined Arrhythmic Endpoint During Follow-Up

	Any LVEF (N ¼ 1,165)		LVEF #20% (n ¼ 106)		LVEF 21%–35% (n ¼ 343)		LVEF >35% (n ¼ 716)	
	HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value
Univariate								
Male	1.9 (1.1–3.4)	0.02	1.6 (0.54–4.9)	0.38	1.4 (0.68–2.9)	0.35	4.5 (1.03–19.5)	0.046
Age (10 yrs)	1.2 (0.98–1.4)	0.09	1.02 (0.83–1.3)	0.86	0.99 (0.95–1.04)	0.79	1.4 (1.01–2.0)	0.04
Atrial fibrillation	0.92 (0.53–1.6)	0.78	0.33 (0.07–1.5)	0.14	1.4 (0.7–2.8)	0.35	0.52 (0.11–2.4)	0.40
NYHA functional class >II	0.73 (0.41–1.3)	0.30	0.53 (0.21–1.4)	0.19	0.49 (0.21–1.1)	0.10	0.36 (0.05–2.7)	0.32
Wide QRS	0.99 (0.6–1.6)	0.95	2.0 (0.61–6.3)	0.26	0.77 (0.4–1.5)	0.45	0.41 (0.13–1.3)	0.13
LVEF	0.94 (0.92–0.96)	<0.001	0.98 (0.83–1.1)	0.76	1.01 (0.94–1.09)	0.25	0.98 (0.9–1.08)	0.75
LVEDVi (10 ml/m ²)	1.1 (1.1–1.2)	<0.001	1.01 (0.93–1.1)	0.83	1.02 (0.93–1.1)	0.69	0.94 (0.77–1.2)	0.58
LVESVi (10 ml/m ²)	1.1 (1.1–1.2)	<0.001	1.02 (0.93–1.1)	0.67	1.01 (0.9–1.1)	0.86	0.93 (0.68–1.3)	0.64
RVEF	0.98 (0.96–0.99)	0.02	1.01 (0.98–1.04)	0.47	0.98 (0.96–1.01)	0.30	1.03 (0.97–1.09)	0.33
LGE	12.5 (6.0–26.1)	<0.001	3.2 (1.05–9.9)	0.04	10.4 (3.2–33.8)	<0.001	36.5 (4.8–274.1)	<0.001
Prim. Prev. ICD	3.4 (2.1–5.4)	<0.001	2.1 (0.79–5.6)	0.14	1.48 (0.76–2.9)	0.25	1.9 (0.43–8.1)	0.41
Best predictive model								
Male							1.3 (0.73–2.2)	0.40
Age (10 yrs)							1.09 (0.92–1.3)	0.30
LVEF	0.96 (0.93–0.98)	<0.001						
LGE	9.7 (4.6–20.4)	<0.001	3.2 (1.05–9.9)	0.04	10.4 (3.2–33.8)	<0.001	11.8 (5.6–24.7)	<0.001

CI ¼ confidence interval; HR ¼ hazard ratio; Prim. Prev. ICD ¼ ICD implanted for primary prevention; other abbreviations as in [Table 1](#).

LGE, transmural LGE, or combined septal and free-wall LGE. High-risk LGE was found in 222 cases (46% of all LGE+ patients).

A NEW ALGORITHM COMBINING LGE AND LVEF STRATA. In view of the independent and highly significant association of both LGE and LVEF with the primary endpoint, we explored which LVEF stratification could best describe the arrhythmic risk in this cohort and evaluated the performance of predictive models combining LGE status and LVEF strata.

Among patients with LVEF >35%, the incidence of the primary endpoint was identical in the subgroups of LVEF 36% to 45% and LVEF >45% (2.5% in both; $p = 0.96$). By contrast, among patients with LVEF ≤35%, the incidence of the primary endpoint was highest among patients with LVEF ≤20% (18% vs. 11%; $p = 0.05$). Thus, we evaluated the following 3 LVEF strata: ≤20%, 21% to 35%, and >35%. A significant linear increase in the arrhythmic risk was observed across these strata ($p < 0.001$).

As shown in [Table 3](#) and [Supplemental Figures 2 and 3](#), the association between LGE and the combined arrhythmic endpoint was significant throughout the 3 LVEF strata, and LGE was the only independent predictor of the primary endpoint in all LVEF strata. Moreover, LGE was a stronger predictor in subgroups with better LVEF: the unadjusted HR was 3 for LVEF ≤20%, 10 for LVEF 21% to 35%, and 39 for LVEF >35%.

As shown in [Figure 2A](#), by combining these 3 LVEF strata with LGE status, we obtained a risk prediction model based on 6 patient cohorts with progressive incremental arrhythmic risk ($p < 0.001$ for linear trend). As shown in [Supplemental Table 6](#), the predictive ability of this model integrating LGE and LVEF strata was significantly superior to that of a model including only the 3 LVEF strata. Of note, LGE+ patients with LVEF >35% had significantly higher arrhythmic risk compared with LGE– patients with LVEF 21% to 35% (7% vs. 1.9%; $p = 0.02$).

The further distinction of high-risk LGE distributions provided relevant discriminatory value on top of the LGE status only among patients with LVEF

>35%. Thus, LGE+ patients with LVEF >35% were separated into 2 groups according to the presence or absence of high-risk LGE distributions; this yielded an enhanced model with 7 patient cohorts ([Figure 2B](#)), which achieved the highest predictive ability (Harrell's C statistic: 0.815; area under the curve: 0.834) ([Table 4](#)). Compared with LGE– patients with LVEF 21% to 35%, patients with high-risk LGE and LVEF

>35% had significantly higher arrhythmic risk

($p \leq 0.007$), whereas those with LGE without high-risk distributions and LVEF $>35\%$ had numerically higher risk without reaching statistical significance ($p \leq 0.14$) (Figure 3).

As summarized in the Central Illustration and illustrated in the bar graph of Figure 4A and in the Kaplan-Meier curves of Figure 5, a simplified clinical algorithm was derived from the 7-cohort model by grouping patients into 4 categories of arrhythmic risk, which could be of relevance in clinical practice:

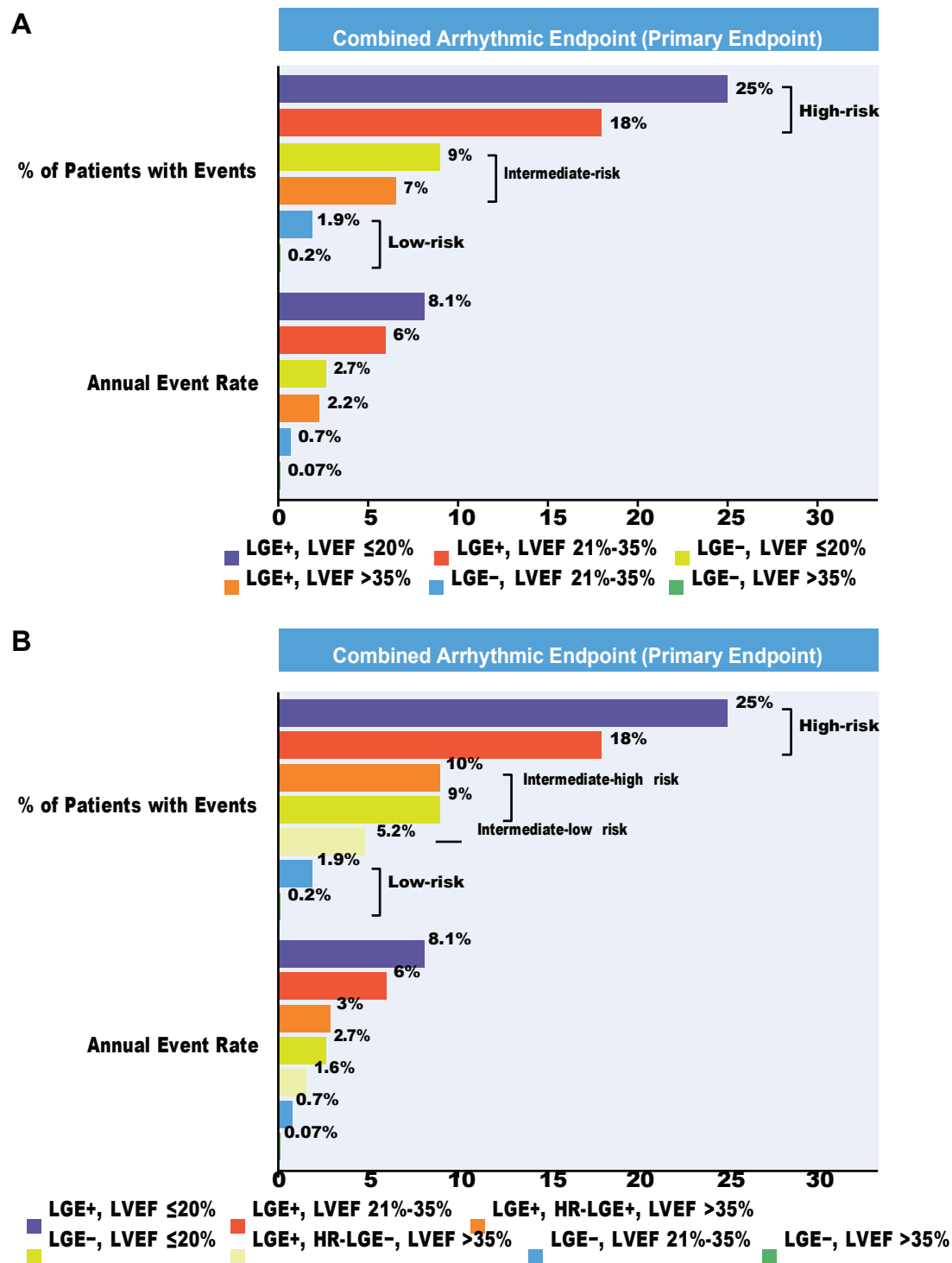
- 1) Low risk (yearly event rate of 0.2%): LGE- patients with LVEF $>20\%$.
- 2) Intermediate to low risk (yearly event rate of 1.6%): LGE- patients without high-risk LGE distribution and with LVEF $>35\%$.
- 3) Intermediate to high risk (yearly event rate of 2.8%): LGE- patients with high-risk LGE distribution and LVEF $>35\%$, as well as LGE- patients with LVEF $\leq 20\%$.
- 4) High-risk (yearly event rate of 7.2%): LGE- patients with LVEF $\leq 35\%$.

This simplified clinical algorithm combined an excellent predictive ability (Harrell's C statistic: 0.8; area under the curve: 0.82) with easy clinical applicability. This algorithm was therefore the main focus of further analysis and will be referred to as "the new clinical algorithm." This new clinical algorithm, as well as any other risk stratification model integrating LGE status and LVEF strata, was significantly superior to LVEF with the 35% cutoff (Table 4, Figure 6). As shown in Figure 6, within the new clinical algorithm, the best cutoff (highest area under the curve and highest Youden index) for a dichotomous stratification of the arrhythmic risk was risk $\leq$ intermediate-high. Of note, any threshold within the categories of risk of the new clinical algorithm had a higher area under the curve and higher Youden index compared with LVEF with the 35% cutoff.

As shown in Figures 4A and 4B, the new clinical algorithm identified a true low-risk group, representing 54% of the population of the study yet only

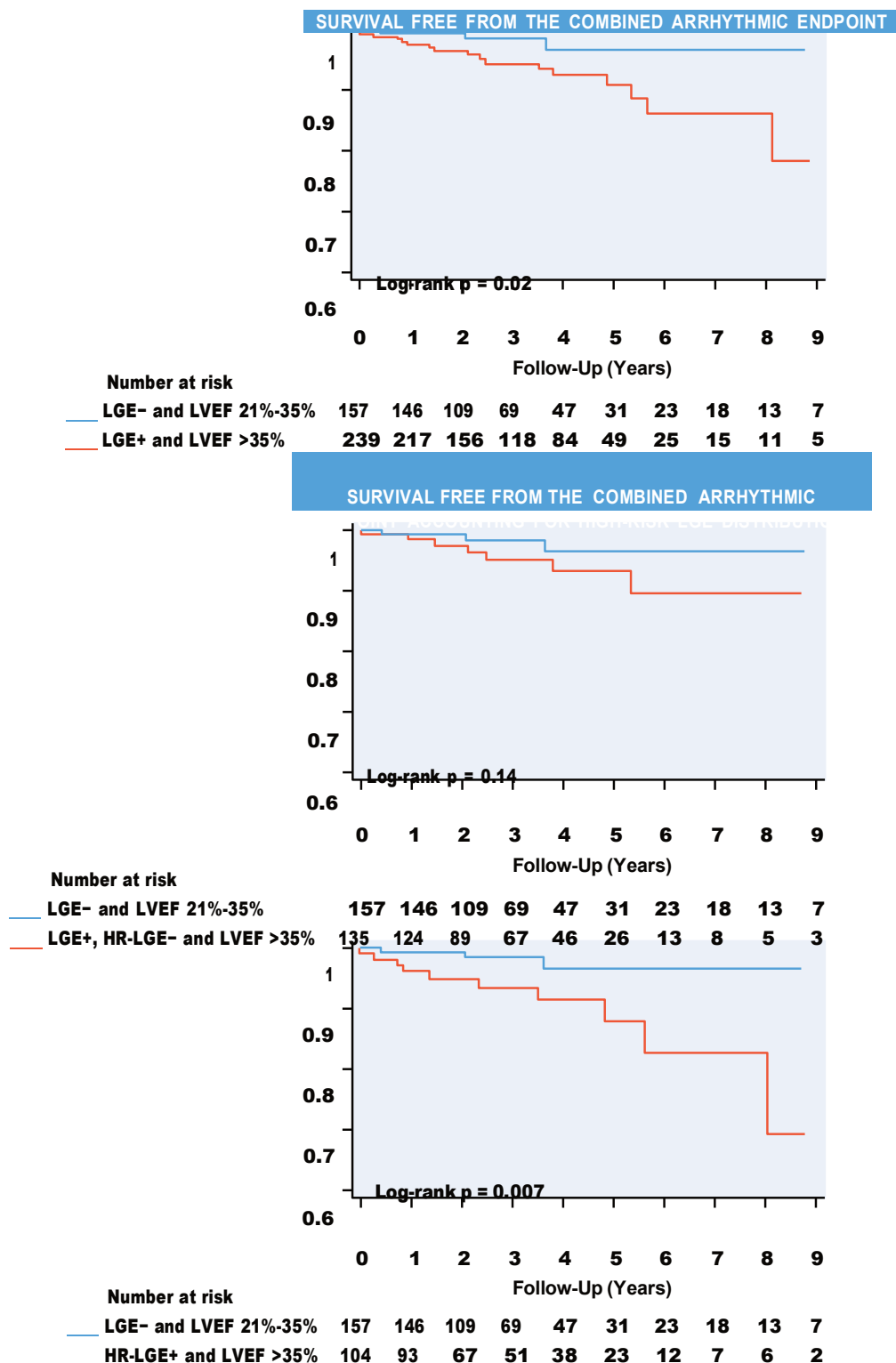
experiencing 5% of the total arrhythmic events; by contrast, the supposedly low-risk group of patients

with LVEF $>35\%$ experienced 24% of the total arrhythmic events. In other words, the low-risk patients of the new algorithm had significantly lower risk compared with the supposedly low-risk group identified by the $>35\%$ LVEF cutoff ($p \leq 0.007$). In addition, the high-risk patients of the new risk stratification model had significantly higher arrhythmic risk compared with the high-risk group selected by the $\leq 35\%$ LVEF cutoff ($p \leq 0.009$).

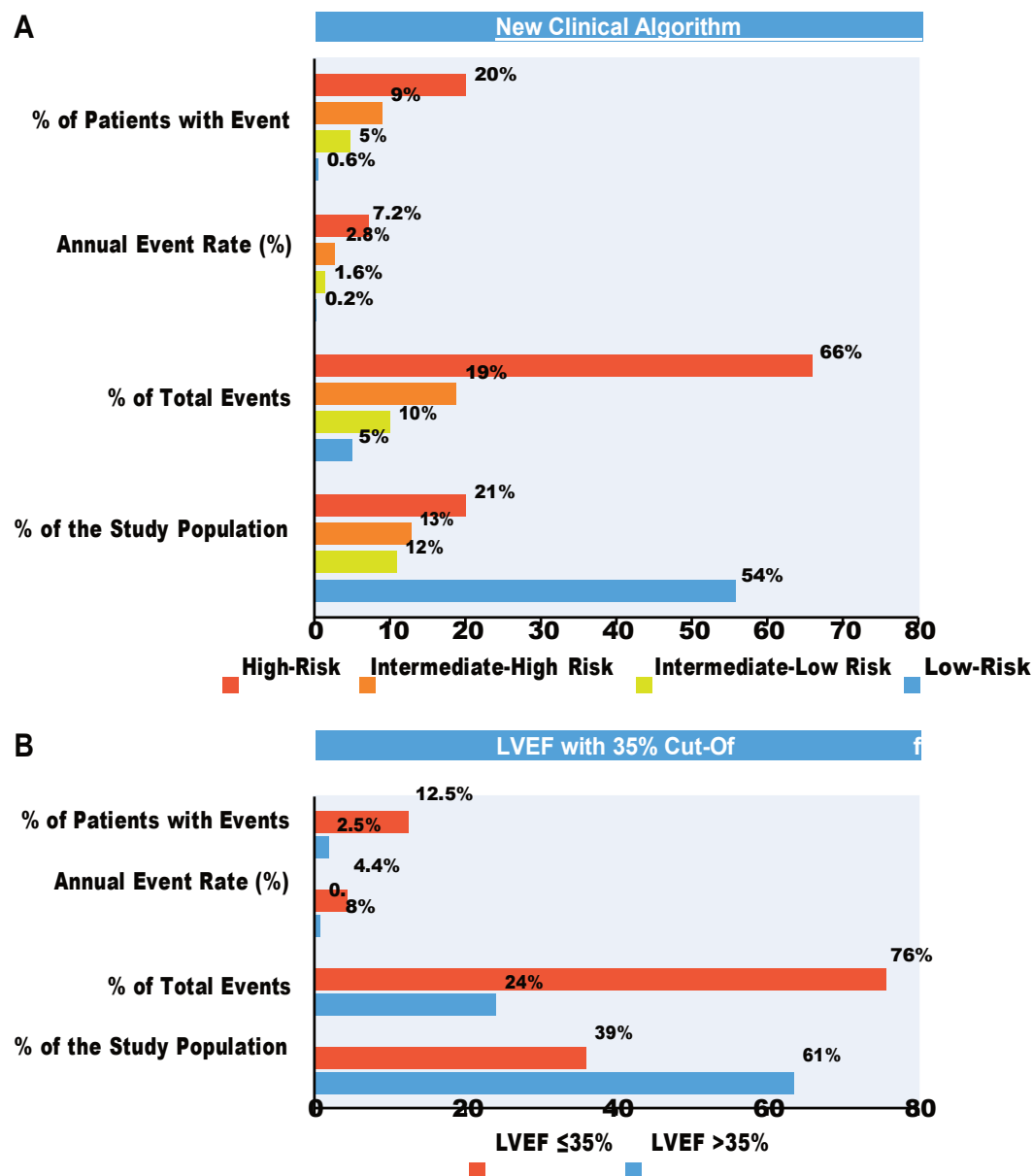
FIGURE 2 Predictive Models Combining LGE and LVEF

Combined arrhythmic endpoint stratified according to late gadolinium enhancement (LGE) and the 3 left ventricular ejection fraction (LVEF) strata (6-cohort model) (A) and with the additional distinction between high-risk and non-high-risk LGE distributions in patients with LVEF >35% (7-cohort model) (B). HR-LGE = high-risk LGE distributions. LGE- = LGE-negative; LGE+ = LGE-positive.

