

Universitat de València

Facultad de Medicina



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

**COMBINACIÓN DE REALCE TARDIO DE GADOLINIO EN
CARDIORRESONANCIA Y ACTIVIDAD ADRENÉRGICA
CON ¹²³I-MIBG EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA EN
PACIENTES CON DISFUNCIÓN SISTÓLICA VENTRICULAR
IZQUIERDA**

M^a Pilar García González

Valencia 2019

Memoria para optar al GRADO DE DOCTOR que presenta la licenciada en Medicina
en el departamento de Medicina de la Universidad de Valencia:

Doña. María Pilar García González

Dirigida por el

Prof. D. Francisco Ridocci Soriano

D. Alfonso Valle Muñoz

D. Francisco Ridocci Soriano, profesor asociado de Medicina de la Universitat de Valencia y,

D. Alfonso Valle Muñoz,

CERTIFICAN: Que la Licenciada en Medicina Doña María Pilar García González ha realizado bajo su dirección el trabajo "**COMBINACIÓN DE REALCE TARDIO DE GADOLINIO EN CARDIORRESONANCIA Y ACTIVIDAD ADRENÉRGICA CON ¹²³I-MIBG EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN SISTÓLICA VENTRICULAR IZQUIERDA**", estando a su juicio en condiciones de optar al GRADO DE DOCTOR en Medicina.

Valencia 2019

Fdo.:

Dr. D. Francisco Ridocci

Dr. D. Alfonso Valle

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todas las personas que de un modo especial han conseguido que pueda llevar a este estudio:

A mi familia, especialmente a mi padre, por inculcarme el valor del esfuerzo y del trabajo, siendo siempre un modelo a seguir y a mi madre por su apoyo incondicional.

A mi hermano y mi prima, que siempre están y estarán.

A Jose, por apoyarme en este y otros muchos proyectos que hemos emprendido juntos, el principal: "compartir nuestra vida juntos".

Al Dr. Ridocci, creador y director del estudio, por su acertada dirección, por su dedicación y por su paciencia, sin su ayuda este proyecto no habría sido posible.

Al Dr. Valle, por ser un modelo a seguir de dedicación y entrega desde el primer instante. Gracias por la dirección del estudio y tu esfuerzo.

Al servicio de Cardiología del Hospital General Universitario de Valencia por su colaboración, sin todos los compañeros que han participado en el estudio no habría sido posible llevarlo a cabo.

A la sección de electrofisiología y arritmias, gracias a su labor y ayuda en la participación del estudio.

Al Dr. Estornell, y al servicio de RM del HGUV por su dedicación en el campo de la resonancia cardiaca.

Al servicio de Medicina Nuclear-ERESA del Hospital General Universitario de Valencia, por su disposición y colaboración con las gammagrafias con ^{123}I -metaiodobencilguanidina. Especialmente a la Dra. Puig Cozar, Raúl Sánchez y María Torán.

A todas las personas que durante esta etapa han participado de este proyecto, a las que estaban al principio, al final o a las que han estado siempre.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN. INTERÉS ACTUAL DEL TEMA

1.1 Epidemiología de la insuficiencia cardíaca	21
1.2 Papel de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo en la insuficiencia cardíaca	22
1.3 Insuficiencia cardíaca y desfibrilador automático implantable	24
1.3.1. Coste-beneficio de implante de DAI.....	28
1.4 Resonancia magnética cardíaca y realce tardío de gadolinio	29
1.4.1 Las técnicas de resonancia magnética aplicadas al estudio cardíaco. Bases.....	29
1.4.2 Resonancia cardíaca magnética y técnica de realce tardío de gadolinio en pacientes con IC.....	31
1.4.3 Papel pronóstico de la presencia de realce tardío de gadolinio en la cardiorresonancia en pacientes con miocardiopatía dilatada.....	33
1.5. Gammagrafía miocárdica con ¹²³ I-MIBG.....	39
1.5.1 Inervación cardíaca. Introducción.....	39
1.5.2 Sistema nervioso simpático en insuficiencia cardíaca. Fisiopatología.....	40
1.5.3 Gammagrafía de inervación cardíaca con ¹²³ I-MIBG. Técnica	43
1.5.4 Aplicación de la gammagrafía miocárdica con ¹²³ I-MIBG en el estudio de insuficiencia cardíaca. Predictor de morbilidad y mortalidad	46

2. HIPOTESIS DE TRABAJO

2.1 Bases.....	53
2.2. Pertinencia del estudio.....	54

2.3 Enunciado	54
3. OBJETIVOS.....	57
4. MÉTODOS	
4.1 Tipo de estudio	61
4.1.1 Selección de pacientes	61
4.1.2 Criterios de inclusión	62
4.1.3 Criterios de exclusión.....	62
4.2 Evaluación clínica y seguimiento	63
4.3 Recogida de la información.....	63
4.3.1 Descripción de las variables recogidas	63
4.3.2 Definición de las variables	69
4.3.2.1 Etiología de la IC	69
4.3.2.2 Clasificación de los pacientes según la distribución del RTG en la CRM	70
4.3.2.3 Clasificación de los pacientes según el valor de ICM tardío en la gammagrafía con ¹²³ I-MIBG	72
4.3.2.4 Clasificación de los pacientes según la distribución del RTG en la CRM y el valor de ICM en la gammagrafía con ¹²³ I-MIBG.....	72
4.4 Coronariografía.....	73
4.4.1 Adquisición de imágenes	73
4.4.2 Análisis de las imágenes	73
4.5 Resonancia nuclear magnética con realce tardío de gadolinio	74

4.5.1 Sistema	74
4.5.2 Estudio funcional	74
4.5.3 Secuencias de estudio.....	75
4.5.4 Análisis de imágenes.....	75
4.6 Gammagrafía de inervación miocárdica con ¹²³ I-metaiodobencilguanidina	
4.6.1. Preparación y técnica	77
4.6.2. Descripción de los parámetros de adquisición	78
4.6.3 Análisis e interpretación de resultados.....	78
4.7. Evaluación de implante de DAI.....	79
4.8 Seguimiento de los pacientes.....	80
4.9 Método estadístico.....	81
4.9.1 Variables de resultado	81
4.9.2 Metodología	81

5. RESULTADOS

5.1 Características generales de la muestra	85
5.1.1 Inclusión de los pacientes	85
5.1.2 Características basales de los pacientes	85
5.1.3 Características basales de la CRM de los pacientes.....	88
5.1.4 Características basales la gammagrafía con ¹²³ I-MIBG de los Pacientes.....	90
5.1.5 Implante de dispositivo	94
5.2 Eventos y seguimiento.....	95
5.2.1 Descripción de eventos	95
5.2.2 Relación entre RTG y eventos	99

5.2.3 Relación entre ICM tardío y eventos.....	106
5.2.4 Combinación de la presencia RTG y ICM tardío ≤ 1.32 y eventos	111
5.2.5 Predictores de la variable principal de resultado.....	114

6. DISCUSIÓN

6.1 Características basales de la muestra.....	120
6.2 Variables pronósticas de eventos arrítmicos y muerte cardíaca	121
6.3 Implicaciones clínicas	133