FIGURE 3 LGE- Patients With LVEF 21% to 35% Versus LGE+ Patients With LVEF >35%



Kaplan-Meier curves illustrating survival free from the primary endpoint. Abbreviations as in [Figure 2](#).

FIGURE 4 New Algorithm Versus 35% LVEF Cutoff for the Primary Endpoint

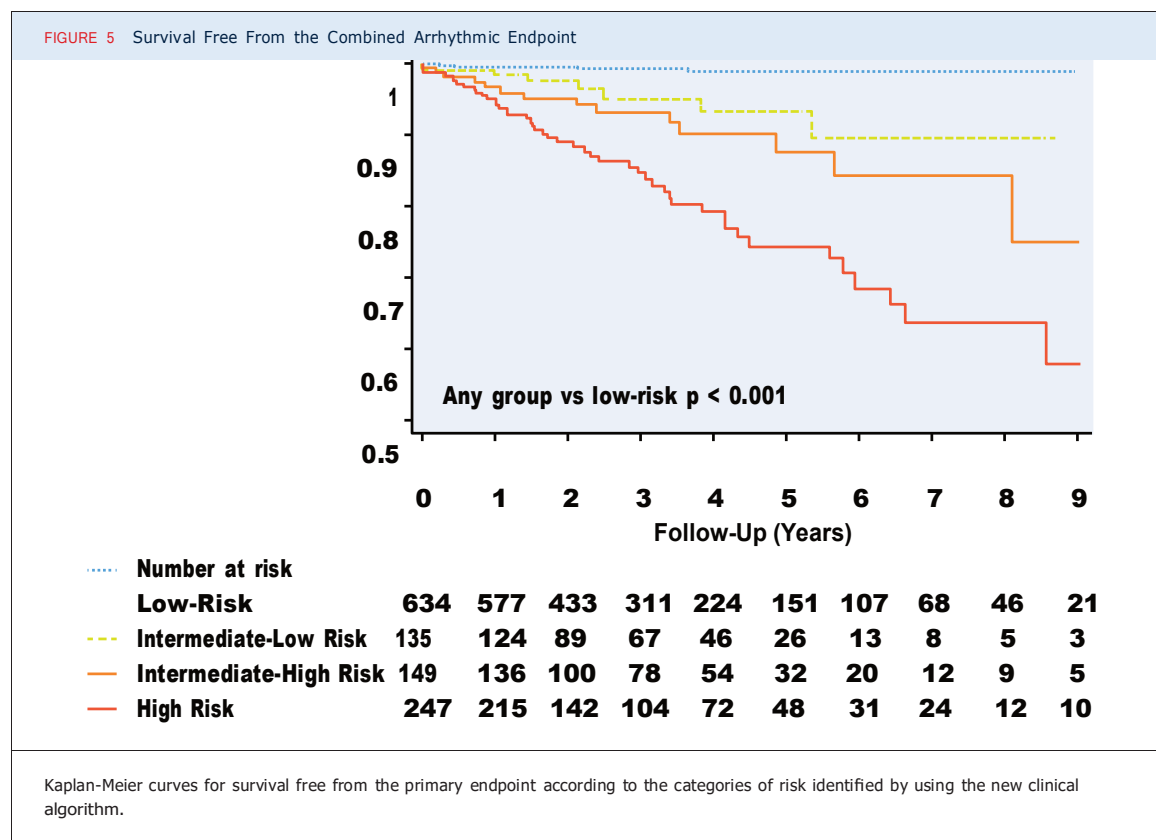
Bar graph showing the arrhythmic risk stratified for the categories of risk identified according to the new clinical algorithm (A) and the 35% LVEF cutoff (B). Abbreviations as in Figure 2.

Compared with the 35% LVEF cutoff, the new algorithm allowed reclassifying the arrhythmic risk of 34% of patients in the current cohort: 157 LGE patients with LVEF 21% to 35% were reclassified from high risk to low risk, whereas 231 LGE patients with LVEF >35% were reclassified from low risk to intermediate risk.

No significant differences were observed in the association between LGE and the combined

arrhythmic outcome or in the predictive ability of the new clinical algorithm when the cohorts from the 2 participating hospitals were analyzed separately.

INTERNAL VALIDATION OF THE NEW CLINICAL ALGORITHM. The mean value of Harrell's C statistic obtained in the 200 bootstrap samples with the new clinical algorithm was 0.799, a value very close to Harrell's C statistic of the model in the population of the study (0.8). These results indicate a minimal



degree of optimism of the Harrell's C statistic obtained from our cohort and suggest an excellent capability of the model to be applied with other samples. Similar results were obtained in the other new risk stratification models evaluated in this cohort (Supplemental Table 7).

PERFORMANCE OF THE ALGORITHM FOR SUDDEN DEATH AND ABORTED SUDDEN DEATH. During follow-up, 42 patients (3.6%) experienced sudden death or aborted sudden death. The proportion of sudden death or aborted sudden death was significantly higher among LGE β patients (7.4% vs. 0.9%; $p < 0.001$). LGE (HR: 5.5; $p < 0.001$) and LVEF (HR: 0.93; $p < 0.001$) were independent predictors of this outcome (Table 5).

As shown in Table 4, all risk stratification models integrating LGE status and LVEF strata were significantly superior to LVEF with the 35% cutoff also for this outcome and achieved very high predictive values, up to Harrell's C statistic of 0.843 and area under the curve of 0.861 for the 7-cohort model. The new clinical algorithm showed an excellent discrimination for the prediction of sudden death or aborted sudden death (Harrell's C statistic:

0.825), and the risk of this outcome progressively

increased across the 4 categories of risk ($p < 0.001$ for linear association): the average yearly rate of events was 0.1% in the low-risk group, 0.2% in the intermediate- to low-risk group, 1.4% in the intermediate- to high-risk group, and 4.7% in the high-risk group.

CARDIAC MORTALITY AND COMBINED HEART FAILURE ENDPOINT. Death from any cause occurred in 64 patients, and only 39% of deaths were due to a cardiac cause. The 25 cardiac deaths were due to end-stage heart failure (13 cases), sudden death (9 cases), or ventricular tachycardia storm (3 cases). The presence of LGE was associated with higher rates of cardiac death (3.7% vs. 1%; $p = 0.002$). However, at multivariate analysis, the only significant predictors of cardiac mortality were LVEF and age (Table 6).

The combined heart failure endpoint occurred in 42 patients (3%). The presence of LGE was associated with higher incidence of this endpoint (5.6% in LGE+ vs. 2.2% in LGE-; $p = 0.003$). However, NYHA functional class $>II$, RVEF, and LVEF were the only independent predictors of this combined heart failure endpoint (Table 6). This multivariate model achieved a Harrell's C statistic of 0.87.

TABLE 4 Performance of Different Risk Stratification Models for the Primary Outcome and the Secondary Outcome of Sudden Death or Aborted Sudden Death

	Harrell's C	AUC	p Value*	rIDI	p Value†
Combined arrhythmic outcome (primary outcome)					
Model with 6 cohorts	0.811	0.829	<0.001	1.57	<0.001
Model with 7 cohorts	0.815	0.834	<0.001	1.60	<0.001
Clinical algorithm (3 categories)	0.795	0.816	<0.001	1.47	<0.001
Clinical algorithm (4 categories)	0.80	0.821	<0.001	1.50	<0.001
LVEF (35% cutoff)	0.686	0.698			
Sudden death or aborted sudden death					
Model with 6 cohorts	0.84	0.858	<0.001	1.30	<0.001
Model with 7 cohorts	0.843	0.861	<0.001	1.30	<0.001
Clinical algorithm (3 categories)	0.815	0.833	0.001	0.94	<0.001
Clinical algorithm (4 categories)	0.825	0.841	<0.001	0.99	<0.001
LVEF (35% cutoff)	0.757	0.757			

Model with 6 cohorts identifies 6 groups with progressively increased arrhythmic risk: LGE- and LVEF >35%, LGE- and LVEF 21% to 35%, LGEp and LVEF >35%, LGE- and LVEF #20%, LGEp and LVEF 21% to 35%, and LGEp and LVEF #20%. Model with 7 cohorts identifies 7 groups with progressively increased arrhythmic risk: LGE- and LVEF >35%, LGE- and LVEF 21% to 35%, LGEp without high-risk LGE distribution and LVEF >35%, LGE- and LVEF #20%, LGEp with high-risk LGE distribution and LVEF >35%, LGEp and LVEF 21% to 35%, and LGEp and LVEF #20%. Clinical algorithm with 3 categories identifies 3 groups with progressively increased risk: low risk (LGE- and LVEF >20%), intermediate risk (LGEp and LVEF >35% as well as LGE- and LVEF #20%), and high risk (LGEp and LVEF <35%). The new clinical algorithm identifies 4 categories of risk: low risk (LGE- and LVEF >20%), intermediate to low risk (LGEp without high-risk LGE distribution and LVEF >35%), intermediate to high risk (LGEp with high-risk LGE distribution and LVEF >35% as well as LGE- and LVEF #20%), and high risk (LGEp and LVEF <35%). *The p value refers to the comparison of the area under the curve (AUC) of each algorithm with that of LVEF with the 35% cutoff. †The p value refers to the relative Integrated Discrimination Improvement (rIDI) index of each algorithm compared with LVEF with the 35% cutoff.

Abbreviations as in Table 1.

DISCUSSION

The current study examining the association between LGE and arrhythmic risk is one of the largest DCM-CMR series to date. There were several main findings. First, LGE is a strong, consistent, and specific predictor of VA and sudden death in DCM across the entire LVEF spectrum, yet importantly the predictive power of LGE increases with lesser left ventricular impairment and is greatest among patients not currently covered by primary prevention ICD guidelines. Second, LGE is a powerful and indeed the only independent predictor of arrhythmic events in DCM with LVEF >35%. Third, LGEp patients with LVEF >35% had significantly higher arrhythmic risk compared with LGE- patients with LVEF 21% to 35%. Fourth, although the extent of LGE itself only trends toward increased risk, specific LGE distributions are associated with further elevated arrhythmic risk and allow identification of a subgroup with significant risk among patients with LVEF >35%. Finally, risk stratification models combining LGE and LVEF performed significantly better than LVEF dichotomized at the 35% cutoff; a new clinical algorithm derived from

these models identified 4 easily distinguishable risk groups with potentially relevant clinical implications and allowed reclassifying risk for a significant proportion of patients.

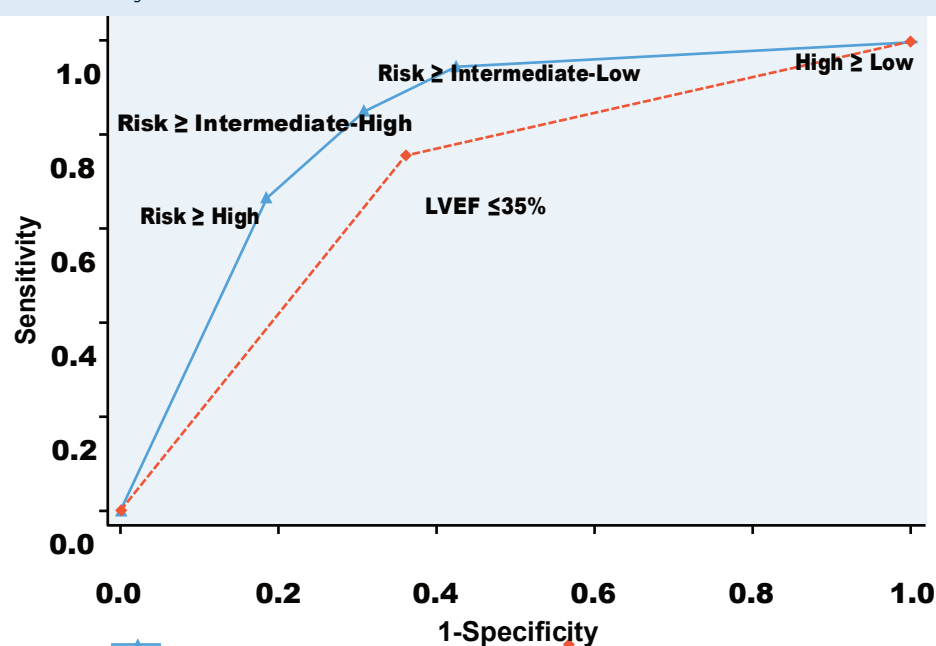
Several observational studies summarized in a large meta-analysis (4) have established that LGE is a predictor of VA and sudden death in DCM. Our large dataset covering the entire spectrum of DCM confirms these earlier results. Also, the finding that LGE is the only strong and independent predictor of VA and sudden death in patients with DCM and LVEF >35% confirm the previous results of the only study thus far addressing this issue (16). Of note, in our series, LGE as a standalone predictor was stronger than LVEF #35%.

Prior studies had observed a significant association between LGE and heart failure events in DCM; however, in those cases, the heart failure endpoint generally included heart failure hospitalizations. Moreover, in those reports, LGE generally had higher heart rate for the arrhythmic outcomes than for the heart failure ones (17,18). In our cohort, although LVEF had similar predictive power for arrhythmic and heart failure events, LGE was not an independent predictor of a hard heart failure endpoint. LGE was associated with the heart failure endpoint at univariate analysis but lost its predictive power after adjustment for LVEF, RVEF, and NYHA functional class. These results can be explained by the fact that although LGE has a clear pathophysiological link with VA (most VA are scar related), its association with heart failure events seems to be mediated by the lower LVEF, lower RVEF, and higher NYHA functional class observed among LGEp patients. The specificity toward the arrhythmic outcome (i.e., the ability to discriminate those patients who have a higher risk of arrhythmic events than of heart failure events) is a key aspect to improve the net benefit of primary prevention ICDs, and it is clearly lacking in current risk stratification based on LVEF only.

The association between LGE and the combined arrhythmic endpoint is not only highly significant, but it is also very powerful; indeed, such high HRs are truly uncommon in clinical medicine.

An interesting observation from our cohort is that the predictive power of LGE for VA or sudden death was higher in patients with better LVEF. Among patients with very severe left ventricular dysfunction (e.g., those with LVEF #20%), sudden death may be the result of self-organizing criticality and cascading failure driven by adverse remodeling, including elliptical-spherical shape transition and interstitial

FIGURE 6 Diagnostic Performance of the New Algorithm and the 35% LVEF Cutoff



New Clinical Algorithm, AUC 0.82 **35% LVEF Cut-Off, AUC 0.698**

	Se % (95% CI)	Sp % (95% CI)	PPV % (95% CI)	NPV % (95% CI)	Youden Index	AUC (95% CI)
Risk ≥ Intermediate-Low	94.6 (87-98)	57.7 (55-61)	13.2 (11-16)	99.4 (98-99)	0.523	0.76 (0.73-0.79)
Risk ≥ Intermediate-High	85.1 (75-92)	69.5 (67-72)	15.9 (13-20)	98.6 (98-99)	0.546	0.77 (0.73-0.82)
Risk ≥ High	66.2 (55-76)	81.9 (80-84)	19.8 (15-25)	97.3 (96-98)	0.481	0.74 (0.68-0.8)
LVEF ≤ 35%	75.7 (65-84)	64 (61-67)	12.5 (10-16)	97.5 (96-98)	0.397	0.7 (0.65-0.75)

Receiver-operating characteristic curves of the new clinical algorithm and left ventricular ejection fraction (LVEF) with the 35% cutoff with respect to the primary endpoint. The table details the performance of the possible cutoffs for a dichotomous risk stratification. AUC ¼ area under the curve; NPV ¼ negative predictive value; PPV ¼ positive predictive value; Se ¼ Sensitivity; SP ¼ Specificity.

diffuse fibrosis (19). This may explain why such patients have a significant risk of VA or sudden death despite the absence of LGE. In contrast, in the lesser remodeled heart, the presence or absence of the arrhythmic substrate represented by localized myocardial fibrosis seems to play a major role.

We observed that the presence of epicardial LGE, transmural LGE, or combined septal and free-wall LGE were associated with higher arrhythmic risk

compared with other LGE distributions. These findings are in line with prior evidence in DCM (6).

Importantly, the current analysis highlights that the information provided by LGE is additive to that of LVEF and shows that models based on LGE status and LVEF strata achieved very high predictive ability, both for the combined arrhythmic endpoint and for sudden death or

aborted sudden death. From these

models, we obtained a clinical algorithm whose main strengths are: 1) its simplicity, as it is based on only 2 parameters that are commonly evaluated in DCM;

2) the identification of a true low-risk group, unlikely to acquire significant survival benefit from primary prevention ICD; 3) the identification of a very high-risk group who should be expected to benefit from primary prevention ICD; 4) the identification of a group with intermediate arrhythmic risk, which should be the focus of further studies aimed at opti-

mizing risk stratification (in this intermediate-risk group, specific LGE distributions helped identify those at higher risk); and 5) a high predictive ability

also for the endpoint of sudden death or aborted sudden death.

Compared with current risk stratification based on the 35% LVEF cutoff, the new algorithm allowed

TABLE 5 Predictors of Sudden Death or Aborted Sudden Death (Cox Regression)

	HR (95% CI)	p Value
Univariate		
Male	1.3 (0.68–2.6)	0.41
Age (10 yrs)	1.08 (0.87–1.3)	0.47
Atrial fibrillation	0.98 (0.47–2.0)	0.95
NYHA functional class >II	0.89 (0.41–1.8)	0.70
Wide QRS	1.08 (0.56–2.1)	0.81
LVEF	0.91 (0.88–0.94)	<0.001
LVEDVi (10 ml/m ²)	1.13 (1.08–1.19)	<0.001
LVESVi (10 ml/m ²)	1.16 (1.1–1.2)	<0.001
RVEF	0.96 (0.94–0.99)	0.003
LGE	9.0 (3.8–21.3)	<0.001
Prim. Prev. ICD	4.4 (2.4–8.2)	<0.001
Best predictive model (lowest AIC)		
Prim. Prev. ICD	1.3 (0.66–2.5)	0.46
LVEF	0.93 (0.9–0.96)	<0.001
LGE	5.5 (2.3–13.5)	<0.001

AIC ¼ Akaike information criterion; other abbreviations as in Tables 1 and 3.

reclassifying arrhythmic risk for a considerable proportion of patients, with important implications for ICD selection. For example, LGE– patients with LVEF between 21% and 35% (35% of patients with LVEF #35%), who according to international guidelines (20) should receive a primary prevention ICD, had low risk. Conversely, among patients with LVEF

>35% who are currently excluded from primary prevention ICD implantation, the presence of LGE with

high-risk distribution (14% of patients with LVEF >35%) was associated with intermediate to high risk, suggesting that these patients might benefit from primary prevention ICD. Patients with LVEF >35% and LGE without high-risk features had intermediate to low arrhythmic risk, and further stratification (provided, for example, by genetic testing, ventricular tachycardia inducibility, extracellular volume, or global longitudinal strain assessment [21]) might help

identify those who may benefit from primary prevention ICD implantation in this subgroup. At receiver-operating characteristic analysis, the best cutoff of risk to predict the combined arrhythmic endpoint was \$intermediate-high risk, suggesting that the efficiency of primary prevention ICD implantation could be maximized by targeting patients with high risk or intermediate to high risk.

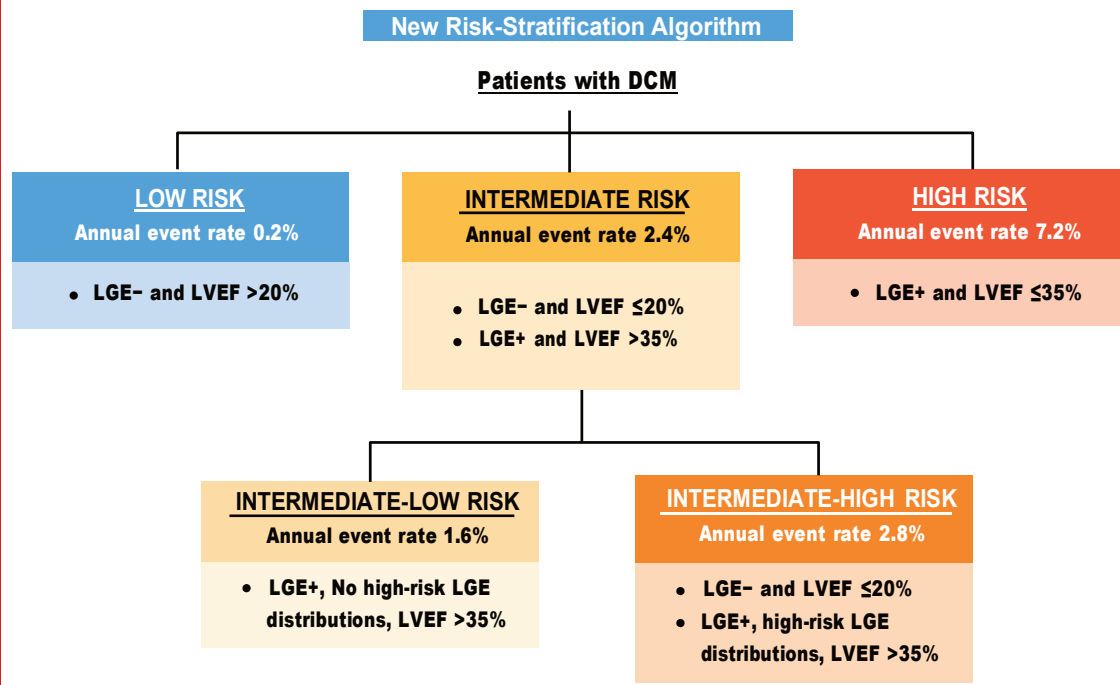
We are currently observing a progressive decrease of sudden death rates in patients with heart failure, mainly thanks to the improvement of pharmacological therapy and the use of cardiac resynchronization (22). In addition, w50% of sudden death are due to nonarrhythmic causes and are therefore not preventable by ICD (3). In such context, the negative results of the DANISH (Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality) trial could be at least in part explained by the fact that current criteria for primary prevention ICD in DCM are not specifically selecting the highest risk population. In other words,

TABLE 6 Univariate and Multivariate Cox Regression for Cardiac Death and for the Combined Heart Failure Endpoint

	Cardiac Death		Combined Heart Failure Endpoint	
	HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value
Univariate				
Male	2.7 (0.97–8)	0.07	0.8 (0.43–1.5)	0.48
Age (every 10 yrs)	1.6 (1.2–2.3)	0.004	0.85 (0.7–1.04)	0.10
Atrial fibrillation	1.6 (0.6–4)	0.36	1.3 (0.6–2.9)	0.48
NYHA functional class >II	2.0 (0.86–4.7)	0.10	5.6 (2.7–11.3)	<0.001
Wide QRS	1.16 (0.47–2.9)	0.75	1.4 (0.64–2.92)	0.42
LVEF	0.92 (0.89–0.96)	<0.001	0.92 (0.89–0.94)	<0.001
LVEDVi (every 10 ml/m ²)	1.14 (1.07–1.2)	<0.001	1.16 (1.1–1.2)	<0.001
LVESVi (every 10 ml/m ²)	1.16 (1.09–1.2)	<0.001	1.19 (1.1–1.2)	<0.001
RVEF	0.96 (0.92–0.99)	0.01	0.92 (0.9–0.94)	<0.001
LGE	3.5 (1.5–8.5)	0.005	2.5 (1.3–4.7)	<0.001
Best model (lowest AIC)				
Age (every 10 yrs)	1.8 (1.1–2.8)	0.01		
LVEF	0.94 (0.88–0.99)	0.04	0.94 (0.9–0.99)	0.02
NYHA functional class >II			2.7 (1.1–6.3)	0.025
RVEF	0.97 (0.93–1.02)	0.20	0.96 (0.92–0.99)	0.006

Abbreviations as in Tables 1, 3, and 5.

CENTRAL ILLUSTRATION Schematic Representation of the Proposed New Algorithm



Di Marco, A. J Am Coll Cardiol. 2021;77(23):2890–905.

Flow chart summarizing the categories of arrhythmic risk identified by using the new clinical algorithm. Annual event rate for the primary endpoint is also provided for each category of risk. DCM ¼ dilated cardiomyopathy; LGE ¼ late gadolinium enhancement; LGE- ¼ LGE-negative; LGE+ ¼ LGE-positive; LVEF ¼ left ventricular fraction.

the inclusion of LGE- patients with LVEF 21% to 35% (patients with low arrhythmic risk and considerable heart failure-related competing risks) could have diluted the benefit of primary prevention ICD. This hypothesis is supported by the observational finding that ICD conferred a survival benefit only among LGE+ patients in nonischemic cardiomyopathy (23). Conversely, by limiting ICD indications to patients with LVEF >35%, we are leaving unprotected specific groups of patients with significant arrhythmic risk. Perplexities about the current indications for primary prevention ICD explain, at least in part, the limited adherence to guidelines observed in clinical practice (24).

In summary, the proposed clinical algorithm, which combines LGE and LVEF, has important clinical implications as it could provide a more efficient strategy for targeting primary prevention ICDs.

STUDY LIMITATIONS. The main limitation of the current study is its observational nature, and thus association cannot be assumed as causality. A selection bias due to

referral criteria for CMR cannot

be excluded. Although the overall number of patients included in the study is high, some subgroup analysis may be limited by sample size. The impact of genetic variants in the risk of sudden death in patients with DCM is increasingly recognized (25), and genetics, together with LGE, are among the most promising tools to improve risk stratification for VA and sudden death in DCM. However, only 97 patients (8% of the population of the study) had undergone genetic testing; for this reason, we were unable to test the effect of genetic variants in the current study. The inclusion of any appropriate ICD therapy within the combined arrhythmic outcome may lead to an overestimation of the arrhythmic risk because some of the VA episodes treated by the device might have otherwise been self-terminated. Lastly, the association between LVEF <35% and the arrhythmic outcome could be overestimated in the current cohort, as ICD therapies are included in the arrhythmic outcome and primary prevention ICD indications are based on LVEF. Although the results of the internal validation suggest that the predictive power of the algorithm is robust, external

validation on a different population is mandatory to confirm the widespread applicability of the proposed clinical algorithm and is a necessary requisite before any translation into clinical practice.

CONCLUSIONS

In a large cohort of patients with DCM encompassing the whole spectrum of disease severity, LGE was found to be a significant, consistent, and strong predictor of sustained VA and sudden death. Patients with combined septal and free-wall LGE and those with epicardial or transmural LGE had a heightened risk. The integration of LGE and LVEF into a simple clinical algorithm reclassified the risk of VA and sudden death in DCM and might help in refining the selection of patients for primary prevention ICD.

FUNDING SUPPORT AND AUTHOR DISCLOSURES

The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Dr. Andrea Di Marco, Arrhythmia Unit, Cardiology Department, Bellvitge University Hospital, Calle feixa llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. E-mail: adimarco@bellvitgehospital.cat. Twitter: @Di_Marco_Andrea.

PERSPECTIVES

COMPETENCY IN PATIENT CARE AND PROCEDURAL SKILLS: A clinical algorithm that integrates LVEF and LGE, as assessed by CMR imaging, improves the risk stratification for VA and sudden death in patients with nonischemic DCM.

TRANSLATIONAL OUTLOOK: Randomized trials are needed to enhance identification of patients with nonischemic DCM who benefit from implantation of automatic defibrillators.

REFERENCES

- Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151–8.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–37.
- Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221–30.
- Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, et al. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol HF* 2017;5:28–38.
- Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841–2.
- Halliday BP, Baksí AJ, Gulati A, et al. Outcome in dilated cardiomyopathy related to the extent, location, and pattern of late gadolinium enhancement. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:1645–55.
- Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006;8:417–26.
- Miller CA, Jordan P, Borg A, et al. Quantification of left ventricular indices from SSFP cine imaging: impact of real-world variability in analysis methodology and utility of geometric modeling. *J Magn Reson Imaging* 2013;37:1213–22.
- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2016;37:1850–8.
- Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:35.
- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation* 2002;105:539–42.
- Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat Contr* 1974;19:716–23.
- Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol* 1993;138:923–36.
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837–45.
- Pencina MJ, D'Agostino RB Sr., D'Agostino RB Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157–72.
- Halliday BP, Gulati A, Ali A, et al. Association between midwall late gadolinium enhancement and sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy and mild and moderate left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2017;135:2106–15.
- Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA* 2013;309:896–908.
- Becker MAJ, Cornel JH, van de Ven PM, et al. The prognostic value of late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathy: a review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Img* 2018;11:1274–84.
- Packer M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? *Eur Heart J* 2020;41:1757–63.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200.
- Marrow BA, Cook SA, Prasad SK, McCann GP. Emerging techniques for risk stratification in nonischemic dilated cardiomyopathy: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1196–207.
- Shen L, Jhund PS, Petrie MC, et al. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med* 2017;377:41–51.
- Gutman SJ, Costello BT, Papapostolou S, et al. Reduction in mortality from implantable cardioverter-defibrillators in non-ischaemic cardiomyopathy patients is dependent on the presence of left ventricular scar. *Eur Heart J* 2019;40:542–50.

24. Haugaa KH, Tilz R, Boveda S, et al. Implantable cardioverter defibrillator use for primary prevention in ischaemic and non-

Gigli M, Merlo M, Graw SL, et al. Genetic risk of arrhythmic phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1480–90.

dilated cardiomyopathy, sudden death, ventricular arrhythmias

ischaemic heart disease-indications in the post-DANISH trial era: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2017;19:660–4.

KEY WORDS cardiac magnetic resonance, late gadolinium enhancement, nonischemic

APPENDIX For supplemental tables and figures, please see the online version of this paper.

25.

6.2: Article 2

Claver E, Di Marco A, Brown PF, Bradley J, Nucifora G, Ruiz-Majoral A et al. Prognostic impact of late gadolinium enhancement at the right ventricular insertion points in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023;24(3):346-53.

Resum estructurat:

Introducció: En la miocardiopatia dilatada no isquèmica (MCD) les implicacions pronòstiques de la captació de gadolini localitzada als punts d'inserció (IP) romanen confuses.

Objectius: Avaluar les característiques dels pacients amb MCD i fibrosi als IP, detectada amb ressonància magnètica, i les seves implicacions pronòstiques.

Mètodes: Estudi retrospectiu observacional en dos centres terciaris en 1165 pacients. "Endpoint" primari: teràpies apropiades del desfibril·lador implantable, taquicàrdia ventricular sostinguda i mort sobtada. "Endpoint" secundari: Hospitalitzacions per insuficiència cardíaca, trasplantament cardíac, implant d'assistència ventricular i mort per insuficiència cardíaca terminal.

Resultats: La presència de fibrosi exclusivament als IP estava present en 72 pacients (6%), els quals tenien unes característiques clíniques semblants als pacients sense fibrosi. En un seguiment mig de 36 mesos, cap pacient amb fibrosi als IP va patir l'"endpoint" primari, resultats similars als dels pacients sense fibrosi ($p=1$), i significativament amb més bon pronòstic respecte als pacients amb fibrosi en altres localitzacions del ventricle esquerre (VE) ($p<0.001$). Pel que fa a la presència de l'"endpoint" secundari, va ser similar entre els pacients amb fibrosi limitada als IP i els pacients sense fibrosi ($p=0.86$), amb una tendència a ser superior en els pacients amb fibrosi en altres localitzacions del VE respecte als pacients amb fibrosi exclusivament als IP ($p=0.06$).

Conclusions: En la nostra extensa cohort de pacients amb MCD la presència de fibrosi confinada als IP es va associar a un pronòstic similar al dels pacients sense fibrosi, amb un risc significativament més baix de patir arrítmies ventriculars i mort sobtada respecte als pacients amb fibrosi en altres localitzacions del VE

Prognostic impact of late gadolinium enhancement at the right ventricular insertion points in non-ischaemic dilated cardiomyopathy

Eduard Claver¹, Andrea Di Marco ^{1,2,3*}, Pamela Frances Brown⁴, Joshua Bradley⁴, Gaetano Nucifora⁴, Alejandro Ruiz-Majoral¹, Paolo Domenico Dallaglio^{1,2}, Marcos Rodriguez¹, Josep Comin-Colet ^{1,2,5}, Ignasi Anguera¹, Christopher A. Miller^{3,6,7}, and Matthias Schmitt^{3,4}

¹Department of Cardiology, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Calle feixa llarga s/n, Barcelona 08907, Spain; ²Bioheart-Cardiovascular Diseases Group, Cardiovascular, Respiratory and Systemic Diseases and Cellular Aging Program, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge—IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; ³Division of Cardiovascular Sciences, School of Medical Sciences, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK; ⁴Department of Cardiology, North West Heart Centre, Manchester University NHS Foundation Trust, Wythenshawe Campus, Manchester, UK; ⁵Department of Clinical Sciences, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ⁶Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK; and ⁷Wellcome Centre for Cell-Matrix Research, Division of Cell-Matrix Biology and Regenerative Medicine, School of Biology, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK

Received 19 November 2021; revised 20 May 2022; accepted 26 May 2022

Aims

To evaluate the baseline characteristics and the prognostic implications associated with late gadolinium enhancement limited to the right ventricular insertion points (IP-LGE) or present at both the right ventricular insertion points and the left ventricle (IP&LV-LGE) in non-ischaemic dilated cardiomyopathy (DCM).

Methods and results

This is a retrospective observational multicentre cohort study including 1165 consecutive patients with DCM evaluated by cardiac magnetic resonance. The primary endpoint included appropriate defibrillator therapies, sustained ventricular tachycardia, resuscitated cardiac arrest, or sudden death. The secondary outcome encompassed heart failure hospitalizations, heart transplant, left ventricular assist device implantation, and end-stage heart failure death. IP-LGE was found in 72 patients (6%), who had clinical characteristics closer to LGE– than to LGE+ patients. During follow-up (median 36 months), none of the IP-LGE patients experienced the primary endpoint. The cumulative incidence of the primary end-point was similar between IP-LGE and LGE– patients ($P = 1$), while IP-LGE had significantly lower cumulative incidence when compared with LGE+ patients ($P = 0.001$). When compared with IP-LGE patients, the cumulative incidence of the secondary endpoint was similar in LGE– cases ($P = 0.86$) but tended to be higher in LGE+ patients ($P = 0.06$). Both clinical characteristics and outcomes were similar between IP&LV-LGE patients and the rest of LGE+ cases.

Conclusions

In a large cohort of DCM patients, IP-LGE was associated with similar outcome when compared with LGE– patients and with significant lower risk of ventricular arrhythmias and sudden death when compared with LGE+ cases. Patients with IP&LV-LGE had clinical characteristics and outcomes similar to the rest of LGE+ cases.