7. LIMITACIONES

137

8. CONCLUSIONES.....

141

9. FINANCIACIÓN

145

10. BIBLIOGRAFIA.....

149

11. ANEXOS.....

177

Abreviaturas

IC: insuficiencia cardíaca

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina II

FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo

MSC: muerte súbita cardíaca

MCD: miocardiopatía dilatada

DAI: desfibrilador automático implantable

NYHA: *New York Heart Association*

CRM: cardiorresonancia magnética

TV: taquicardia ventricular

HR: *hazard ratio*

RTG: realce tardío de gadolinio

ATP: terapia antitaquicardia

SNA: sistema nervioso autónomo

SNS: sistema nervioso simpático

SNP: sistema nervioso parasimpático

NA: noradrenalina

¹²³I -MIBG: ¹²³I-Metaiodobencilguanidina

ICM: índice corazón/mediastino

RDI: región de interés

BNP: péptido natriurético

TRC: terapia de resincronización cardíaca

IAM: infarto agudo de miocardio

IMC: índice de masa corporal

PAS: presión arterial sistólica

PAD: presión arterial diastólica

FEVD: fracción de eyección de ventrículo derecho

IVTDVI: volumen telediastólico de ventrículo izquierdo indexado

IVTSVI: volumen telesistólico de ventrículo izquierdo indexado

TCI: tronco común izquierdo

DA: descendente anterior

FV: fibrilación ventricular

VPR: variable principal de resultado

VSR: variable secundaria de resultado

FA: fibrilación auricular

1. INTRODUCCIÓN. INTERÉS ACTUAL DEL TEMA

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Desde el punto de vista epidemiológico, la insuficiencia cardíaca (IC) tiene elevadas prevalencia e incidencia, así como morbilidad y mortalidad. Actualmente, la IC se ha convertido en un creciente problema de salud pública. En los países desarrollados, aproximadamente un 2% de la población adulta padece IC, una prevalencia que aumenta exponencialmente con la edad, pues es inferior al 1% antes de los 50 años y posteriormente se duplica con cada década hasta superar el 8% entre los mayores de 75 años.¹ A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de la IC, la edad avanzada y la comorbilidad asociada en este grupo de pacientes dificultan una disminución significativa en la morbimortalidad.² Aunque la mortalidad ha ido disminuyendo, la IC es la tercera causa de muerte cardiovascular, tras la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares.³

Fármacos como los betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS), antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II) y antagonistas del receptor mineral corticoide han demostrado disminución de la mortalidad en paciente con IC y fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) deprimida.⁴⁻⁵ Más recientemente, los resultados del estudio PARADIGM-HF demuestran que sacubitril-valsartan es un fármaco superior a enalapril en la reducción de muerte y hospitalización por IC en este grupo de pacientes.⁶ Sin embargo, a pesar de los avances en el tratamiento farmacológico, el pronóstico de la IC es globalmente malo, tanto por la progresión de la enfermedad como por la elevada incidencia de muerte cardíaca.

Aunque el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares ha conducido a la disminución de la morbilidad y mortalidad, la muerte súbita cardíaca (MSC) debida a arritmias ventriculares es una causa común de muerte en pacientes con IC avanzada. En el registro europeo piloto de IC publicado en 2013 ya se observó que el 54.5 % de las muertes de los pacientes con IC eran de causa cardíaca, y que el 40% se debían a una MSC.⁷

1.2. PAPEL DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

La FEVI tiene un papel importante en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes con IC crónica.⁸

Los datos europeos más recientes (estudio ESC-HF *long term*) demuestran que las tasas de mortalidad por causa cardíaca son mayores en pacientes con IC con FEVI reducida que con FEVI conservada (Figura 1). Y en pacientes con IC la mayoría de las muertes son debidas a causas cardiovasculares, principalmente MSC y empeoramiento de IC.⁹⁻¹⁰

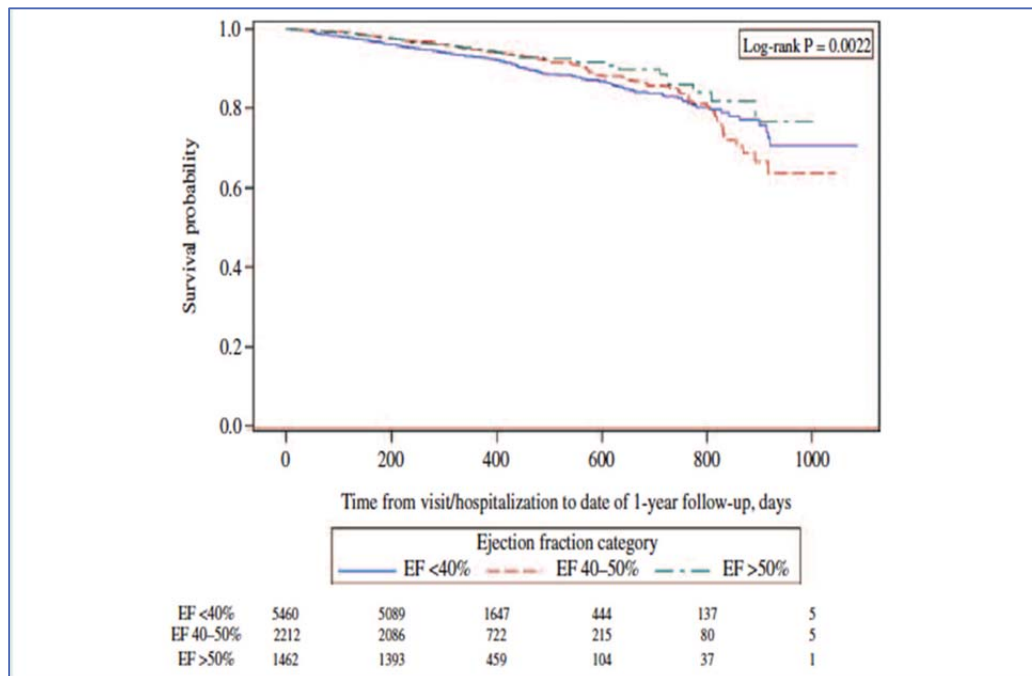


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para todas las causas de mortalidad según la FEVI de 9134 paciente con IC en un año de seguimiento (Imagen tomada de la referencia 9).

1.3. INSUFICIENCIA CARDÍACA Y DESFIBRILADOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE.

La miocardiopatía dilatada (MCD) es una cardiopatía caracterizada por una dilatación del ventrículo izquierdo y una reducción de la FEVI. Esta cardiopatía es un problema común en nuestro medio, con una incidencia documentada en Estados Unidos de 1 caso por 400 personas.¹¹ La mortalidad a los 3 años es elevada, con una incidencia que varía entre el 12-20%, secundaria a empeoramiento de IC o arritmia ventricular manifestada como MSC. La MCD cuenta con una proporción significativa de pacientes que presentan una MSC, con una incidencia anual entre 2-3%,¹²⁻¹⁵ en pacientes relativamente jóvenes y edad activa y en el 40-50% de los casos se produce se produce en un ambiente extrahospitalario.

En una serie de ensayos de prevención primaria el desfibrilador automático implantable (DAI) ha demostrado reducir el riesgo de MSC en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda tras un infarto agudo de miocardio (IAM) y en pacientes con IC y FEVI reducida.¹⁶, así como otros estudios han demostrado que el implante de DAI reduce la tasa de MSC y la mortalidad total en pacientes con cardiopatía isquémica.¹⁷⁻¹⁹ Aunque el beneficio es evidente en pacientes con cardiopatía isquémica, los beneficios no parecen estar tan claros en pacientes con IC de etiología no isquémica,^{15,20} ya que solo un estudio ha demostrado disminución de la mortalidad en ambas etiologías.¹⁴

Tabla 1. Resumen de los ensayos aleatorizados que han evaluado el beneficio del implante de DAI en la prevención de MSC en pacientes con MCD (Tabla adaptada de la referencia 22).

Estudio	n	Criterios Inclusión	Intervención	Seguimiento (Mediana. m)	Causa muerte	Muerte súbita
CAT ¹²	104	FEVI <30% NYHA II-III	DAI vs TMO	23	Acabó prematuramente	
AMIOVIRT ¹³	103	FEVI ≤35%	DAI vs amiodarona	24	Acabó prematuramente	
SCD-HeFT ¹⁴	1211	FEVI < 35% NYHA II-III	DAI vs TMO vs amiodarona	46	1,21.4%; C, 27.9% (5 a) HR. 0.73; 95% IC, 0.50-1.07; P=0.06	
DEFINITE ¹⁵	458	FEVI < 35% NYHA I-III NSTV o EV	DAI vs TMO	29	I, 12.2%; C, 17.4% HR, 0.65; 95% IC, 0.40-1.06; P=0.08	I. 1.3%; C. 6.1%. HR, 0.20; 95% CI, 0.06-0.71; p= 0.006
DANISH ²⁰	1116	LVEF <35% NYHA II- NT-proBNP >200pg/mL	DAI vs TMO	68	I, 21.6%; C, 23.4%; HR, 0.87; 95% IC, 0.68-1.12; P=0.28	I, 4.3%; C, 8.2% HR, 0.50; 95% CI, 0.31-0.82; P=0.005

FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo, NYHA: *New York Heart Association*, DAI: desfibrilador automático implantable, TMO: tratamiento médico óptimo, HR: *hazard ratio*, IC: intervalo de confianza, I: brazo de tratamiento de implante de DAI, C: brazo de tratamiento médico

Los principales estudios que han investigado los efectos del implante de DAI en pacientes con MCD sin antecedentes de MSC recuperada o taquicardia ventricular (TV) hemodinámicamente inestable se muestran en la Tabla 1.

Los estudios CAT (*Cardiomyopathy Trial*)¹² y AMIOVIRT (*Amiodarone Versus Implantable Cardioverter-Defibrillator*)¹³ terminaron prematuramente debido a la baja tasa de mortalidad y a la falta de poder estadístico.

El estudio SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*) es un estudio que evaluó los efectos del implante de DAI en prevención primaria frente a tratamiento médico óptimo en pacientes con cardiopatía isquémica crónica en clase funcional II-III de la *New York Heart Association* (NYHA) y FEVI < 35%, observando que la terapia de implante de DAI se asoció con una reducción de un 23% del riesgo de muerte (*hazard ratio* -HR- 0.77; IC 95%, 0.62-0.96; P=0.007).¹⁴

Por otro lado, el estudio DEFINITE (*Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure*) evaluó la terapia de implante de DAI en pacientes con MCD, IC y FEVI \leq 35%, episodios de TV no sostenida o extrasistolia ventricular frecuente. No se observó una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular a pesar del implante de DAI (HR 0.65; IC 95%, 0.40 - 1.1; P=0.08), sin embargo sí que se observó una reducción de MSC (HR 0.20; IC 95%, 0.06 - 9.71; P=0.006).¹⁵

Posteriormente, el estudio DANISH (estudio para evaluar la eficacia del implante de DAI en la mortalidad en pacientes con IC de etiología no isquémica) comparó el

implante de DAI frente al tratamiento médico óptimo de paciente con IC de etiología no isquémica (76% idiopática, 11% hipertensiva, 4% valvular y 9% de otras causas), FEVI < 35% y NT-proBNP >200 pg/ml. Aunque no hubo diferencias en las causas de muerte cardíaca en ambos grupos (HR 0.87; IC 95% 0.68- 1.12; P=0.28), en el grupo de implante de DAI se observó una reducción significativa de MSC (HR 0.50; IC 95% 0.31- 0.82; P=0.005).²⁰

En base a éstos y muchos más estudios, tanto las guías europeas como americanas aconsejan con un grado de recomendación clase I, el implante de DAI en paciente con IC y FEVI reducida independientes de la etiología de la disfunción.^{8,22}

Sin embargo a pesar de las indicaciones claras de las guías de práctica, la prevención de la MSC en el marco de la IC sigue siendo un gran reto para el clínico. La incertidumbre sobre la conveniencia de implantar un DAI nace de la baja probabilidad de MSC observada en las series publicadas (el 5.8% en el estudio de Pons et al.²³ y el 9.1% en el estudio MUSIC²⁴) y de la dificultad de estratificar el riesgo de MSC con cierta precisión.

Aunque el riesgo de MSC es mayor en pacientes con depresión grave de la FEVI, el riesgo de MSC en pacientes que muestran depresión leve o moderada de la FEVI no es despreciable. Los registros de paradas cardíacas extrahospitalarias han demostrado que la mayoría de los pacientes no muestran una reducción grave de la FEVI.²⁵⁻²⁶ Por lo que la sensibilidad de la FEVI para la predicción de la MSC es pobre.

La indicación de implantar un DAI en las guías actuales se extiende a los pacientes sintomáticos con FEVI < 35% siempre que hayan estado en tratamiento médico

apropiado durante 3 meses. La evidencia es más débil para los pacientes con IC de etiología no isquémica.²¹ En cualquier caso, la mayor parte de estos pacientes no recibirán choques del DAI, por lo que sigue siendo prioritario investigar métodos para seleccionar con más eficiencia a los pacientes que pueden beneficiarse de un DAI.²⁷

El riesgo de complicaciones y costes de implante de DAI también deben de tenerse en consideración. La incidencia de choques inapropiados se asocia con un aumento en la morbilidad y una reducción en la calidad de vida.²⁸

Por tanto, la identificación de sujetos de alto riesgo cardiovascular y arrítmico y la selección de la estrategia terapéutica es una cuestión muy importante, especialmente en paciente con IC y FEVI reducida.

1.3.1 Coste beneficio del implante de DAI

La FEVI es un importante factor de riesgo de MSC. La relación coste-efectividad del DAI mejora con la estratificación de riesgo, ya que permite seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de MSC. En pacientes con menor probabilidad de arritmias fatales, la relación coste-efectividad es menos favorable, al reducirse el beneficio.