Keywords

cardiac magnetic resonance • non-ischaemic dilated cardiomyopathy • ventricular arrhythmias • sudden death • late gadolinium enhancement

* Corresponding author. Tel: +34 9 3260 7686; Fax: +34 9 3260 7619. E-mail: adimarco@bellvitgehospital.cat

© The Author(s) 2022. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com.

The ICD therapies were evaluated by two electrophysiologists/device specialists or by one specialized cardiac physiologist and one electrophysiologist/device specialist; in case of disagreement, a third electrophysiologist/device specialist was consulted in order to establish if the ICD therapy was appropriate or inappropriate.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using STATA RELEASE 12 software (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Continuous variables are presented as mean values and standard deviations or medians and interquartile range, and categorical variables as numbers and percentages. Comparisons between groups were undertaken using the *t*-test or Wilcoxon rank-sum test for continuous variables and χ^2 or Fisher's exact test for categorical variables.

Survival curves were obtained with the Kaplan–Meier method and their comparison was performed with the Mantel–Haenszel (log-rank) test.

Differences were considered statistically significant at the two-sided $P \leq 0.05$ level.

Results

Baseline characteristics

After exclusion of four patients lost to follow-up, 1165 patients with complete follow-up were included in the study. The baseline characteristics of the population are summarized in *Table 1*. The majority of patients (63%) were scanned at 1.5T. LGE localized only at RV insertion points [IP-LGE, *Figure 1*] was present in 72 patients (6%) while LGE in the LV with at least one pattern other than RV insertion points

(LGE+ patients) was present in 535 patients (42%). Patients with IP-LGE had clinical features closer to LGE- patients than to LGE+ patients, especially in terms of LVEF and LV volumes. Indeed, IP-LGE patients had lower iLVEDV (119 vs. 129 mL/m², $P = 0.005$) and higher LVEF (40 vs. 35%, $P = 0.02$) than LGE+ patients.

Combined arrhythmic endpoint during follow-up

Overall, during a median follow-up of 36 months, 74 patients (6%) reached the primary endpoint. The first arrhythmic event was appropriate ICD therapy in 33 cases, sustained monomorphic ventricular tachycardia before any ICD implantation in 26 cases, rCA in 8 cases, and SD in 7 cases. The cumulative incidence of clinical events is detailed in [Table 2](#). None of the IP-LGE patients reached the primary outcome. The cumulative incidence of the combined arrhythmic endpoint was similar between IP-LGE and LGE- patients (0 vs. 1%, $P = 1$). In contrast, when compared with LGE+ patients, those with IP-LGE had significantly lower arrhythmic events (0 vs. 14%, $P = 0.001$); the study had a power of 99.9% to detect as significant difference between IP-LGE and LGE+ patients.

Kaplan–Meier curves for survival free from the combined arrhythmic endpoint are shown in *Figure 2* and display a similar evolution for IP-LGE and LGE– patients with a clearly worse prognosis for LGE+ ones. At log-rank analysis, patients with IP-LGE had significantly higher survival free from the primary endpoint when compared with LGE+ patients (P , 0.001) while their survival free from the primary endpoint was similar to that of LGE– patients (P = 0.31).

Other outcomes

Sixty-four patients (5%) died during follow-up. Of these, 25 (39%) suffered cardiac death, either due to end-stage HF (13 cases), SD (9 cases), or ventricular tachycardia storm (3 cases). As shown in *Table 2*, global mortality was similar in the three groups of patients evaluated. Patients with IP-LGE had numerically lower cumulative incidence of cardiac death when compared with LGE+ patients (1 vs. 4%), but this difference did not reach statistical significance.

The combined HF endpoint occurred in 42 patients (4%); the first event of the combined HF endpoint was HF hospitalization in 23 cases, heart transplant or LV assist device implant in 11 cases, and HF death in 8 cases. In addition, among the 23 patients with HF hospitalization, 5 experienced HF death afterwards. As shown in *Table 2*, the cumulative incidence of the combined HF endpoint was similar in LGE- patients and in those with IP-LGE (6 vs. 6%, $P = 0.86$). In contrast, IP-LGE patients had lower cumulative incidence of the combined HF endpoint when compared with LGE+, with borderline statistical significance (6 vs. 14%, $P = 0.06$). Kaplan-Meier curves for survival free from the combined HF endpoint are shown in *Figure 3*. IP-LGE and LGE- patients follow a similar trend, while the curve of LGE+ patients clearly separates. At log-rank analysis, IP-LGE was associated with higher survival free from the combined HF endpoint when compared with LGE- patients ($P = 0.05$).

Right ventricular insertion points and the left ventricle

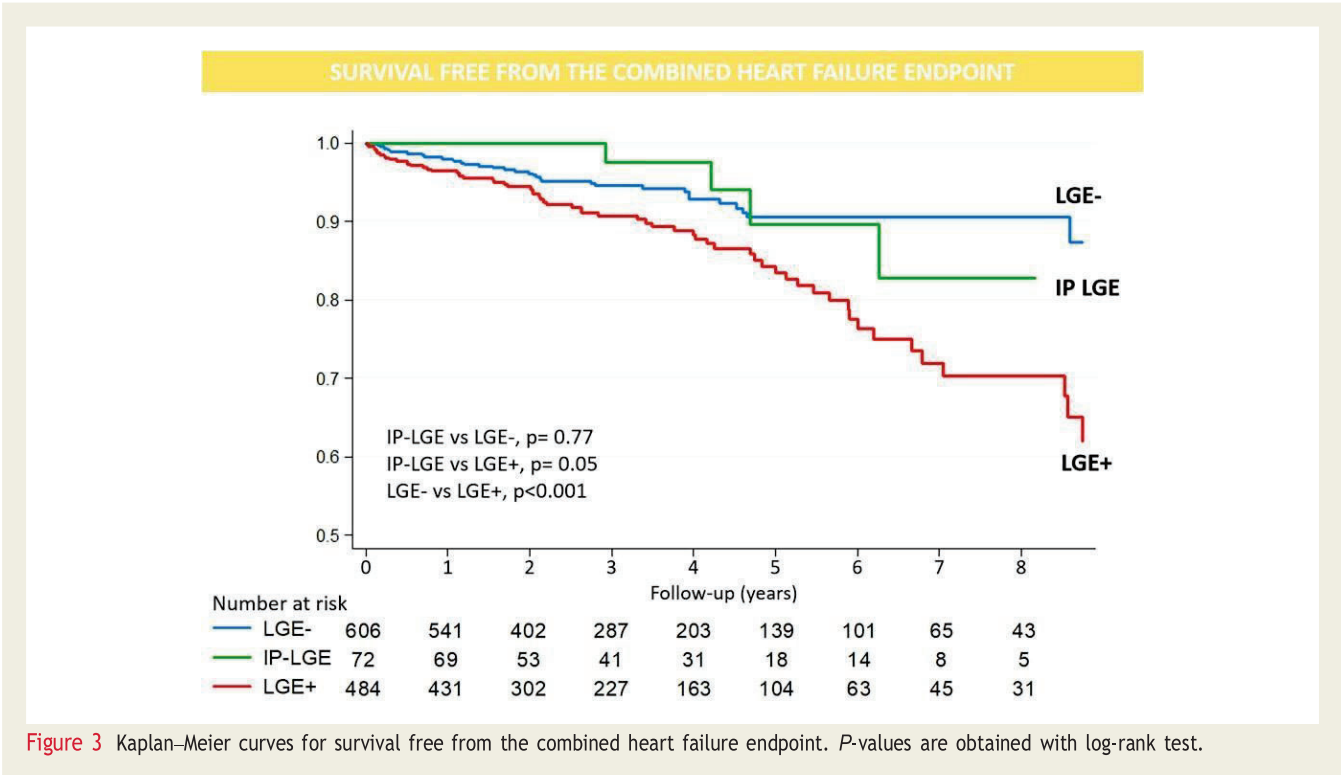
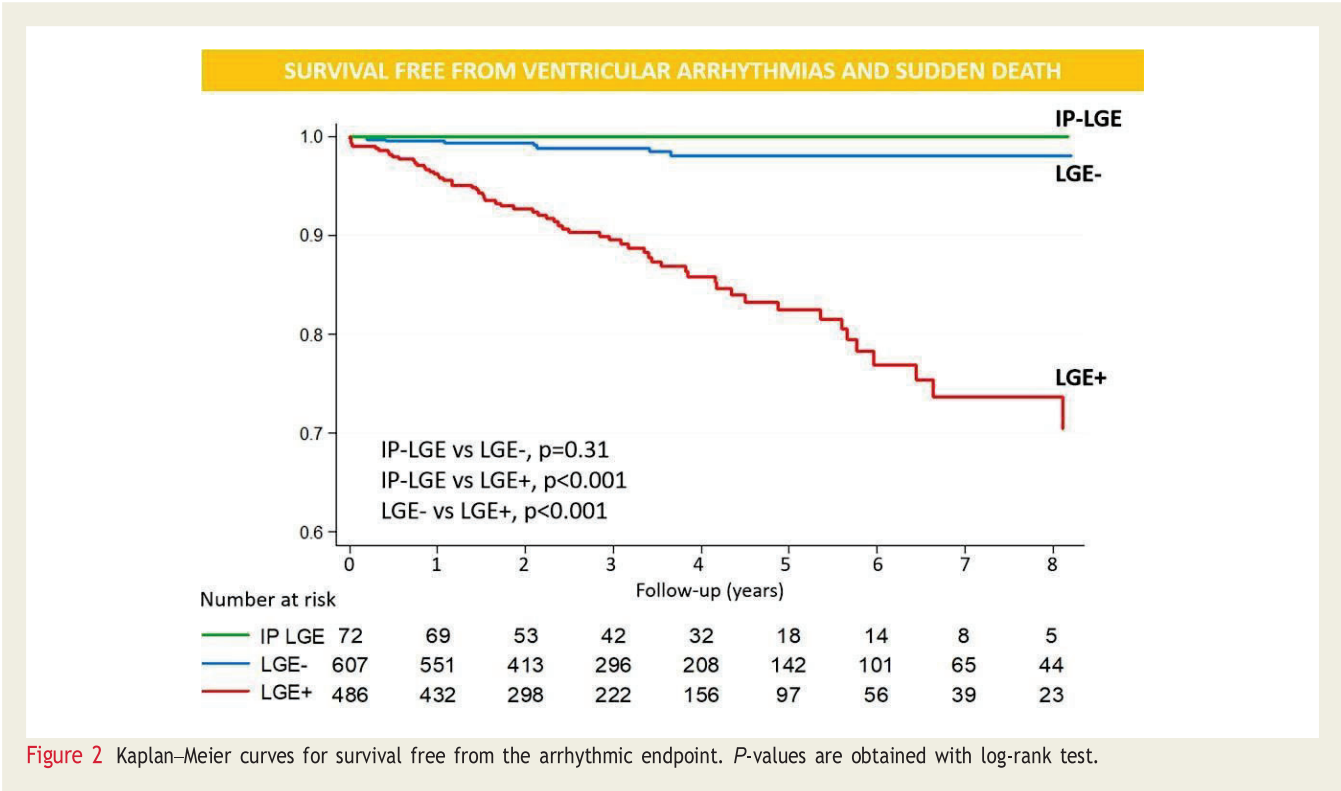
Among LGE+ patients, 91 (19%) had IP&LV-LGE. The comparison of the baseline characteristics between IP&LV-LGE and LV-LGE patients is shown in *Table 3*. There were no significant differences in any clinical variable between these two subgroups, except for hypertension which was significantly more frequent in patients with IP&LV-LGE.

As shown in *Table 4*, there was no significant difference in the cumulative incidence of any of the endpoints evaluated between IP&LV-LGE and LV-LGE.

Patients with IP&LV-LGE were then compared with patients with IP-LGE. Patients with IP&LV-LGE had significantly higher proportion of the primary endpoint (11 vs. 0%, $\chi^2 P = 0.004$, log-rank $P = 0.003$). No significant differences were found between these two groups for the rest of outcomes.

LGE at RV insertion points and RV function

Considering both IP-LGE and IP&LVE-LGE, 163 patients had LGE at the RV insertion points. To further explore the potential pathophysiology underneath LGE at RV points, we then compared parameters of RV size, function, and pressures between all patients with LGE at the RV insertion points (163 patients) and the rest of our population (1002 patients). Patients with LGE at RV insertion points had significantly lower RV ejection fraction (RVEF; 49 vs. 53%, $P = 0.03$). Although not present in the original database, RV volumes were a posteriori retrieved in 694 patients (60% of the population of the study), 94 of them with LGE at RV insertion points: patients with LGE at RV insertion points had significantly higher indexed RV end-diastolic volume (93 vs. 83 mL/m², $P = 0.01$) as well as higher indexed RV end systolic volume (48 vs. 39 mL/m², $P = 0.02$). Pulmonary



183 patients with DCM and primary prevention implantable cardioverter defibrillator, IP-LGE was not associated with defibrillator shocks or cardiac mortality.²⁰ Slightly discordant results were observed in another series of 645 patients with non-ischaemic

cardiomyopathy, where LGE at RV insertion points was associated with the risk of death and HF hospitalizations²⁰; however, in that cohort the prevalence of LGE at RV insertion points (42%) was much higher when compared with our and other populations³ and all

Table 3 Comparison of the baseline characteristics between IP&LV-LGE and LV-LGE patients

	IP&LV-LGE (N = 91)	LV-LGE (N = 395)	P-value
Gender (male)	70 (77%)	298 (75%)	0.77
Age (years)	63 (49–69)	60 (50–69)	0.73
Hypertension	49 (54%)	162 (41%)	0.03
Diabetes mellitus	16 (18%)	68 (17%)	0.93
Dislipidaemia	44 (48%)	158 (40%)	0.15
Neuromuscular disease	1 (1%)	7 (2%)	1
Alcohol excess	2 (2%)	9 (2%)	1
Previous chemotherapy	1 (1%)	14 (4%)	0.32
History of atrial fibrillation	25 (27%)	114 (29%)	0.79
NYHA class			0.63
NYHA I	32 (35%)	142 (36%)	
NYHA II	27 (30%)	138 (35%)	
NYHA III	29 (32%)	101 (26%)	
NYHA IV	3 (3%)	14 (3%)	
NYHA . II	32 (35%)	115 (29%)	0.26
QRS . 120 ms	34 (38%)	175 (44%)	0.23
CMR parameters			
LVEF (%)	35 (24–43)	35 (26–43)	0.47
iLVEDV (mL/m ²)	134 (104–164)	128 (107–158)	0.38
iLVESV (mL/m ²)	84 (61–115)	81 (60–108)	0.28
RVEF (%)	52 (35–61)	54 (44–61)	0.2
Medical treatment			
Beta-blockers	82 (90%)	325 (82%)	0.07
ACE/ARB	82 (90%)	332 (84%)	0.14
MRA	58 (64%)	221 (56%)	0.18
Loop diuretics	48 (53%)	192 (49%)	0.48
Devices			
ICD	33 (36%)	140 (35%)	0.88
ICD primary prevention	27 (30%)	120 (30%)	0.89
ICD secondary prevention	6 (7%)	20 (5%)	0.56
CRT	16 (18%)	98 (25%)	0.14
Follow-up (months)	40 (20–57)	35 (19–59)	0.45

patients with mid-wall fibrosis also had LGE at RV insertion points. By consequence, the prognostic effect of LGE at RV insertion points observed in that study could be biased by the high prevalence of mid-wall fibrosis among patients with LGE at RV insertion points: actually, at separate analysis, a significant association with outcome was present only in patients with mid-wall fibrosis but not among those with LGE at RV insertion points without LGE in the LV.¹⁵

Our results in DCM patients are also congruent with the lack of a prognostic effect of IP-LGE observed in other clinical scenarios, such as in hypertrophic cardiomyopathy¹⁹ or in highly trained endurance athletes.¹⁴

In addition, we have also demonstrated that the presence of LGE at RV insertion points does not influence in any direction the outcome of DCM patients with LGE also in the LV. In these patients,

Table 4 Cumulative incidence of any of the endpoints evaluated between IP&LV-LGE and LV-LGE

	IP&LV-LGE N = 91	LV-LGE N = 395	P-value
Combined arrhythmic endpoint	10 (11%)	56 (14%)	0.42
Global mortality	5 (5%)	29 (7%)	0.53
Cardiac death	2 (2%)	16 (4%)	0.55
Combined HF endpoint: HF hospitalization, heart transplant or LVAD implant, HF death	9 (10%)	57 (14%)	0.25

HF, heart failure; LVAD, left ventricular assist device.

other LGE characteristics have been associated with higher risk of ventricular arrhythmias or SD.^{2,21}

Our results have important clinical implications, since they support the concept that LGE at RV insertion points do not represent a high-risk feature in patients with DCM; patients with IP-LGE should be considered to have the same risk of cardiac events as LGE- cases.

This classification of the IP-LGE patients into the LGE+ group may have considerable repercussions on the management of these patients, especially in the current scenario where LGE is emerging as a prominent factor to improve the risk stratification for ventricular arrhythmias and SD in DCM.^{1,2}

The findings of this study also have relevant implications for clinical research: future studies evaluating the impact of LGE on outcomes in DCM should include IP-LGE cases in the LGE- group, to avoid diluting the effect of LGE on outcomes.

Limitations

The main limitation of our study is its observational nature, which implies that associations cannot be assumed as causality. A selection bias due to referral criteria for CMR cannot be excluded. The fact that no primary endpoint occurred in the IP-LGE subgroup prevented us to use Cox regression to estimate the association between IP-LGE and the primary endpoint. In fact, hazard ratio cannot be calculated for an independent variable with zero events. In this case, Kaplan–Meier curves and log-rank analysis were the only valid statistical tools to use. This limitation prevented us to evaluate the potential effect of confounding variables in the association between IP-LGE and outcome. No quantitative LGE measurements were obtained; however, one must recall that quantitative LGE evaluation is not a standardized technique and its prognostic value in DCM on top of LGE absence/presence and LGE distribution is uncertain.

Conclusions

Among patients with DCM, those with IP-LGE have clinical characteristics closer to LGE- cases than to LGE+ patients. The prognosis of IP-LGE patients is superimposable to that of LGE- cases. In contrast, IP-LGE is associated with significantly lower risk of ventricular arrhythmias or SD when compared with LGE+ patients. Among

7. DISCUSSIÓ

7.1 : TROBALLES PRINCIPALS DEL PROJECTE. CONTEXTUALITZACIÓ AMB LA LITERATURA PRÈVIA, IMPLICACIONS CLÍNIQUES I IMPLICACIONS PER ESTUDIS FUTURS.

Hem examinat l'associació entre el LGE i el risc arrítmic mitjançant amplis registres observacionals i retrospectius ^{164, 165}. Les principals troballes dels nostres estudis son les següents:

1. La presència de LGE és un predictor significatiu, independent, potent i consistent per les arrítmies ventriculars i per la mort sobtada en pacients amb MCD.

Hem observat que el LGE és un predictor independent d'arrítmies ventriculars i de mort sobtada. A més, el LGE és un predictor molt potent de l' "endpoint" arrítmic, assolint una HR considerable (9.7) que indica un increment del risc de gairebé 10 vegades. Aquests resultats confirmen les dades dels estudis i metaanàlisis prèvies ^{104, 111, 143, 166}. Cal destacar que, de manera pràcticament contemporània a la publicació del nostre treball, s'han publicat els resultats d' altres 3 cohorts àmplies (més de 1000 pacients a cadascuna), on els autors investigaven el valor pronòstic del LGE en la MCD ^{167, 168, 169}. En tots aquests estudis el LGE també va resultar ser un predictor independent d' arrítmies ventriculars i mort sobtada.

Un aspecte original del nostre projecte es el fet d'haver avaluat la capacitat predictiva del LGE en diferents nivells de FEVE, demostrant que el LGE es manté com un predictor significatiu de les arrítmies ventriculars i de la mort sobtada en tot l'espectre de severitat de la MCD. A més, hem observat que el LGE, com a predictor únic, és superior a la FEVE amb punt de tall del 35%; aquestes dades suggereixen que, si haguéssim de triar un únic paràmetre per seleccionar els pacients amb MCD candidats a DAI en prevenció primària, potser el LGE seria més fiable que la FEVE.

2. El LGE va resultar ser un predictor específic de l' "endpoint" arrítmic.

A la nostra cohort els resultats observats en l' associació entre LGE i arrítmies ventriculars i mort sobtada no es replicaven pel que feia a l' associació entre el LGE i els esdeveniments relacionats amb insuficiència cardíaca. En el cas de l' "endpoint" insuficiència cardíaca, el LGE era un predictor significatiu en l'anàlisi univariada, però aquesta associació es perdia en l' anàlisi multivariada, en la qual la FEVE, la classe funcional NYHA i la fracció d'ejecció del ventricle dret eren els únics predictors independents. També pel que fa la mortalitat cardíaca global, el LGE era un predictor significatiu en l'anàlisi univariada, però perdia significació en l' anàlisi ajustada, i la FEVE i l' edat eren els únics predictors independents.

Aquestes troballes també són coherents amb els resultats d'altres estudis. Guaricci i col·laboradors ¹⁶⁸, per exemple, van observar que la presència de LGE (expressada com a variable dicotòmica si/no) tenia una associació significativa amb l'"endpoint" arrítmic, però NO amb la mortalitat total, ni tan sols en l' anàlisi univariada. Halliday et al igualment van detectar una associació significativa entre el LGE i l' "endpoint" arrítmic, però en el cas de la mortalitat total la significació del LGE es perdia en l' anàlisi multivariada ¹⁴⁶.

Pel que fa a l' "endpoint" insuficiència cardíaca, Halliday i col·laboradors tampoc van observar una associació significativa entre el LGE i els esdeveniments d'insuficiència cardíaca, ni tan sols en l' anàlisi univariada ¹⁴². En altres cohorts ¹⁰⁴ i també en una metaanàlisi ¹⁷⁰, però, sí que es va observar una associació significativa entre el LGE i un "endpoint" d' insuficiència cardíaca que incloïa també les hospitalitzacions per descompensacions d'insuficiència cardíaca; tot i així, en aquests treballs el LGE va ser un predictor més potent de l' "endpoint" arrítmic en comparació amb l' "endpoint" d'insuficiència cardíaca.

El LGE, doncs, sembla tenir una certa especificitat pel que fa a les arrítmies ventriculars i la mort sobtada, essent capaç de discriminar millor els pacients que tenen un risc clarament més alt de patir esdeveniments arrítmics, que no pas de discriminar el

risc de patir esdeveniments relacionats amb la insuficiència cardíaca. Aquest és un aspecte clau a l' hora de millorar el benefici de l'implant del DAI en prevenció primària.

3. L'absència de LGE té un elevat valor predictiu negatiu.

Els pacients sense LGE, sobretot si tenen FEVE > 20%, tenen un risc arrítmic despreciable que fa molt poc probable que es puguin beneficiar d'un DAI en prevenció primària. Es possible que la inclusió d'aquest subgrup de pacients amb molt baix risc arrítmic hagi estat un factor determinant del resultat negatiu dels assaigs clínics de DAI en prevenció primària. Els pacients sense LGE i FEVE $\leq$ 35% tenen indicació de DAI en prevenció primària segons les guies internacionals de practica clínica ^{34, 81}. Les nostres dades indiquen que, potser, aquesta indicació s'hauria de revisar, sobretot pel subgrup de pacients sense LGE i amb FEVE 21%-35%; seria important realitzar un assaig clínic randomitzat per demostrar la no inferioritat del tractament mèdic respecte al DAI en pacients amb disfunció ventricular esquerra severa però sense LGE.

4. El poder predictiu del LGE va ser màxim en els pacients amb FEVE superior al 35%, essent en aquests casos l'únic predictor independent d'arrítmies ventriculars.

Són resultats similars a l'únic estudi publicat a data d'avui sobre l'associació entre el LGE i les arrítmies ventriculars o la mort sobtada en pacients amb MCD i disfunció ventricular esquerra lleugera o moderada ¹⁴², en el que també van observar que el LGE era un predictor independent de l' "endpoint" arrítmic combinat, curiosament amb un HR ajustat de 9,3, molt alt i bastant proper al HR ajustat d' 11,8 observat a la nostra cohort. Es important destacar que la presència de LGE identifica un subgrup de pacients amb risc arrítmic almenys intermedi, tot i tenir una disfunció ventricular només lleugera o moderada. De fet, en el nostre estudi, els pacients amb MCD, presència de LGE i FE superior al 35% tingueren significativament més risc de patir arrítmies ventriculars que no pas aquells sense LGE i FE entre 21% i 35%.

Aquestes troballes entren clarament en contradicció amb les indicacions tradicionals de DAI en prevenció primària, segons les quals el DAI es recomanaria a uns

pacients amb risc arítmic baix (no LGE i FEVE 21%-35%) i, per contra, no s'hauria de considerar en pacients de risc intermig (presència de LGE i FEVE > 35%).

5. Hi ha uns patrons específics de LGE que confereixen un elevat risc d'arítmies ventriculars i mort sobtada.

Aquests patrons més proarrítmics en el nostre estudi foren:

-l'associació entre el LGE "midwall" septal i el LGE de la paret lliure.

-la presència de LGE subepicàrdic o transmural.

Aquesta observació també coincideix amb la d'un article previ ¹⁴⁸, en el que, en el seu model predictiu, la coexistència de LGE septal i de paret lliure, així com la presència de LGE subepicàrdic, s'associaven a més risc arrítmic.

En canvi, en els pacients amb LGE, l'extensió de la fibrosi (mesurada de manera semi-quantitativa com a número de segments miocàrdics amb LGE) no va resultar ser un predictor significatiu d'arítmies ventriculars i de mort sobtada. Aquesta troballa és compatible amb els resultats d'altres estudis que no van observar una relació lineal entre la quantificació del LGE i l'"endpoint" arrítmic ^{148, 169}.

6. La captació del LGE únicament als punts d'inserció interventriculars no és un predictor d'arítmies ventriculars o de mort sobtada.

En el estudi sobre l'impacte pronòstic en la MCD de la presència de LGE als punts d'inserció interventriculars vam observar que:

-Els pacients amb fibrosi només als punts d'inserció tenen unes característiques basals i un pronòstic similar al dels pacients sense LGE; en concret, el seu risc d'arítmies ventriculars i de mort sobtada sembla ser molt baix, semblant al risc dels pacients sense LGE i significativament més baix que el dels pacients amb LGE (Figura 13).

-Entre els pacients amb MCD i LGE al ventricle esquerre, la presència afegida de LGE als punts d'inserció no identifica un subgrup de pacients amb diferents característiques o pronòstic.

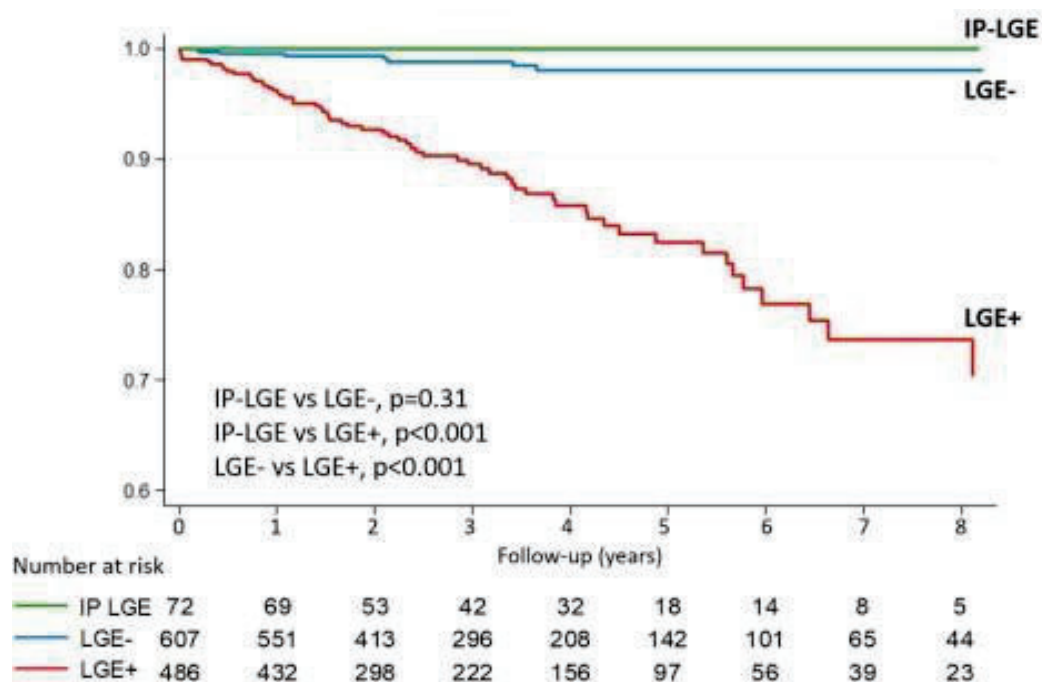


Figura 13. Adaptat de Claver et al ¹⁶⁵. Corbes de supervivència lliure d'arrítmies ventriculars i de mort sobtada en pacients amb MCD, classificats segons tinguin fibrosi als punts d'inserció interventriculars (IP-LGE), absència de fibrosi (LGE -), o fibrosi en altres localitzacions fora dels punts d'inserció (LGE +). Noti's que tant el grup IP-LGE com el grup LGE - tenen bon pronòstic.

Els pacients amb MCD i fibrosi als punts d'inserció tenien el ventricle dret més dilatats i amb menor FE, suggerint que aquesta fibrosi probablement està més en relació a una sobrecàrrega del ventricle dret, com ja s'ha demostrat en pacients amb hipertensió pulmonar ^{171, 172, 173} i en esportistes que practicaven exercici d'alta intensitat ¹⁷⁴. D'altra banda, si extrapolem l'anàlisi histopatològica de la fibrosi als punts d'inserció en subjectes amb hipertensió pulmonar a la MCD podem intuir que, al tractar-se de fibrosi plexiforme i no pas de cicatriu densa, no hi hauria tanta propensió a generar arrítmies ventriculars per reentrada, i, com a conseqüència, el risc arrítmic de la fibrosi als punts d'inserció seria baix. De fet, el risc és semblant al dels pacients sense gens de LGE al miocardi. Aquesta dada és similar a un estudi previ de característiques paregudes al nostre, tot i que més reduït (360 pacients) ¹⁵⁰. En un altre estudi encara més petit (183 pacients) amb MCD als que se'ls implantava un DAI en prevenció primària, la presència de fibrosi als punts d'inserció no s'associà ni a descàrregues del DAI ni a mortalitat ¹⁷⁵.

Comentaris apart mereix l'estudi de Mikami et al en 645 pacients amb MCD ¹⁷⁶, en el que la fibrosi als punts d'inserció fou sorprenentment elevada (era present en el 42% de pacients, mentre que en la nostra cohort ho era només en el 14%), i si que s'associà al risc de mort o d'hospitalitzacions per insuficiència cardíaca. Tanmateix, si hom analitza els resultats, cal remarcar que tots els pacients amb fibrosi septal "midwall" tenien també fibrosi als punts d'inserció. Com a conseqüència, l'impacte pronòstic de la fibrosi als punts d'inserció podria estar esbiaixat, ja que se sap que el patró "midwall" confereix mal pronòstic. D'altra banda, quan els autors van analitzar per separat els pacients amb fibrosi als punts d'inserció amb o sense fibrosi septal, van veure que la fibrosi septal "midwall" efectivament si que conferia un pronòstic advers, però no així la fibrosi limitada als punts d'inserció.

També disposem d'un estudi més recent ¹⁷⁷ que inclou 600 pacients amb MCD i arriba a la conclusió de que la presència de LGE als punts d'inserció si que s'associa a un pronòstic més advers, tant pel que a la insuficiència cardíaca com a les arrítmies ventriculars. En aquest estudi hi havia una incidència més alta que la nostra de presència de LGE als punts d'inserció (19.9% dels pacients), però no es descriu si aquest LGE es localitzava exclusivament als punts d'inserció o si també es contaven els que tenien LGE en altres localitzacions més enllà dels punts d'inserció. Si hi hagués coexistència de patrons, el pronòstic advers podria veure's condicionat, en la línia de l'estudi de Mikami ¹⁷⁶. Si, per contra, es tractés de LGE localitzat exclusivament als punts d'inserció, la incidència seria bastant elevada en comparació als estudis previs com el nostre (19,9% vs 6% de pacients en el nostre estudi), fet que podria explicar-se per no haver aplicat un criteri estricte en la definició del LGE als punts d'inserció.

7. Integrant LGE i FEVE hem pogut generar un model d'estratificació del risc d'arrítmies ventriculars i de mort sobtada que ha mostrat un poder predictiu significativament més alt respecte al model basat exclusivament en la FEVE, dicotomitzada al punt de tall del 35%.

El nostre model identifica 4 grups de risc amb implicacions clíniques potencialment rellevants; a més, permet reclassificar el risc d'aproximadament un terç dels pacients en comparació amb un model basat exclusivament en la FEVE amb punt

de tall del 35% (figura 14). Per exemple, els pacients amb FE entre el 21% i el 35% sense LGE al miocardi, que segons les guies actuals serien pacients d'alt risc candidats a DAI en prevenció primària, es van reclassificar a risc baix i segons els nostres resultats és molt poc probable que es puguin beneficiar d'un DAI. Per contra, en pacients amb FE superior a 35%, que tradicionalment havien estat considerats de baix risc i, com a conseqüència, havien quedat exclosos de l'implant profilàctic del DAI, la presència de LGE amb les distribucions d'alt risc abans esmentades SI que implicaria un risc intermedi-alt d'arrítmies ventriculars i mort sobtada; aquests pacients, doncs, es podrien teòricament beneficiar de l'implant preventiu del DAI. El model que combina el LGE amb la FE té una alta capacitat predictiva, tant pel que fa a l' "endpoint" arrítmic combinat com per a un "endpoint" més restrictiu que incloïa només les morts sobtades, aturades cardíques recuperades i les descàrregues apropiades del DAI.

El model predictiu proposat en aquest projecte té els següents avantatges:

-ÉS SIMPLE, ja que es basa només en dos paràmetres que s'avaluen de manera rutinària en els estudis amb CRM: la FEVE i el LGE. El LGE, a més es valora de manera simple, dicotomitzada a presència o absència, i afegint el seu patró de distribució. Aquesta valoració dicotòmica, tenint en conte que valors extremadament petits ja confereixen significat pronòstic, és adequada i fàcil, ideal per a ser incorporada a la pràctica clínica.

-PERMET LA IDENTIFICACIÓ DE 4 SUBGRUPS AMB DIFERENT RISC de patir arrítmies ventriculars o mort sobtada (figura 14):

-BAIX RISC: Taxa d'esdeveniments anual del 0.2%. Són pacients amb absència de LGE i FE superior al 20%. Donat el baix risc arrítmic es poc probable que es puguin beneficiar de l'implant d'un DAI en prevenció primària.

-ALT RISC: Taxa d'esdeveniments anual del 7.2%. Comprèn aquells pacients amb LGE i FEVE inferior o igual al 35%. Donat el seu risc arrítmic si que es podrien beneficiar d'un DAI, encara que finalment el benefici real del DAI dependrà del balanç entre el risc de mort sobtada i el risc de mort no sobtada.

-RISC INTERMIG: Taxa d'esdeveniments anual del 2.4%. Són els pacients amb absència de LGE i FEVE inferior o igual al 20%, per una banda, i per l'altra, els pacients amb presència de LGE i FE superior al 35%. En el nostre estudi, els diferents patrons de captació del gadolini ens permeten, al seu torn, diferenciar-los en dos subgrups de risc més:

-l'intermig-baix (taxa d'events anual de l'1.6%), serien els pacients amb LGE, FE superior al 35%, i distribucions de LGE no d'alt risc.

-l'intermig-alt (taxa d'events anual del 2.8%), serien els pacients amb, o bé absència de LGE i FE inferior o igual al 20%, o bé presència de LGE, FE superior al 35%, i distribucions de LGE d'alt risc (associació de LGE septal i de paret lliure o LGE epicàrdic o transmural).

El pacients amb risc intermig hauran de ser tributaris de més estudis per perfilar millor el seu risc de patir arrítmies, per exemple mitjançant l'integració amb dades genètiques, altres dades clíniques (antecedent de síncope, inducció d'arrítmies ventriculars a l' estudi electrofisiològic) i, potser, també la determinació de l'espai extracel·lular mitjançant tècniques paramètriques de ressonància magnètica ¹⁵⁸.