Actualmente, tras la recomendación de clase I de las guías de la terapia de DAI en pacientes con depresión grave de la FEVI, la tasa de implante de DAI ha aumentado significativamente. A pesar del coste que supone el implante de un DAI mono o bicameral, sigue resultando un tratamiento coste-efectivo frente al tratamiento médico por la disminución de la mortalidad y aumento en la calidad de vida en pacientes seleccionados con FEVI reducida.²⁹

1.4. RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

1.4.1 Las técnicas de resonancia magnética aplicadas al estudio cardiaco. Bases.

La aportación en los últimos años de la cardiorresonancia magnética (CRM) al estudio de las enfermedades cardiovasculares ha sido cada vez mayor. La CRM permite una valoración no invasiva de la anatomía cardíaca, función ventricular, perfusión miocárdica y caracterización tisular, así como el estudio de la morfología y función valvular. Todo esto se debe a que es una técnica que permite un alto contraste entre tejidos blandos, obteniendo imágenes en cualquier orientación espacial y dando información morfológica, funcional, dinámica y bioquímica, con muy buena exactitud y reproducibilidad de medida, extenta de radiación y con escasas complicaciones nefrotóxicas.³⁰⁻³¹

La CRM es un fenómeno físico por el cual los núcleos de hidrógeno de las partículas son capaces de absorber energía de radiofrecuencia cuando son colocados bajo el potente campo magnético creado por los sistemas de resonancia (de 0.2 a 3 T). Cuando esta energía cesa, los núcleos de hidrógeno devuelven el exceso energético mediante una liberación de ondas de radiofrecuencia en proceso de "relajación", y esa liberación energética induce una señal eléctrica en una antena receptora. Los sistemas de resonancia magnética son capaces de crear gradientes magnéticos en las distintas direcciones del espacio por medio de pares de bobinas. La manipulación de estos gradientes magnéticos permite obtener imágenes tomográficas directas en cualquier dirección del espacio. El comportamiento de los núcleos de hidrógeno bajo el campo magnético viene modulada por las propiedades de los tejidos que contienen dichos núcleos. Por tanto, la imagen de resonancia magnética se construye a partir de la señal obtenida durante el proceso de relajación energética de los núcleos de hidrógeno.

Las secuencias de cine de precesión libre en estado estacionario constituyen el patrón de referencia para la cuantificación de los volúmenes y la función de ambos ventrículos, así como de la masa del ventrículo izquierdo.³³ Mientras que las imágenes de detección de realce tardío de gadolinio (RTG) tienen como característica única la capacidad de visualizar directamente el sustrato fisiopatológico extracelular: la cicatriz/fibrosis del miocardio. Son secuencias de eco de gradiente con adquisición de imágenes de inversión- recuperación potenciadas en T1, obtenidas entre 10-20 minutos tras la administración de gadolinio (u otro agente de contraste). Permiten identificar las diferencias existentes en la distribución regional y temporal del gadolinio entre distintos tipos de tejidos, como es el miocardio sano en comparación con el miocardio necrótico y/o tejido cicatricial, identificando el RTG. El gadolinio es un contraste extracelular que no cruza la membrana celular que se encuentra intacta. La zona del miocardio que muestra fibrosis o necrosis, presenta un volumen de distribución aumentado por un daño miocárdico agudo o crónico, secundario al daño celular y a la fibrosis extracelular. Así, el contraste permite diferenciar zonas de miocardio normal y anormal. En las áreas de miocardio anormal, éste aparece blanco, mientras que el miocardio normal aparece negro porque el gadolinio se ha lavado completamente del miocardio normal.

La CRM es una técnica que no utiliza radiación ionizante y que proporciona una información valiosa sobre el diagnóstico, etiología, estado actual y pronóstico de los pacientes con IC.³³ Se puede realizar de manera segura en la mayoría de pacientes con IC. Sin embargo, existen algunas limitaciones de la CRM en pacientes con IC como es el caso de la presencia de insuficiencia renal (muy frecuente en paciente con

IC) por lo que no debe utilizarse gadolinio en pacientes con disfunción renal grave (filtrado glomerular <30 ml/min/1.73 m²) o hemodiálisis.³⁴

1.4.2 CRM y técnica de RTG en pacientes con IC

Una de las características fisiopatológicas de la MCD es la formación de fibrosis miocárdica, secundaria al aumento de colágeno en la matriz extracelular y/o a la muerte celular, como consecuencia de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y adrenérgico que ocurre como parte del síndrome de IC, originado un aumento en la producción de colágeno por parte de los miofibroblastos. Histológicamente tenemos dos formas: cicatriz, área de fibrosis miocárdica como consecuencia de la muerte celular; y área de fibrosis intersticial, secundaria al aumento de colágeno intersticial en ausencia de muerte celular.³⁵ (Figura 2)

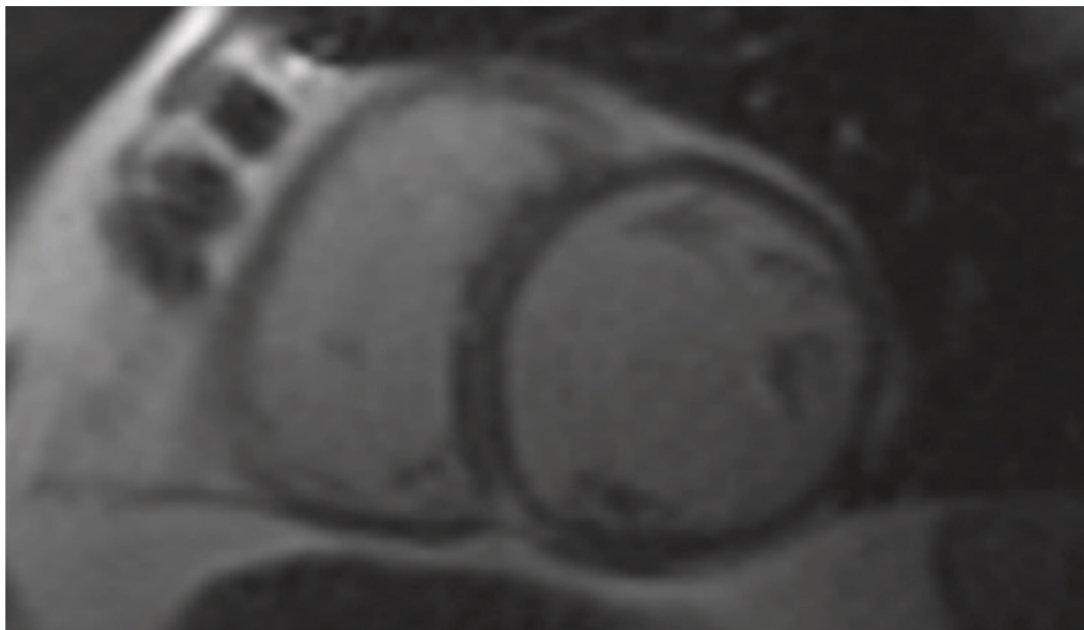
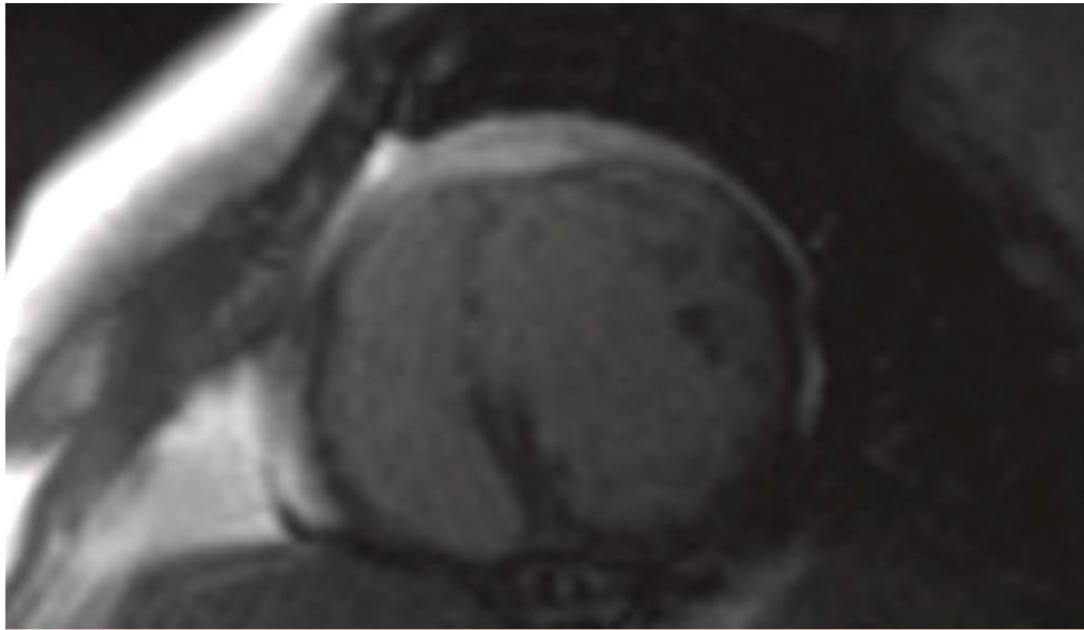