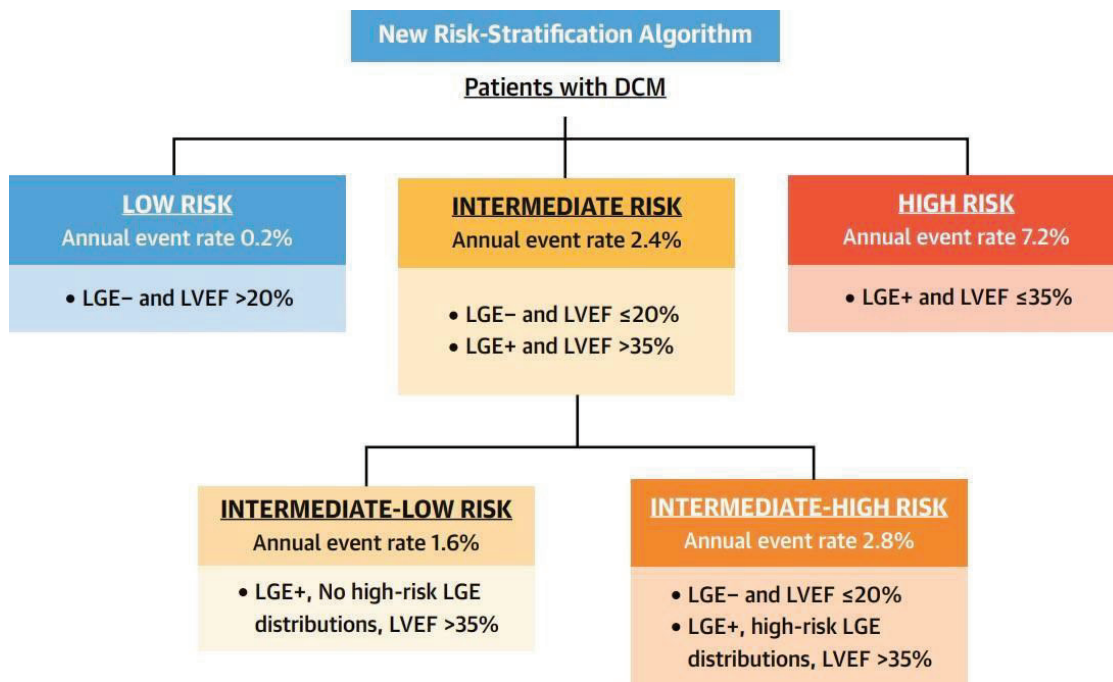


Figura 14. Adaptat de Di Marco ¹⁶⁴. Algoritme d'aplicabilitat clínica que identifica les diferents categories de risc de patir mort sobtada, amb la taxa anual d'events arrítmics especificada per cada subgrup. DCM: Miocardiopatia dilatada. LGE: Late gadolinium enhancement. LGE -: Absència de LGE. LGE +: Presència de LGE. LVEF: Fracció d'ejecció del ventricle esquerre.

En resum, l'algoritme proposat, que combina el LGE i la FEVE, podria tenir implicacions clíniques importants, ja que ens permetria definir una estratègia més eficient per seleccionar els pacients amb MCD que realment es beneficiaran de l'implant del DAI en prevenció primària. A més, el nou algoritme d'estratificació del risc podria servir com a base per futurs assaigs clínics randomitzats sobre el DAI en prevenció primària. El paper de la CRM en l'estratificació del risc arrítmic en la MCD ha quedat recollit en una revisió recent escrita per el nostre grup ¹⁷⁸.

De cara al futur, es possible que l'estratificació del risc d'arrítmies ventriculars i de mort sobtada a la MCD es pugui optimitzar incloent-hi, a més de la FEVE i del LGE, altres paràmetres clínics, genètics i d'imatge ¹⁴.

7.2: CANVIS RECENTS EN LES GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA.

La publicació d' estudis observacionals qüestionant la utilització de la FEVE com a únic paràmetre per tal d'indicar un DAI en prevenció primària en la MCD, juntament amb la creixent evidència, també en estudis observacionals, de la utilitat d'altres predictors, sobretot del LGE i de la genètica, han portat a una revisió de les indicacions del DAI en prevenció primària a les darreres guies de pràctica clínica sobre arrítmies ventriculars de la societat europea de cardiologia ⁸¹.

En pacients amb FEVE $\leq$ 35%: Per una banda, s'ha rebaixat de classe I a IIa la recomanació del DAI en prevenció primària per els pacients amb MCD, classe funcional de la NYHA II-III i FEVE $\leq$ 35% (taula 4). Això significa que s'ha passat d'una valoració indiscutible a una altra en la que es reconeixen diferents opinions i evidències al respecte. Classe I significa que hi ha evidència o acord general que l'implant del DAI en aquests casos és beneficiós, útil i efectiu, mentre que la classe IIa significa que hi ha evidències contradictòries o divergències d'opinió, tot i que en general es recomana l'implant. Aquest canvi en el grau de recomanació també recull la que havia estat la pràctica clínica habitual en aquests anys, que consistia en una limitada adherència a les indicacions de classe I per a l'implant del DAI en prevenció primària en la MCD, seguint un maneig clínic més proper a la indicació de tipus IIa ³⁵. Tot i aquest canvi, les guies continuen considerant en conjunt tots els pacients amb FEVE $\leq$ 35%, sense esmentar el fet que alguns factors de risc, com el LGE i la genètica, poden identificar pacients amb disfunció severa del ventricle esquerre però molt baix risc arrítmic, que és improbable que puguin beneficiar-se d'un DAI.

	2015	2022
IMPLANT DEL DAI EN LA MCD, PREVENCIÓ PRIMÀRIA, FE ≤ 35%.		
Cal considerar-lo en pacients amb FE ≤ 35% i classe funcional NYHA II-III, després d'almenys 3 mesos de teràpia mèdica òptima	I (B)	Ila
IMPLANT DEL DAI EN LA MCD, PREVENCIÓ PRIMÀRIA, FE 35-50%.		
Guies del 2015 ²⁸ : En MCD i mutació LMNA i factors de risc clínics: TVNS al Holter, FE 35-45%, sexe masculí.	Ila (B)	
Guies del 2022 ⁸¹ : En MCD i FE entre 35 i 50%, en presència de dos o més dels següents factors de risc: -Síncope. -Presència de LGE a la CRM, -TVMS induïble en l'estudi electrofisiològic. -Mutacions patogèniques als gens LMNA, PLN, FLNC o RBM20.		Ila (C)

Taula 4. Canvis en les recomanacions per l'implant del DAI en la MCD, en prevenció primària, en funció de la fracció d'ejecció, segons les guies de pràctica clínica de la ESC del 2015 ²⁸ i del 2022 ⁸¹.

En pacients amb FEVE > 35 %: Pel que fa a la MCD amb FE no excessivament deprimides, per sobre del 35%, si el 2015 es recomanava l'implant del DAI en prevenció primària només en pacients d'alt risc amb variants patogèniques com la LMNA ²⁸, en les guies del 2022 ⁸¹, per primera vegada, s'ha estès l'indicació de DAI en prevenció primària també per als pacients que, independentment de la seva FEVE, tinguin altres factors de risc arrítmic com ara el síncope, la presència de LGE a la CMR, la induïbilitat de TVMS, o variants patogèniques als gens LMNA, PLN, FLNC o RBM20 (figura 15). Aquesta realment és una petita revolució pel que fa les indicacions del DAI, tant perquè es reconeix l'àmplia evidència d'estudis observacionals per justificar noves indicacions del DAI, com perquè, per primera vegada, es realitzen unes recomanacions generalitzades que no tenen en compte la FEVE.

Ens complau destacar que el primer article d'aquest projecte de tesi ¹⁶⁴ és mencionat per les guies com un dels principals treballs que donen suport a la inclusió del LGE com un dels factors de risc que justificarien l'implant del DAI en pacients amb FEVE > 35%.

Evidentment aquestes recomanacions són molt pragmàtiques i s'ha de tenir en compte que el pes específic de cadascun dels factors de risc mencionat pot no ser el mateix, ni tampoc es coneix el risc derivat de les diferents combinacions de factors. Per exemple, així com l'evidència sobre el LGE és molt sòlida (molts estudis, nombre alt de pacients i resultats concordants), l'evidència sobre el valor afegit de la genètica respecte del LGE és menys clara (en la majoria d'estudis els pacients amb variants genètiques d'alt risc també tenen LGE, per tant quedaria per aclarir quin és el principal factor de risc en aquests casos). L'evidència del valor afegit del síncope és encara menys forta. De fet, pel que fa al síncope, crida l'atenció que els estudis citats a les guies ⁸¹ per justificar les seves recomanacions són estudis antics (publicats entre 1999 i 2014), amb molt pocs pacients (en total 70) i conclusions no congruents.

Tot i així, les noves guies són un primer pas per sortir del paradigma “**només FEVE ≤ 35%**”, que havia imperat durant les primeres dècades del segle XXI.

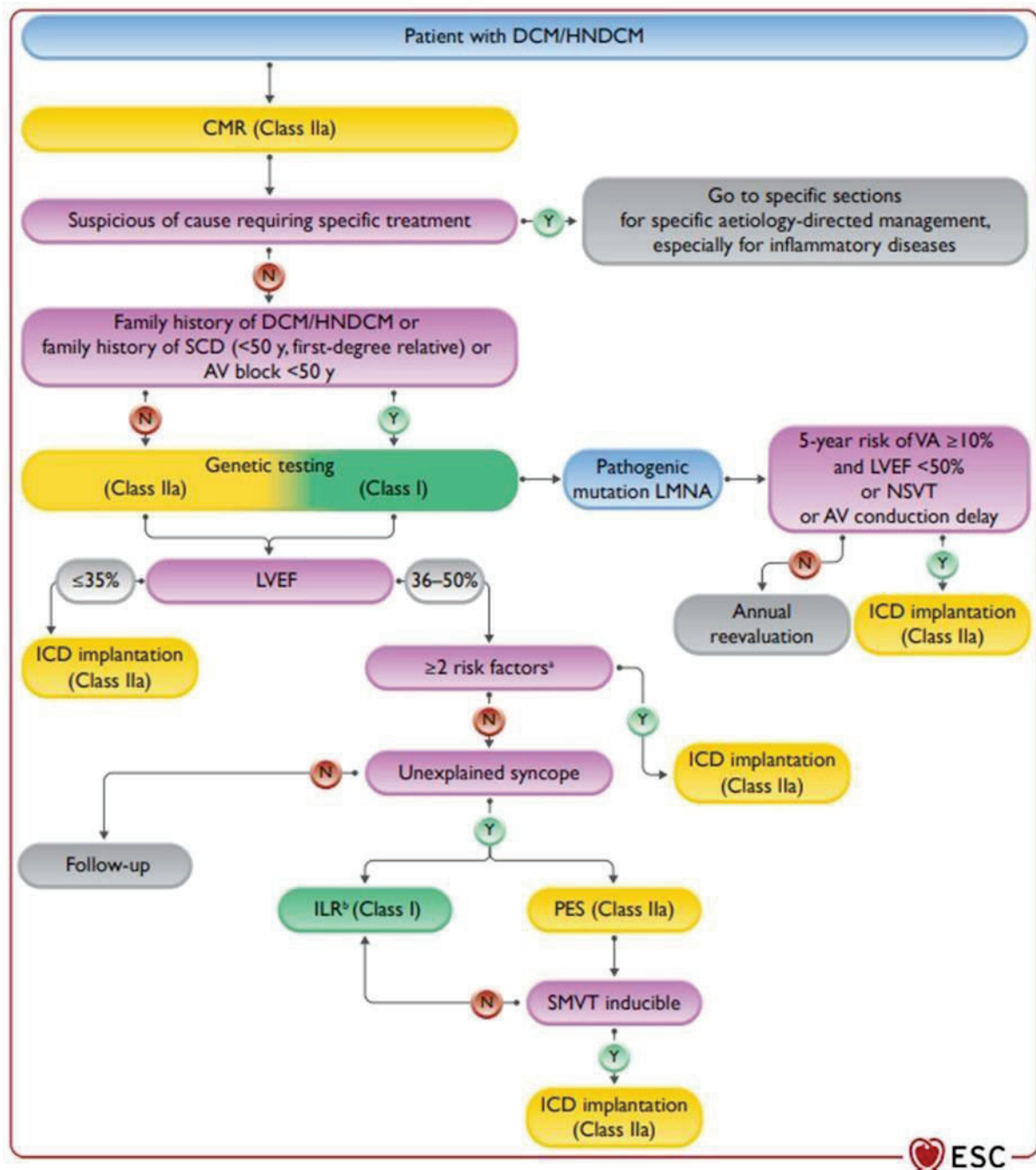


Figura 15. Adaptat de Zeppenfeld et al⁸¹. Algoritme de la ESC per l'estratificació del risc i la prevenció primària de la mort sobtada en pacients amb MCD. Observi's que en els pacients amb FE 36-50% la presència de dos o més factors de risc (síncopes, presència de LGE a la CRM, TVMS induïble en l'estudi electrofisiològic, o mutacions patològiques als gens LMNA, PLN, FLNC o RBM20) suggereixen l'implant del desfibril·lador.

7.3: LIMITACIONS DELS NOSTRES ESTUDIS

La principal limitació d'ambdós treballs es que són estudis observacionals, i per tant l'associació no equival a causalitat. Tenim pocs pacients amb estudi genètic, amb lo qual no hem pogut avaluar la interacció entre LGE i genètica de cara a la predicció del risc arrítmic. No hem realitzat una avaluació quantitativa del LGE. Tot i així, cal recordar les limitacions tècniques abans esmentades sobre la quantificació del LGE i cal també recordar el seu dubtós paper pronòstic en la MCD en els estudis disponibles fins ara. L'associació entre FEVE i l' "endpoint" primari, i encara més la associació entre FEVE $\leq$ 35% i l' "endpoint" primari, podrien estar sobrevalorades degut a que una rellevant proporció dels esdeveniments de l' "endpoint" primari són teràpies apropiades del DAI: els DAI evidentment es van implantar majoritàriament en pacients amb disfunció severa.

7.4: PERSPECTIVES FUTURES

Creiem que els estudis futurs que vulguin enfocar-se als temes de la predicció de la mort sobtada i d' indicació de DAI en la MCD haurien de tindre els següents requisits:

- 1) Estudiar específicament pacients amb MCD, sense barrejar-los amb els pacients amb miocardiopatia isquèmica o altres miocardiopaties, ja que el risc d'arrítmies i els predictors de risc poden ser diferents en diferents miocardiopaties.
- 2) Diferenciar l' "endpoint" mort sobtada/arrítmies ventriculars d' altres "endpoints" relacionats amb la insuficiència cardíaca o amb la mortalitat no sobtada, per tal d' identificar pacients amb risc arrítmic ALT i risc de mort no sobtada BAIX, que serien els que potencialment es podrien beneficiar més del DAI.
- 3) No utilitzar "endpoints" arrítmics febles com per exemple les TVNS o les extrasístoles ventriculars.

De cara a millorar l'estratificació actual del risc de mort sobtada o d'arrítmies ventriculars en la MCD i poder seleccionar millor els candidats per a DAI en prevenció primària, creiem que els estudis futurs haurien de resoldre les següents qüestions:

- 1) Millorar l'estratificació del risc dels pacients amb LGE detectat a la ressonància, per intentar identificar, d'entre els pacients amb LGE, aquells que tinguin el risc arrítmic més alt.
- 2) Es necessitaran grans estudis per intentar aclarir la interacció pronòstica entre el LGE, la genètica i la presència del síncope, i possiblement generar nous algoritmes d'estratificació del risc que incloguin aquestes variables.
- 3) Caldrà avaluar el paper de la fibrosis difusa, determinada mitjançant el càlcul del T1 nadiu i sobretot del VEC, en la predicció del risc d'arrítmies ventriculars.
- 4) Donat l'elevat valor predictiu negatiu de l'absència de LGE, és improbable que els pacients sense LGE es puguin beneficiar d'un DAI, sobretot si tenen FEVE > 20%. Tot i així, per poder canviar (és a dir, retirar) la indicació de DAI en pacients amb disfunció VE severa sense LGE caldran estudis randomitzats que demostrin la no inferioritat d'un maneig conservador respecte de l'implant del DAI.
- 5) Caldrà realitzar assaigs clínics randomitzats en pacients amb LGE i possiblement incloent-hi també la genètica entre els criteris d'inclusió, per tal de demostrar si el DAI en prevenció primària redueix la mortalitat global en aquests pacients amb alt risc arrítmic.

Alguns estudis que compleixen algunes de les característiques esmentades ja estan en marxa o planificats:

-CMR-Guide Trial ¹⁷⁹ (NCT 01918215): Assaig clínic prospectiu, randomitzat. Hipòtesi: En pacients amb FE poc reduïda d'etiologia isquèmica o no isquèmica, una estratègia d'implant de DAI guiada per CRM basada en la presència de LGE és superior al maneig actual. Inclou pacients amb FEVE lleugera-moderadament reduïda i presència de LGE, randomitzats a la implantació preventiva del DAI o bé a l'implant de Holter d'events subcutani. El seguiment és de 4 anys, i tots els pacients reben la teràpia mèdica

òptima. L'endpoint primari és la mort sobtada o les arrítmies ventriculars hemodinàmicament significatives. Tindrà la limitació d'incloure pacients isquèmics i no isquèmics, amb lo qual es poc probable que s'aconsegueixin resultats significatius en els pacients amb MCD. Es preveu la finalització de l'estudi l'agost de 2025 (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01918215>).

-Un altre estudi multicèntric, prospectiu i randomitzat en fase de reclutament es el **CMR-ICD-DZHK23** (NCT 04558723). Inclou pacients amb MCD i FE per sota de 35%, i fibrosi miocàrdica detectada per CRM, que es randomitzen a implant de DAI o bé a teràpia mèdica òptima, incloent-hi les teràpies de resincronització cardíaca. L'objectiu de l'estudi és esbrinar si l'implant del DAI redueix la mortalitat total, comparat amb la teràpia mèdica òptima (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04558723>). La data estimada de finalització de l'estudi és el novembre de 2025.