Figura 2. Superior. Estudio de detección de RTG de paciente con MCD de origen isquémico con evidencia de necrosis a nivel anterior. **Inferior.** Estudio de detección de RTG de paciente con MCD idiopático con foco de fibrosis intramiocárdica a nivel septal inferior, en la unión de ventrículo izquierdo y ventrículo derecho.

Se cree que la fibrosis constituye un sustrato para el origen de las arritmias ventriculares. En pacientes con disfunción sistólica grave, la presencia de fibrosis miocárdica detectada por la presencia de RTG intramiocárdico, constituye un mecanismo frecuentemente implicado en el desarrollo de arritmias, sobre todo en pacientes con miocardiopatía de origen isquémico.³⁶⁻³⁷

Un estudio de cartografía eléctrica en pacientes con MCD demostró que sólo aquellos pacientes con presencia de fibrosis identificada por CRM con RTG tenían antecedentes de TV sostenida o se consiguió inducir TV, observando el área de mayor inestabilidad eléctrica en la zona de fibrosis.³⁸ Estudios de mapeo eléctrico también han demostrado que la presencia de fibrosis, se asocia con electrogramas alterados, conducción lenta o bloqueada y que ésto se asocia a la presencia de TV o fibrilación ventricular (FV).³⁹⁻⁴⁰

1.4.3 Papel pronóstico de la presencia de RTG en la CRM en pacientes con MCD.

La CRM con detección de RTG ha demostrado que hasta un 30% de los pacientes con MCD de origen no isquémico presentan fibrosis.⁴¹

En esta patología, el RTG habitualmente es un patrón lineal a nivel septal. Mientras que a nivel histológico la presencia de RTG corresponde con una zona de recambio por fibrosis y fibrosis intersticial pericelular.

Es bien sabido que la FEVI es el predictor más consistente de muerte cardíaca y MSC tras un IAM. Sin embargo, actualmente sabemos que la

cuantificación del tamaño infarto por CRM añade valor pronóstico adicional a la FEVI tras un infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (HR 1.06 por cada incremento de unidad; 95% IC 1.02-1.11; P=0.01) en la predicción de eventos arrítmicos.⁴²

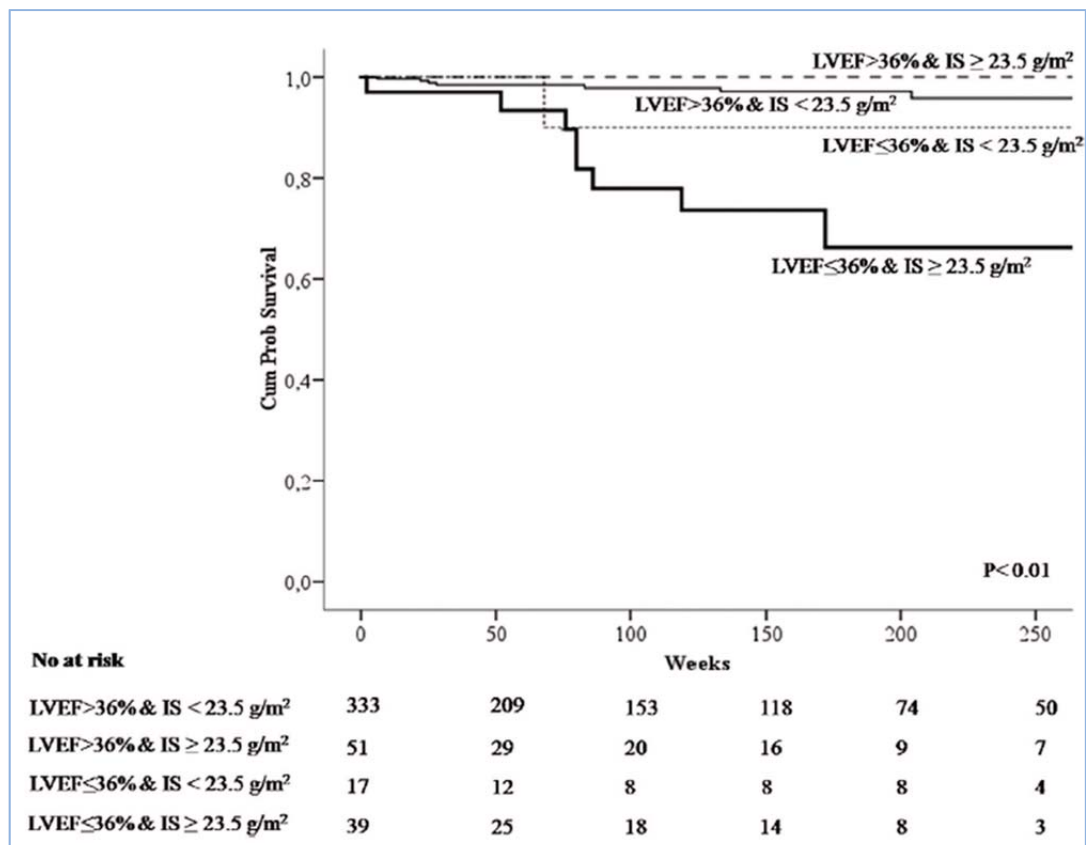


Figura 3. Curvas de supervivencia tras un IAM según la FEVI y la cuantificación del tamaño del infarto por CRM (Imagen tomada de la referencia 42).

Múltiples estudios han demostrado la asociación entre la presencia de RTG en la CRM y la presencia de MSC en paciente con MCD (Tabla 2).⁴²⁻⁵⁰

En esta línea, el estudio más numeroso fue publicado por Gulati et al.⁴¹, que incluyó 472 pacientes con MCD de origen no isquémico, de diferentes etiologías, con una media de seguimiento de 64 meses. Similar a lo descrito en otros artículos, el 30% de los pacientes de la muestra presentan RTG intramiocárdica.⁵⁰⁻⁵¹ El 29.6% de los pacientes con fibrosis intramiocárdica presentó el evento combinado, compuesto por MSC o MSC abortada (descarga de DAI apropiada, episodio de FV no fatal o episodio de TV con inestabilidad hemodinámica que requirió cardioversión eléctrica), comparado con el 7% de los pacientes sin RTG intramiocárdica (HR 5.24; IC 95% 3.15- 8.72; P<0.001). Tras ajustar por otros factores pronósticos, se observó que la presencia y extensión de la RTG fue predictor del evento combinado arrítmico (presencia de RTG, HR 4.61, IC 95% 2.75-7.74; P<0.001; aumento de 1% de RTG, HR 1.15. IC 95% 1.10-1.20; P<0.001). La inclusión de RTG en la estratificación arrítmica de los pacientes mejoró al añadir el RTG a la FEVI, permitiendo reclasificar correctamente al 29% de los pacientes. Por todo esto, los autores concluyeron que la presencia de RTG en la CRM fue un factor pronóstico independiente de la FEVI.⁴¹

Otro estudio que incluyó 162 pacientes con MCD no isquémica con una media de seguimiento de 29 meses, a los que se les realizó una CRM previa al implante de DAI para evaluar la presencia de RTG, observó una incidencia de RTG del 50%. La presencia y la extensión de la RTG fue un fuerte predictor del evento primario compuesto por muerte cardiovascular o TV tratada mediante estimulación

antitaquicardia (ATP) o descarga apropiada de DAI (presencia de RTG, HR 6.21, IC 95% 1.73-22.2; $P < 0.0004$; aumento de 1% de RTG, HR 1.16, IC 95% 1.07- 1.21; $P < 0.0001$). Los autores concluyen que la cuantificación del RTG por CRM en pacientes con MCD no isquémica con indicación de DAI puede mejorar la estratificación de riesgo arrítmico en estos pacientes.⁴⁴ 3 metaanálisis que incluyeron 1488, 1443 y 2948 pacientes con MCD no isquémica confirmaron los resultados anteriores.^{45-46. 50.}

El análisis combinado del estudio de Kurivilla et al.⁴⁵ demostró que los pacientes con RTG presentaban una incidencia significativamente mayor de MSC y MSC abortada (OR 5.32; 95% IC 3.45–8.20; $P < 0.00001$) y mayor mortalidad por todas las causas (OR 3.27; 95% IC 1.94–5.51; $P < 0.00001$). En esta misma línea, Di Marco et al.⁵⁰ demostraron que la presencia de RTG en la CRM se asoció con el evento combinado de TV, descarga apropiada de DAI y MSC (OR 4.3; 95% IC 3.3-5.8; $P < 0.001$), tanto en pacientes con FEVI $>35\%$ como con FEVI $<35\%$. Disertori et al.⁵¹ demostraron que la presencia de RTG fue predictor del evento compuesto por MSC, FV recuperada o descarga apropiada de DAI (OR 6.27; 95% IC 4.15-9.47; $P < 0.000001$).

Y aunque queda demostrado que la presencia de RTG es un factor predictor de eventos arrítmicos en pacientes con indicación de DAI, un estudio publicado recientemente, ha demostrado que también es un marcador de riesgo de MSC en pacientes sin criterios convencionales de indicación de implante de DAI. En este reciente estudio, el riesgo de MSC en pacientes con MCD con depresión leve-moderada de la FEVI resultó comparable al de todos los paciente con FEVI $<35\%$.

Por tanto el implante de DAI en este subgrupo de pacientes podría reducir la mortalidad cardíaca y aumentar la calidad de vida.⁵²

Los datos demuestran que la presencia de RTG en la CRM añadido a la FEVI puede mejorar significativamente la estratificación de riesgo de los pacientes y ayudar a mejorar la identificación de pacientes que se beneficiarían del implante de DAI, seleccionando pacientes de alto riesgo arrítmico y por tanto, disminuir los costes, y las complicaciones.

Aunque la detección de fibrosis focal parece un dato prometedor, actualmente faltan estudios aleatorizados que confirmen la relación entre la presencia de fibrosis y MSC. En esta misma línea necesitamos determinar si no solo la presencia de fibrosis se relaciona con un peor pronóstico, sino la cantidad de la misma. En este sentido más fibrosis focal se asociaría con la presencia de más eventos arrítmicos, más probabilidad de MSC y muerte cardíaca en el seguimiento. Actualmente para ello se necesitan *softwares* que puedan cuantificar de manera fiable y rápida la cantidad de RTG.

Tabla 2. Resumen de los ensayos que evalúan la presencia de fibrrosis y eventos arritmicos con MCD (Tabla adaptada de la referencia 22).

Autor	n (n. fibrrosis)	Criterios inclusión	Evento arritmico	Seguimiento (m)	
Gulati et al. ⁴¹	472 (141)	Pacientes consecutivos remitidos para CRM	MSC y MSC abortada † (excluyendo ATP)	64	Número eventos totales: 65 Ratio eventos: fibrrosis 29.6%; no fibrrosis 7.0% HR 5.24 (IC 95% 3.15-8.72; P<0.001)
Assomnul et al. ⁴³	101 (35)	Pacientes consecutivos remitidos para CRM	MSC y TV sostenida	22	Número eventos totales: 7 Ratio eventos: fibrrosis 14.3%; no fibrrosis 3.3% HR 5.2 (IC 95% 1.0-26.9; P=0.03)
Neilan et al. ⁴⁴	162 (81)	Pacientes consecutivos remitidos para CRM	MSC y MSC abortada † (excluyendo ATP)	29	Número eventos totales: 37 Ratio eventos: fibrrosis 41.9%; no fibrrosis 3.7% HR 14.0 (IC 95% 4.39-45.65; P<0.0001)
Masci et al. ⁴⁷	228 (61)	Pacientes con MCD sin IC	MSC y MSC abortada † (excluyendo ATP)	23	Número eventos totales: 8 Ratio eventos: fibrrosis 9.8%; no fibrrosis 1.2% HR 8.31 (IC 95% 1.66-41.55; P=0.01)
Perazzolo Marra et al. ⁴⁸	137 (76)	Pacientes consecutivos	MSC y MSC abortada † (excluyendo ATP)	36	Número eventos totales: 22 Ratio eventos: fibrrosis 22.3 %; no fibrrosis 8.2% HR 4.17 (IC 95% 1.56-11.2; P=0.005)
Leyva et al. ⁴⁹	97 (25)	Pacientes remitidos para resincronización cardiaca	MSC	35	Número eventos totales: 3 Ratio eventos: fibrrosis 15.0 %; no fibrrosis 0% HR 31 (IC 95% 1.5-627.8; P=0.013)