8. CONCLUSIONS

- 1- En una cohort extensa de pacients amb miocardiopatia dilatada, la presència de fibrosi miocàrdica localitzada, detectada per la tècnica de la captació de tardana de gadolini en ressonància magnètica, es un predictor significatiu, potent i específic d'arrítmies ventriculars i de mort sobtada, independentment de la fracció d'ejecció.
- 2- Els pacients que combinen l'associació de gadolini septal amb gadolini a la paret lliure del ventricle esquerre, i aquells amb gadolini subepicàrdic o transmural son els que tenen el risc més alt d'arrítmies ventriculars i mort sobtada.
- 3- La integració de la captació de gadolini i de la fracció d'ejecció en un algoritme senzill permet reclassificar el risc d'arrítmies ventriculars i mort sobtada a una proporció important de pacients amb miocardiopatia dilatada , i podria ajudar a millorar la selecció dels pacients que es beneficiarien de l'implant del desfibril·lador en prevenció primària.
- 4- Els pacients amb miocardiopatia dilatada que tenen fibrosi únicament als punts d'inserció interventriculars tenen característiques clíniques més properes als pacients sense fibrosi que no pas als que la tenen al ventricle esquerre, i el seu pronòstic també és similar al dels pacients sense fibrosi, sobretot pel que fa al risc arrítmic. Comparat als pacients amb fibrosi al ventricle esquerre, els pacients amb fibrosi als punts d'inserció tenen menys risc d'arrítmies ventriculars i de mort sobtada, per tant es podria considerar un patró de captació de gadolini de baix risc arrítmic.

- 5- Atesa la sòlida evidència de l'associació entre la presència de fibrosi, detectada mitjançant la captació de gadolini, i el risc de mort sobtada i d'arrítmies ventriculars, caldrà realitzar assaigs clínics randomitzats utilitzant la captació tardana de gadolini com a criteri d' inclusió per tal d' identificar els pacients que puguin tenir benefici, en termes de supervivència global, amb l'implant del desfibril.lador en prevenció primària. Alguns d'aquests assaigs clínics ja estan en marxa.

9. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841–2.
- 2.- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016; 37(23):1850-8.
- 3.- Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(9):531–47.
- 4.- Engelstein ED, Zipes DP. Sudden cardiac death. A: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds. *The Heart, Arteries and Veins*. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 1081–112.
- 5.- Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res*. 2015;116(12):1887-906.
- 6.- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* [Internet]. 2018 [consultat el 5 de setembre 2023];138(13):272–391.

Disponible a: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000549>
- 7.- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2021 [consultat el 5 de setembre 2023];143 (8): 254-743.

Disponible a: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000950>
- 8.- Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation*. 2012;125(4): 620-37.
- 9.- Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific

Statement from the American Heart Association. Circulation [Internet]. 2016 [consultat el 5 de setembre 2023]; 134 (23):579-646.

Disponible a: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000455>

- 10.- Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med. 1994; 331(23):1564-75.
- 11.- Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E et al. DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. N Engl J Med. 2016;375(13):1221–30.
- 12.- Sammani A, Kayvanpour E, Bosman LP, Sedaghat-Hamedani F, Proctor T, Gi WT et al. Predicting sustained ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy: A meta-analysis and systematic review. ESC Heart Fail. 2020; 7(4), 1430–41.
- 13.- Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP et al. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med. 2004;350(21):2151– 58.
- 14.- Goldberger JJ, Subačius H, Patel T, Cunnane R, Kadish AH. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2014;63(18):1879-89
- 15.- Gorgels AP, Gijssbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest: the relevance of heart failure: the Maastricht Circulatory Arrest Registry. Eur Heart J. 2003;24(13):1204–9.
- 16.- De Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Wilde AA, Coronel R, Becker AE et al. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. Circulation. 1988;77(3): 589 –606.
- 17.- Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, Bogun F, Calkins CH, Delacretaz E et al. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias. Europace. 2009;11(6):771-817.
- 18.- Daoud EG. Bundle branch reentry. A: Zipes D, Jalife J, eds. Cardiac electrophysiology: from cell to bedside, ed 4. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 683–88.
- 19.- Gianni C, Burkhardt JD, Trivedi C, Mohanty S, Natale A. The role of the Purkinje network in premature ventricular complex-triggered ventricular fibrillation. J Interv Card Electrophysiol. 2018;52(3):375-33.
- 20.- Haïssaguerre M, Hocini M, Cheniti G, Duchateau J, Sacher F, Puyo S et al. Localized Structural Alterations Underlying a Subset of Unexplained Sudden Cardiac Death. Circ Arrhythm Electrophysiol [Internet]. 2018 [consultat el 2 de setembre 2023];11(7): 006120. Disponible a:

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.117.006120>

- 21.- Haissaguerre M, Vigmond E, Stuyvers B, Hocini M, Bernus O. Ventricular arrhythmias and the His-Purkinje system. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(3):155-66.
- 22.- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225–37.
- 23.- Poole JE, Olshansky B, Mark DB, Anderson J, Johnson G, Hellkamp AS et al. Long-Term Outcomes of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in the SCD-HeFT. SCD-HeFT Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(4):405-15.
- 24.- Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation*. 2002;105(12):1453–58.
- 25.- Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL et al. AMIOVIRT Investigators. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia-AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1707–12.
- 26.- Theuns DAMJ, Smith T, Hunink MGM, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverterdefibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2010;12(11):1564–70
- 27.- Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;292(23):2874–9.
- 28.- Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2015;36 (41):2793–867.
- 29.- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* [Internet]. 2013 [consultat el 2 de setembre 2023]; 128(16):240-327.

Disponible a <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0b013e31829e8776>

30.- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11): 993–1004.

31.- Rohde LE, Chatterjee NA, Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, Desai AS et al. Sacubitril/Valsartan and sudden cardiac death according to implantable cardioverter-defibrillator use and heart Failure cause: A PARADIGM-HF analysis. *JACC Heart Fail.* 2020;8(10):844-55.

32.- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008.

33.- Al-Khatib SM, Fonarow GC, Joglar JA, Inoue LYT, Mark DB, Lee KL et al. Primary prevention implantable cardioverter defibrillators in patients with nonischemic cardiomyopathy: A meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017;2(6):685-88.

34.- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2018 [consultat el 2 de setembre 2023];72(14):91-220.

Disponible a <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109717413064>

35.- Haugaa KH, Tilz R, Boveda S, Dobreanu D, Sciaraffia E, Mansourati J et al. Implantable cardioverter defibrillator use for primary prevention in ischaemic and non-ischaemic heart disease-indications in the post-DANISH trial era: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace.* 2017;19(4):660-4.

36.- Kremers MS, Hammill SC, Berul CI, Koutras C, Curtis JS, Wang Y et al. The National ICD Registry Report: version 2.1 including leads and pediatrics for years 2010 and 2011. *Heart Rhythm [Internet].* 2013 [consultat el 6 de setembre 2023];10(4):59–65.

Disponible a [https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271\(13\)00104-5/fulltext](https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271(13)00104-5/fulltext)

37.- Stevenson LW. Projecting heart failure into bankruptcy in 2012? *Am Heart J.* 2011;161(6):1007–11.

38.- Gradman A, Deedwania P, Cody R, Massie B, Packer M, Pitt B et al. Predictors of Total Mortality and Sudden Death in Mild to Moderate Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14(3):564-70.

39.- Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, Linker DT, Sullivan MD, Cleland JGF et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation.* 2007;116(4):392–8.

40.- Cleland JGF, Halliday BP, Prasad SK. Selecting patients with nonischemic dilated cardiomyopathy for ICDs: myocardial function, fibrosis, and what's attached? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(10): 1228–31.

41.- Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, John BT, Mariani R et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(6):1161-6.

42.- Gorgels APM, Gijssbers C, De Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJJ. Out-of-hospital cardiac arrest—The relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur Heart J*. 2003; 24(13):1204–9.

43.- Pellikka PA, She L, Holly TA, Lin G, Varadarajan P, Pai RG et al. Variability in ejection fraction measured by echocardiography, gated single-photon emission computed tomography, and cardiac magnetic resonance in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2018 [consultat el 6 de setembre 2023]; 1(4):181456.

Disponible a <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2698631>

44.- De Haan S, De Boer K, Commandeur J, Beek AM, van Rossum AC, Allaart CP. Assessment of left ventricular ejection fraction in patients eligible for ICD therapy: discrepancy between cardiac magnetic resonance imaging and 2D echocardiography. *Neth Heart J*. 2014; 22(10): 449-55.

45.- Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF et al. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med* 2017; 377(1): 41–51.

46.- Rohde LE, Chatterjee NA, Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, Desai AS et al. Sacubitril/Valsartan and Sudden Cardiac Death According to Implantable Cardioverter-Defibrillator Use and Heart Failure Cause: A PARADIGM-HF Analysis. *JACC Heart Fail*. 2020;8(10):844-55.

47.- de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, Centurión Inda R, Martin-Langerwerf DA, Sangio AD et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm*. 2018;15(3):395-402.

48.- Mujadzic H, Prousi GS, Napier R, Siddique S, Zaman N. The Impact of Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitors on Arrhythmias in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2022;13(9):5164-75.

49.- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016; 37(27): 2129–200.

- 50.- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T et al. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140–50.
- 51.- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539–49.
- 52.- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329–38.
- 53.- Kloosterman M, van Stipdonk AMW, Ter Horst I, Rienstra M, Van Gelder IC, Vos MA et al. Association between heart failure aetiology and magnitude of echocardiographic remodelling and outcome of cardiac resynchronization therapy. *ESC Heart Fail*. 2020;7(22):645-53.
- 54.- Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, Shah A, Vilorio E, Brown MW et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: Multicenter automatic defibrillator implantation trial: Cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;122(10), 985-92.
- 55.- Ruwald MH, Solomon SD, Foster E, Kutiyifa V, Ruwald AC, Sherazi S et al. Left ventricular ejection fraction normalization in cardiac resynchronization therapy and risk of ventricular arrhythmias and clinical outcomes: results from the multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2014;130(25):2278–86.
- 56.- Manfredi JA, Al-Khatib SM, Shaw LK, Thomas L, Fogel RI, Padanilam B et al. Association between left ventricular ejection fraction post-cardiac resynchronization treatment and subsequent implantable cardioverter defibrillator therapy for sustained ventricular tachyarrhythmias. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2013;6(2):257-64.
- 57.- Chatterjee NA, Roka A, Lubitz SA, Gold MR, Daubert C, Linde C et al. Reduced appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy after cardiac resynchronization therapy-induced left ventricular function recovery: a meta-analysis and systematic review. *Eur Heart J*. 2015;36(41):2780-9.
- 58.- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140-50.
- 59.- Yafasova A, Butt JH, Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L et al. Long-Term Follow-Up of DANISH (The Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients With Nonischemic Systolic Heart Failure on Mortality). *Circulation*. 2022;145(6):427-36.

- 60.- [No authors listed]. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7.
- 61.- Butt JH, Yafasova A, Elming MB, Dixen U, Nielsen JC, Haarbo J et al. NT-proBNP and ICD in Nonischemic Systolic Heart Failure: Extended Follow-Up of the DANISH Trial. *JACC Heart Fail*. 2022;10(3):161-71.
- 62.- Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, Linker DT, Sullivan MD, Cleland JG et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation*. 2007;116(4):392-8.
- 63.- Hombach V, Torzewski J, Kraus JM, Kunze M, Zimmermann O, Kestler HA et al. Electrocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging parameters as predictors of a worse outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2009;30(16):2011-8.
- 64.- Stolfo D, Ceschia N, Zecchin M, De Luca A, Gobbo M, Barbati G et al. Arrhythmic Risk Stratification in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2018;121(12):1601-9.
- 65.- Das MK, Maskoun W, Shen C, Michael MA, Suradi H, Desai M et al. Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*; 2010;7(1):74-80.
- 66.- Pei J, Li N, Gao Y, Wang Z, Li X, Zhang Y, et al. The J wave and fragmented QRS complexes in inferior leads associated with sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Europace*. 2012;14(8):1180-7.
- 67.- Cheema A, Khalid A, Wimmer A, Bartone C, Chow T, Spertus JA et al. Fragmented QRS and mortality risk in patients with left ventricular dysfunction. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2010;3(4):339- 44.
- 68.- De Ferrari GM, Sanzo A. T-wave alternans in risk stratification of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: can it help to better select candidates for ICD implantation? *Heart Rhythm*. 2009;6(3 Suppl):S29-35.
- 69.- Gold MR, Ip JH, Costantini O, Poole JE, McNulty S, Mark DB et al. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: primary results from the T-wave alternans sudden cardiac death in heart failure trial substudy. *Circulation*. 2008;118(20):2022-8.
- 70.- Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Merlo M, Pivetta A, Vitrella G, et al. Are nonsustained ventricular tachycardias predictive of major arrhythmias in patients with dilated cardiomyopathy on optimal medical treatment? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31(3):290-9.
- 71.- Yokoshiki H, Shimizu A, Mitsuhashi T, Furushima H, Sekiguchi Y, Manaka T et al. Prognostic significance of nonsustained ventricular tachycardia in patients receiving

cardiac resynchronization therapy for primary prevention: Analysis of the Japan cardiac device treatment registry database. *J Arrhythmia* 2018;34(2):139–47.

72.- Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Luck K, Maisch B. Programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk prediction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(3):739–45.

73.- Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, Archontakis S, Dilaveris P, Vouliotis A et al. Prognostic value of programmed ventricular stimulation for sudden death in selected high risk patients with structural heart disease and preserved systolic function. *Int J Cardiol* 2014;176(3):1449–51.

74.- Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Autret ML, Fauchier JP. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(4):1009–14.

75.- Grimm W, Christ M, Bach J, Müller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation*. 2003;108(23):2883–91.

76.- Scott PA, Barry J, Roberts PR, Morgan JM. Brain natriuretic peptide for the prediction of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(10):958-66.

77.- Levine YC, Rosenberg MA, Mittleman M, Samuel M, Methachittiphan N, Link M et al. B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias. *Heart Rhythm*. 2014;11(7):1109-16.

78.- Ahmad T, Fiuzat M, Neely B, Neely ML, Pencina MJ, Kraus WE et al. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014;2(3):260–68.

79.- Cheng T, Wang XF, Hou YT, Zhang L. Correlation between atrial fibrillation, serum amyloid protein A and other inflammatory cytokines. *Mol Med Rep*. 2012;6(3):581–4.

80.- Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Snider J, Cohn JN. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2014;7(3):418-26.

81.- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126.

82.- Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Ben Gal T, Lund LH et al. Heart failure in cardiomyopathies: A position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5): 553–76.

83.- Bondue A, Arbustini E, Bianco A, Ciccarelli M, Dawson D, De Rosa M et al. Complex roads from genotype to phenotype in dilated cardiomyopathy: Scientific update from

the working group of myocardial function of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res.* 2018;114(10):1287–303.

84.- Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet* 2017; 390(10092):400–14.

85.- Asselbergs FW, Sammani A, Elliott P, Gimeno JR, Tavazzi L, Tendera M et al. Differences between familial and sporadic dilated cardiomyopathy: ESC EORP Cardiomyopathy & Myocarditis registry. *ESC Heart Fail.* 2021;8(1):95–105.

86.- Taylor MRG, Fain PR, Sinagra G, Robinson ML, Robertson AD, Carniel E et al. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(5):771–80.

87.- van Tintelen JP, Hofstra RM, Katerberg H, Rossenbacker T, Wiesfeld AC, du Marchie Sarvaas GJ et al. High yield of LMNA mutations in patients with dilated cardiomyopathy and/or conduction disease referred to cardiogenetics outpatient clinics. *Am. Heart J.* 2007;154(6):1130–39.

88.- Van Rijsingen, I.A.W.; Arbustini, E.; Elliott, P.M.; Mogensen, J.; Hermans-Van Ast, J.F.; Van Der Kooi, A.J.; Van Tintelen, J.P.; Van Den Berg, M.P.; Pilotto, A.; Pasotti, M.; et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in Lamin A/C mutation carriers: A European cohort study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012, 59, 493–500.

89.- van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooi AJ, van Tintelen JP, Bonne G, Yaou RB et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: Do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med.* 2005;83(1):79–83.

90.- Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature.* 2002;415(6868):198–205.

91.- Haghighi K, Kolokathis F, Pater L, Lynch RA, Asahi M, Gramolini AO et al. Human phospholamban null results in lethal dilated cardiomyopathy revealing a critical difference between mouse and human. *J Clin Investig.* 2003;111(6):869–76.

92.- van der Zwaag PA, van Rijsingen IA, Asimaki A, Jongbloed JD, van Veldhuisen DJ, Wiesfeld AC et al. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(11): 1199–207.

93.- Medeiros A, Biagi DG, Sobreira TJP, De Oliveira PSL, Negrão CE, Mansur A et al. Mutations in the human phospholamban gene in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2011;162(6):1088-95.

94.- van den Hoogenhof MMG, Beqqali A, Amin AS, van der Made I, Aufiero S, Khan MAF et al. RBM20 mutations induce an arrhythmogenic dilated cardiomyopathy related to disturbed calcium handling. *Circulation.* 2018;138(13):1330–42.

95.- Hey TM, Rasmussen TB, Madsen T, Aagaard MM, Harbo M, Mølgaard H et al. Pathogenic RBM20-Variants Are Associated With a Severe Disease Expression in Male Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2019 [consultat el 6 de setembre 2023];12(3): 005700.

Disponible

a

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005700>

96.- Parikh VN, Caleshu C, Reuter C, Lazzeroni LC, Ingles J, Garcia J et al. Regional Variation in RBM20 Causes a Highly Penetrant Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2019 [consultat el 8 de setembre 2023];12(3):005371.

Disponible

a

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005371>.

97.- Augusto JB, Eiros R, Nakou E, Moura-Ferreira S, Treibel TA, Captur G et al. Dilated cardiomyopathy and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: a comprehensive genotype-imaging phenotype study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(3):326–36.

98.- López-Ayala JM, Gómez-Milanés I, Muñoz JJ, Ruiz-Espejo F, Ortiz M, González-Carrillo J et al. Desmoplakin truncations and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: characterizing a phenotype. *Europace*. 2014;16(12):1838–46.