† Taquicardia ventricular sostenida, muerte cardiaca resucitada, descarga apropiada de DAI, CRM: cardioresonancia magnética, MCD: miocardiopatía dilatada, MSC: muerte súbita cardiaca. IC: insuficiencia cardiaca, ATP: terapia antitaquicardia, TV: taquicardia ventricular, HR: *hazard ratio*

1.5. GAMMAGRAFÍA MIOCÁRDICA CON ¹²³I-METAIODOBENCILGUANIDIANA

1.5.1 Inervación cardíaca. Introducción

El sistema nervioso autónomo (SNA) se encarga de mantener la compleja homeostasia del organismo en respuesta, tanto a las alteraciones del medio interno como a los estímulos externos, y está controlado por los centros reguladores situados en mesencéfalo, hipotálamo y médula espinal del sistema nervioso central. El componente eferente del SNA se divide en dos: sistema nervioso simpático (SNS) y sistema nervioso parasimpático (SNP), que tienen funciones estimuladoras e inhibitoras, respectivamente.

En ambos sistemas encontramos una primera neurona que sale del sistema nervioso central (médula espinal) y que transmite la señal a una segunda neurona, que contacta con el órgano efector (Figura 4).

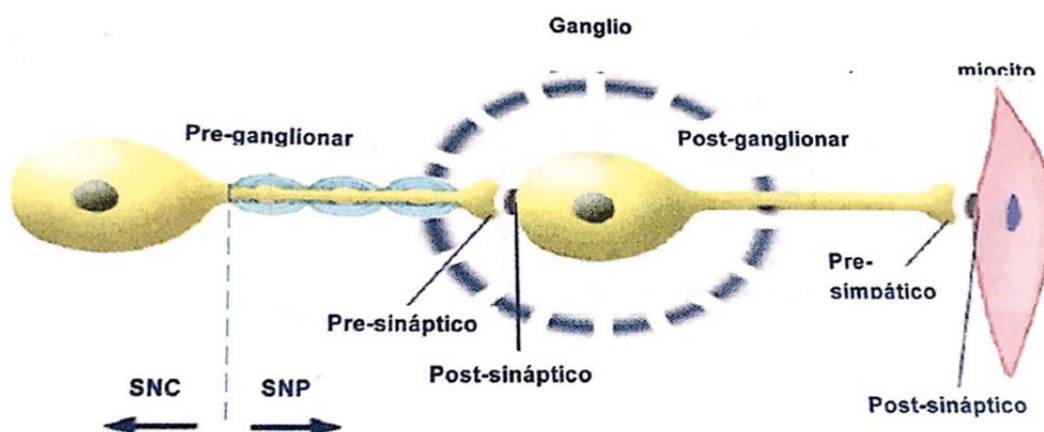


Figura 4. Esquema de la sinapsis ganglionar (imagen tomada de la referencia 53).

En el corazón, las fibras simpáticas postganglionares se originan en el ganglio estrellado, innervando el corazón a través de una densa red de fibras, que se distribuyen siguiendo las regiones vasculares coronarias desde la base hasta el ápex. Las fibras parasimpáticas, discurren por el nervio vago y modulan al nodo sinusal y al nódulo aurículoventricular. El principal neurotransmisor del SNS es la noradrenalina (NA), mientras que en el SNP es la acetilcolina.

1.5.2 Sistema nervioso simpático en insuficiencia cardíaca. Fisiopatología

La IC se caracteriza por la activación del SNS y aumento de los niveles de NA.

La respuesta aguda que se da en una situación de IC, provoca un aumento del SNS y de NA que tiene como consecuencia un aumento de frecuencia cardíaca, contractilidad miocárdica, retorno venoso y vasoconstricción arterial, ayudando de esta forma a preservar la perfusión del organismo.

Sin embargo, en la IC crónica se produce una activación mantenida del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del SNS que tiene efectos perjudiciales a largo plazo, favoreciendo un estrés hemodinámico y un aumento de los requerimientos energéticos que conllevan un remodelado patológico del ventrículo izquierdo (apoptosis de miocitos, reemplazo fibrótico, cambios en la contractilidad, dilatación ventricular o susceptibilidad a desarrollar arritmias ventriculares malignas). Por eso, la base del tratamiento de la IC, consiste en frenar la respuesta de la activación de estos sistemas y evitar el remodelado del ventrículo izquierdo.

En un paciente con IC, el aumento de NA conlleva excesiva estimulación de los receptores postsinápticos beta-adrenérgicos. Como consecuencia de esta estimulación mantenida se produce una desensibilización, un deterioro y una disminución de la síntesis de estos receptores beta-adrenérgicos (fenómeno de *down regulation*). Por otro lado, parte de la NA liberada en la sinapsis postganglionar es recaptada de manera fisiológica por la terminación nerviosa presináptica a través de un transportador de NA-ATP/sodio dependiente (mecanismo llamado *uptake-1*). Una vez la NA vuelve a estar dentro de la terminación nerviosa, o bien es metabolizada por la enzima monoamino-oxidasa o bien se almacena en vesículas intraneuronales. De esta forma, el mecanismo *uptake-1* protege al corazón regulando la concentración de NA libre en la sinapsis, evitando los efectos adversos de niveles elevados de catecolaminas (Figura 3).⁵⁴⁻⁵⁵

Sin embargo, ante una IC con un estado hiperadrenérgico prolongado, el mecanismo *uptake-1* acaba bloqueándose, alterando la recaptación de NA en un intento de compensar la *down regulation* de receptores postsinápticos y aumentando la concentración de NA en la sinapsis ganglionar (Figura 5).⁵⁶