99.- Gigli M, Merlo M, Graw SL, Barbati G, Rowland TJ, Slavov DB et al. Genetic risk of arrhythmic phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(11):1480–90.

100.- Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J*. 2000;21(16):1387–96.

101.- Champ-Rigot L, Gay P, Seita F, Benouda L, Morello R, Pellissier A et al. Clinical outcomes after primary prevention defibrillator implantation are better predicted when the left ventricular ejection fraction is assessed by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):48.

102.- Xie, M.; Xie, M.; Tian, F.; Zhang, L.; Yang, Y.; Wang, J.; Lv, Q.; Li, Y. Abstract 10671: Biventricular Myocardial Strain Correlates With Myocardial Fibrosis in Patients With End-stage Dilated Cardiomyopathy: A Study Using Three-dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Circulation*. 2019; 140(1): A10671.

103.- Tröbs SO, Prochaska JH, Schwuchow-Thonke S, Schulz A, Müller F, Heidorn MW et al. Association of Global Longitudinal Strain with Clinical Status and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *JAMA Cardiol*. 2021;6 (4): 448-56.

- 104.- Nikoo MH, Naeemi R, Moaref A, Attar A. Global longitudinal strain for prediction of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2956–61.
 - 105.- Iacoviello M, Puzzovivo A, Guida P, Forleo C, Monitillo F, Catanzaro R et al. Independent role of left ventricular global longitudinal strain in predicting prognosis of chronic heart failure patients. *Echocardiography.* 2013; 30(7):803–11.
 - 106.- Haugaa KH, Goebel B, Dahlslett T, Meyer K, Jung C, Lauten A et al. Risk assessment of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy by strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012; 25 (6): 667-73.
 - 107.- Goldberger JJ, Hendel RC. Decision Making for Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation: Is There a Role for Neurohumoral Imaging? *Circ. Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2015[consultat el 8 de setembre 2023];8(12):00475.
- Disponible a <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.115.004275>
- 108.- Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA et al. Myocardial Iodine-123 Meta-Iodobenzylguanidine Imaging and Cardiac Events in Heart Failure. Results of the Prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(20):2212–21.
 - 109.- De Vincentis G, Frantellizzi V, Fedele F, Farcomeni A, Scarparo P, Salvi N et al. Role of cardiac 123I-mIBG imaging in predicting arrhythmic events in stable chronic heart failure patients with an ICD. *J Nucl Cardiol.* 2019;26(4):1188–196.
 - 110.- Wesbey GE, Higgins CB, McNamara MT, Engelstad BL, Lipton MJ, Sievers R et al. Effect of gadolinium-DTPA on the magnetic relaxation times of normal and infarcted myocardium. *Radiology.* 1984; 153(1):165-9.
 - 111.- Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA et al. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail.* 2017; 5(1):28–38.
 - 112.- Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M et al. Cardiovascular Magnetic Resonance, Fibrosis, and Prognosis in Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(10):1977–85.
 - 113.- Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, Kitagawa K, Schmidt A, Dalal D et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(25):2414–21.
 - 114.- Yokokawa M, Tada H, Koyama K, Ino T, Hiramatsu S, Kaseno K et al. The characteristics and distribution of the scar tissue predict ventricular tachycardia in patients with advanced heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(3):314–22.
 - 115.- Kono AK, Ishii K, Kumagai H, Taniguchi Y, Kajiya T, Sugimura K. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging: is it associated with a higher

incidence of nonsustained ventricular tachycardia in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy? *Jpn J Radiol.* 2010;28(5): 355–61.

116.- Looi JL, Edwards C, Armstrong GP, Scott A, Patel H, Hart H et al. Characteristics and prognostic importance of myocardial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy assessed by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Clin Med Insights Cardiol.* 2010;4:129–34.

117.- Iles L, Pfluger H, Lefkovits L, Butler MJ, Kistler PM, Kaye DM et al. Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(7):821–8.

118.- Fernández-Armenta J, Berruezo A, Mont L, Sitges M, Andreu D, Silva E et al. Use of myocardial scar characterization to predict ventricular arrhythmia in cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2012;14(11):1578–86.

119.- Klem I, Weinsaft JW, Bahnson TD, Hegland D, Kim HW, Hayes B et al. Assessment of myocardial scarring improves risk stratification in patients evaluated for cardiac defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(5):408–20.

120.- Leyva F, Taylor RJ, Foley PW, Umar F, Mulligan LJ, Patel K et al. Left ventricular midwall fibrosis as a predictor of mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(17):1659–67.

121.- Masci PG, Barison A, Aquaro GD, Pingitore A, Mariotti R, Balbarini A et al. Myocardial delayed enhancement in paucisymptomatic nonischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2012;157(1):43–7.

122.- Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA.* 2013;309(9):896–908.

123.- Müller KA, Müller I, Kramer U, Kandolf R, Gawaz M, Bauer A et al. Prognostic value of contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in patients with newly diagnosed non-ischemic cardiomyopathy: cohort study. *PLoS One [Internet].* 2013 [consultat el 8 de setembre 2023];8(2):57077.

Disponible

a

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0057077>

124.- Neilan TG, Coelho-Filho OR, Danik SB, Shah RV, Dodson JA, Verdini DJ et al. CMR quantification of myocardial scar provides additive prognostic information in nonischemic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(9):944–54.

125.- Sramko M, Kubánek M, Tintera J, Kautznerová D, Weichet J, Malušková J et al. Utility of combination of cardiac magnetic resonance imaging and high-sensitivity

cardiac troponin T assay in diagnosis of inflammatory cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2013;111(2):258–64.

126.- Yoshida A, Takano H, Asai K, Yasutake M, Amano Y, Kumita S et al. Comparison of perfusion-metabolism mismatch in 99mTc-MIBI and 123I-BMIPP scintigraphy with cardiac magnetic resonance in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2013;19(7):445–53.

127.- Almeshmadi F, Joncas SX, Nevis I, Zahrani M, Bokhari M, Stirrat J et al. Prevalence of myocardial fibrosis patterns in patients with systolic dysfunction: prognostic significance for the prediction of sudden cardiac arrest or appropriate implantable cardiac defibrillator therapy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(4): 593–600.

128.- Hasselberg NE, Edvardsen T, Petri H, Berge KE, Leren TP, Bundgaard H et al. Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in lamin A/C mutation positive subjects. *Europace.* 2014;16(4):563–71.

129.- Machii M, Satoh H, Shiraki K, Saotome M, Urushida T, Katoh H et al. Distribution of late gadolinium enhancement in end-stage hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy: differential diagnosis and prediction of cardiac outcome. *Magn Reson Imaging.* 2014;32(2): 118–24.

130.- Masci PG, Doulaptsis C, Bertella E, Del Torto A, Symons R, Pontone G et al. Incremental prognostic value of myocardial fibrosis in patients with non-ischemic cardiomyopathy without congestive heart failure. *Circ Heart Fail.* 2014;7(3):448–56.

131.- Mordt I, Jhund PS, Gardner RS, Payne J, Carrick D, Berry C et al. LGE and NT-proBNP identify low risk of death or arrhythmic events in patients with primary prevention ICDs. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(6):561–9.

132.- Nabeta T, Inomata T, Iida Y, Ikeda Y, Iwamoto M, Ishii S et al. Baseline cardiac magnetic resonance imaging versus baseline endomyocardial biopsy for the prediction of left ventricular reverse remodeling and prognosis in response to therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels.* 2014;29(6): 784–92.

133.- Perazzolo Marra M, De Lazzari M, Zorzi A, Migliore F, Zilio F, Calore C et al. Impact of the presence and amount of myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance on arrhythmic outcome and sudden cardiac death in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2014;11(5): 856–63.

134.- Rodríguez-Capitán J, García-Pinilla JM, Ruiz-Zamora I, Rueda-Calle E, Morcillo-Hidalgo L, Jurado-Canca C et al. Long-term prognostic value of late gadolinium enhancement in a cohort of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2014;177(1):17–9.

135.- Yamada T, Hirashiki A, Okumura T, Adachi S, Shimazu S, Shimizu S et al. Prognostic impact of combined late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance and peak oxygen consumption in ambulatory patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2014;20(11):825–32.

- 136.- Amzulescu MS, Rousseau MF, Ahn SA, Boileau L, de Meester de Ravenstein C, Vancraeynest D et al. Prognostic impact of hypertrabeculation and noncompaction phenotype in dilated cardiomyopathy: a CMR study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015; 8(8):934–46.
- 137.- Barison A, Del Torto A, Chiappino S, Aquaro GD, Todiere G, Vergaro G et al. Prognostic significance of myocardial extracellular volume fraction in nonischaemic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015; 16(10):681–7.
- 138.- Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, Voss A, Galuschky C, Lossnitzer D 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(3):307–15.
- 139.- Chimura M, Kiuchi K, Okajima K, Shimane A, Sawada T, Onishi T et al. Distribution of ventricular fibrosis associated with life threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(11):1239-46.
- 140.- Piers SR, Everaerts K, van der Geest RJ, Hazebroek MR, Siebelink HM, Pison LA et al. Myocardial scar predicts monomorphic ventricular tachycardia but not polymorphic ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2015;12(10):2106–14.
- 141.- Tachi M, Amano Y, Inui K, Takeda M, Yamada F, Asai K et al. Relationship of postcontrast myocardial T1 value and delayed enhancement to reduced cardiac function and serious arrhythmia in dilated cardiomyopathy with left ventricular ejection fraction less than 35. *Acta Radiol*. 2016;57(4):430–6.
- 142.- Halliday BP, Gulati A, Ali A, Guha K, Newsome S, Arzanauskaite M et al. Association Between Midwall Late Gadolinium Enhancement and Sudden Cardiac Death in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Mild and Moderate Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circulation*. 2017;135(22):2106–15.
- 143.- Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM, Salerno M. Late Gadolinium Enhancement on Cardiac Magnetic Resonance Predicts Adverse Cardiovascular Outcomes in Nonischemic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):250–58.
- 144.- Disertori M, Rigoni M, Pace N, Casolo G, Masè M, Gonzini L et al. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(9):1046–55.
- 145.- Leyva F, Zegard A, Acquaye E, Gubran C, Taylor R, Foley PWX et al. Outcomes of Cardiac Resynchronization Therapy With or Without Defibrillation in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(10):1216-27.

146.- Augusto JB, Eiros R, Nakou E, Moura-Ferreira S, Treibel TA, Captur G et al. Dilated cardiomyopathy and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: a comprehensive genotype-imaging phenotype study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(3):326-36.

147.- de Frutos F, Ochoa JP, Fernández AI, Gallego-Delgado M, Navarro-Peñalver M, Casas G et al. Late gadolinium enhancement distribution patterns in non-ischemic dilated cardiomyopathy: Genotype-phenotype correlation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2023[consultat el 8 de setembre 2023];jead184. Online ahead of print.

Disponible a <https://academic.oup.com/ehjci/advance-article/doi/10.1093/ehjci/jead184/7240673>

148.- Halliday BP, Baksi AJ, Gulati A, Ali A, Newsome S, Izgi C et al. Outcome in Dilated Cardiomyopathy Related to the Extent, Location, and Pattern of Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8):1645–55.

149.- Shin DG, Lee HJ, Park J, Uhm JS, Pak HN, Lee MH et al. Pattern of late gadolinium enhancement predicts arrhythmic events in patients with non-ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2016;222:9–15.

150.- Yi JE, Park J, Lee HJ, Shin DG, Kim Y, Kim M et al. Prognostic implications of late gadolinium enhancement at the right ventricular insertion point in patients with non ischemic dilated cardiomyopathy: a multicenter retrospective cohort study. *PLoS One* [Internet]. 2018 [consultat el 9 de setembre 2023]; 13(11):208100

Disponible a <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0208100>

151.- Bradlow WM, Assomull R, Kilner PJ, Gibbs JS, Sheppard MN, Mohiaddin RH. Understanding late gadolinium enhancement in pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(4):501–3.

152.- Kuribayashi T, Roberts WC. Myocardial disarray at junction of ventricular septum and left and right ventricular free walls in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1992;70(15):1333–40.

153.- aus dem Siepen F, Buss SJ, Messroghli D, Andre F, Lossnitzer D, Seitz S et al. T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: Quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(2):210–16.

154.- Nakamori S, Dohi K, Ishida M, Goto Y, Imanaka-Yoshida K, Omori T et al. Native T1 Mapping and Extracellular Volume Mapping for the Assessment of Diffuse Myocardial Fibrosis in Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):48-59.

155.- Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Kelle S et al. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy: All-Cause Mortality and Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(1):40–50.

- 156.- Nakamori S, Bui AH, Jang J, El-Rewaidy HA, Kato S, Ngo LH et al. Increased myocardial native T1 relaxation time in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy with complex ventricular arrhythmia. *J Magn Reson Imaging*. 2018;47(3):779–86.
- 157.- Chen Z, Sohal M, Voigt T, Sammut E, Tobon-Gomez C, Child N et al. Myocardial tissue characterization by cardiac magnetic resonance imaging using T1 mapping predicts ventricular arrhythmia in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm*. 2015;12(4):792–801.
- 158.- Di Marco A, Brown PF, Bradley J, Nucifora G, Anguera I, Miller CA et al. Extracellular volume fraction improves risk-stratification for ventricular arrhythmias and sudden death in non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023;24(4):512–21.
- 159.- Obokata M, Nagata Y, Wu VC, Kado Y, Kurabayashi M, Otsuji Y et al. Direct comparison of cardiacmagnetic resonance feature tracking and 2D/3D echocardiography speckle tracking for evaluation of global left ventricular strain. *Eur Heart J Cardiovasc. Imaging*. 2016;17(5):525–32.
- 160.- Aurich M, Keller M, Greiner S, Steen H, Aus dem Siepen F, Riffel J et al. Left ventricular mechanics assessed by two-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging: Comparison of high resolution speckle tracking and feature tracking. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1370–78.
- 161.- Erley J, Genovese D, Tapaskar N, Alvi N, Rashedi N, Besser SA et al. Echocardiography and cardiovascular magnetic resonance based evaluation of myocardial strain and relationship with late gadolinium enhancement. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2019;21(1):46.
- 162.- Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):75.
- 163.- Romano S, Judd RM, Kim RJ, Kim HW, Klem I, Heitner JF 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(10):1419–29.
- 164.- Di Marco A, Brown PF, Bradley J, Nucifora G, Claver E, de Frutos F et al. Improved risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(23): 2890-905.
- 165.- Claver E, Di Marco A, Brown PF, Bradley J, Nucifora G, Ruiz-Majoral A et al. Prognostic impact of late gadolinium enhancement at the right ventricular insertion

points in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023;24(3):346-53.

166.- Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M et al. Cardiovascular Magnetic Resonance, Fibrosis, and Prognosis in Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(10):1977–985.

167.- Alba AC, Gaztañaga J, Foroutan F, Thavendiranathan P, Merlo M, Alonso-Rodriguez D et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement for the Prediction of Cardiovascular Outcomes in Dilated Cardiomyopathy: An International, Multi-Institutional Study of the MINICOR Group. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2020 [consultat el 9 de setembre 2023]; 13(4):010105.

Disponible a <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.119.010105>

168.- Guaricci AI, Masci PG, Muscogiuri G, Guglielmo M, Baggiano A, Fusini L et al. CarDiac magnETic Resonance for prophylactic Implantable-cardioVerter defibrillATor ThERapy in Non-Ischaemic dilated CardioMyopathy: an international Registry. *Europace*. 2021;23(7):1072-83.

169.- Klem I, Klein M, Khan M, Yang Eric Y, Nabi F, Ivanov A et al. The Relationship of LVEF and Myocardial Scar to Long-Term Mortality Risk and Mode of Death in Patients with Non-Ischemic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2021;143(14):1343–58.

170.- Becker MAJ, Cornel JH, van de Ven PM, van Rossum AC, Allaart CP, Germans T. The Prognostic Value of Late Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: A Review and MetaAnalysis. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2018;11(9):1274–84.

171.- McCann GP, Gan CT, Beek AM, Niessen HW, Vonk Noordegraaf A, van Rossum AC. Extent of MRI delayed enhancement of myocardial mass is related to right ventricular dysfunction in pulmonary artery hypertension. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 188(2):349–55.

172.- Freed BH, Gomberg-Maitland M, Chandra S, Mor-Avi V, Rich S, Archer SL et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance predicts clinical worsening in patients with pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):11.

173.- Kazimierczyk R, Małek ŁA, Szumowski P, Błaszczak P, Jurgilewicz D, Hładuński M, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement mass index in patients with pulmonary arterial hypertension. *Adv Med Sci*. 2021;66(1):28–34

174.- Domenech-Ximenes B, Sanz-de la Garza M, Prat-González S, Sepúlveda-Martínez A, Crispí F, Duran-Fernandez K et al. Prevalence and pattern of cardiovascular magnet resonance late gadolinium enhancement in highly trained endurance athletes. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):62.

175.- Barison A, Aimo A, Mirizzi G, Castiglione V, Ripoli A, Panchetti L, et al. The extent and location of late gadolinium enhancement predict defibrillator shock and cardiac mortality in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2020; 307:180–6.

176.- Mikami Y, Cornhill A, Dykstra S, Satriano A, Hansen R, Flewitt J et al. Right ventricular insertion site fibrosis in a dilated cardiomyopathy referral population: phenotypic associations and value for the prediction of heart failure admission or death. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2021;23(1):79.

177.- Mirelis JG, Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Espinosa MÁ, Villacorta E, Navarro M et al. Combination of late gadolinium enhancement and genotype improves prediction of prognosis in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2022 1;24(7):1183-96.

178.- Di Marco A, Claver E, Anguera I. Impact of Cardiac Magnetic Resonance to Arrhythmic Risk Stratification in Nonischemic Cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin.* 2023;15(3):379-90.

179.- Selvanayagam JB, Hartshorne T, Billot L, Grover S, Hillis GS, Jung W et al. Cardiovascular magnetic resonance-GUIDEd management of mild to moderate left ventricular systolic dysfunction (CMR GUIDE): Study protocol for a randomized controlled trial. *Ann Noninvasive Electrocardiol* [Internet]. 2017 [consultat el 15 de setembre 2023];(4):12420.

Disponible a <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/anec.12420>