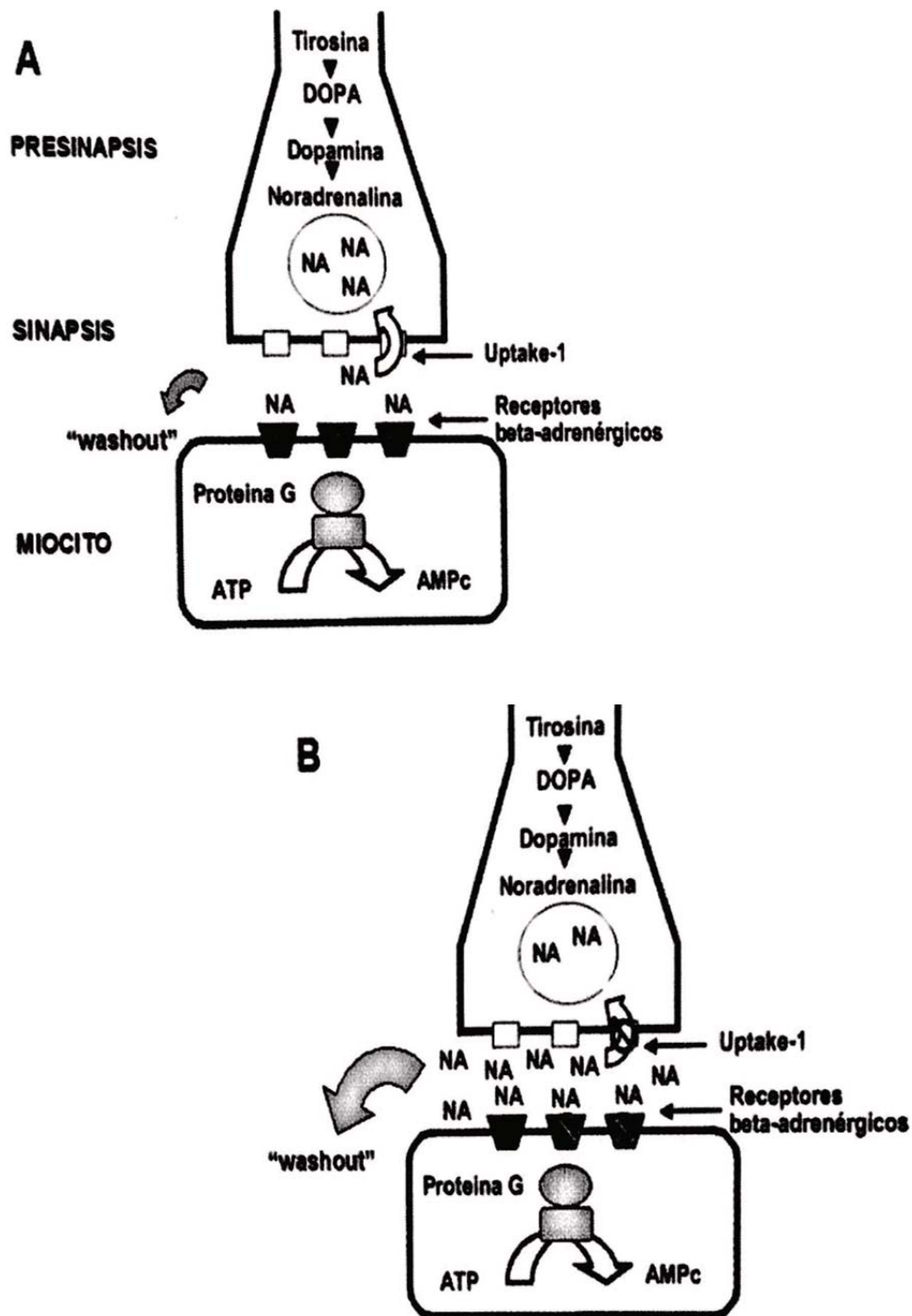


Figura 5. Esquema que muestra los mecanismos de neurotransmisión cardíaca de un corazón sano (A) y en un paciente con IC (B). El bloqueo del mecanismo de recaptación (*uptake-1*) provoca una menor concentración de NA intraneuronal, mayor concentración de NA en el espacio sináptico y una tasa de lavado (*washout*) aumentado (imagen tomada de la referencia 53).

1.5.3 Gammagrafía de inervación cardíaca con ^{123}I -MIBG. Técnica.

La técnica utilizada para la valoración de la actividad simpática cardíaca en medicina nuclear es la gammagrafía de inervación miocárdica con metaiodobencilguanidina (MIBG), marcada con ^{123}I , un isótopo emisor de radiación gamma que nos permite obtener imágenes de su distribución a través de una gammacámara convencional.

La ^{123}I -MIBG es un isótopo que utiliza el mismo mecanismo de captación y almacenamiento que la NA en las terminaciones nerviosas simpáticas (*uptake-1*), pero al contrario que ésta, no interacciona con los receptores beta-adrenérgicos postsinápticos ni se metaboliza, quedando almacenada en la terminación nerviosa presináptica, siempre que el mecanismo de recaptación *uptake-1* no esté alterado. Su captación permite obtener una imagen *in vivo* de la acumulación de radiotrazador en las fibras presinápticas postganglionares simpáticas, consiguiendo así información de la integridad anatómica y funcional de las mismas.

La técnica consiste en la inyección intravenosa de 185-375 MBq de ^{123}I -MIBG y obtención de imágenes planares en la región torácica a los 15 minutos y 4 horas post-inyección del trazador.⁵⁷ El análisis de las imágenes consiste en la obtención del índice corazón/mediastino (ICM) y de la tasa de lavado o *washout*. Para ello, se dibuja una región de interés (RDI) que englobe el corazón y otra en el mediastino, que informan respectivamente del número de cuentas a nivel miocárdico y de la captación de fondo. La figura 6 (tomada de la referencia 58) muestra como se realiza el método de cálculo del ICM y de la tasa de lavado y la Tabla 4 los valores de normalidad de ^{123}I -MIBG en pacientes con IC.

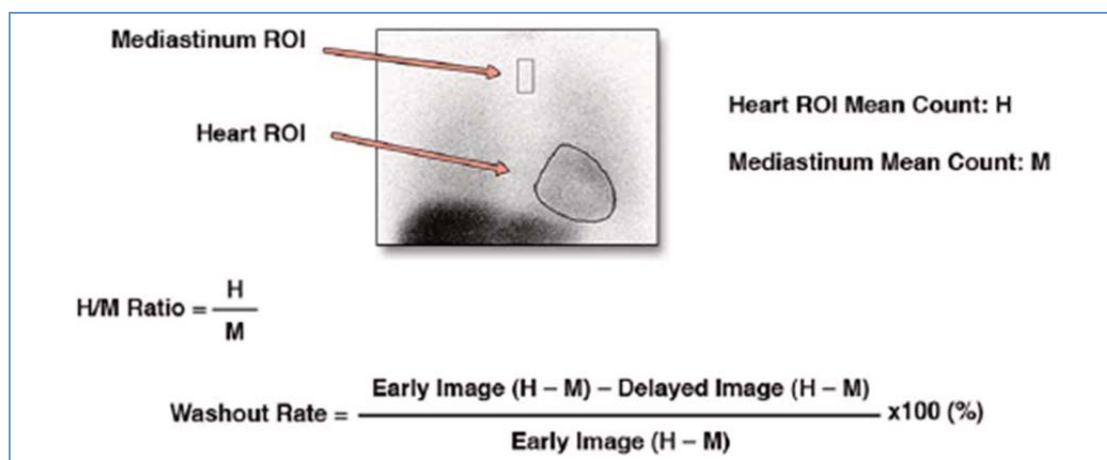


Figura 6. Método de cálculo de ICM y de la tasa de lavado (tomada de la referencia 58).

Tabla 4. Valores de normalidad del ICM en sujetos en IC.

Estudio	ICM precoz	ICM tardío	N (muestra)
JSNM I-123 MIBG ⁵⁹	2.39 ± 0.21	2.49 ± 0.25	36
Parthenakis et al. ⁶⁰	2.08 ± 0.20	2.05 ± 0.02	15
Somsen et al. ⁶¹	1.89 ± 0.14	1.93 ± 0.16	25

ICM: índice corazón mediastino

En los pacientes con IC la captación de ¹²³I-MIBG está disminuida, con ICM a las 4 horas bajo y la tasa de lavado elevado (Figura 7).

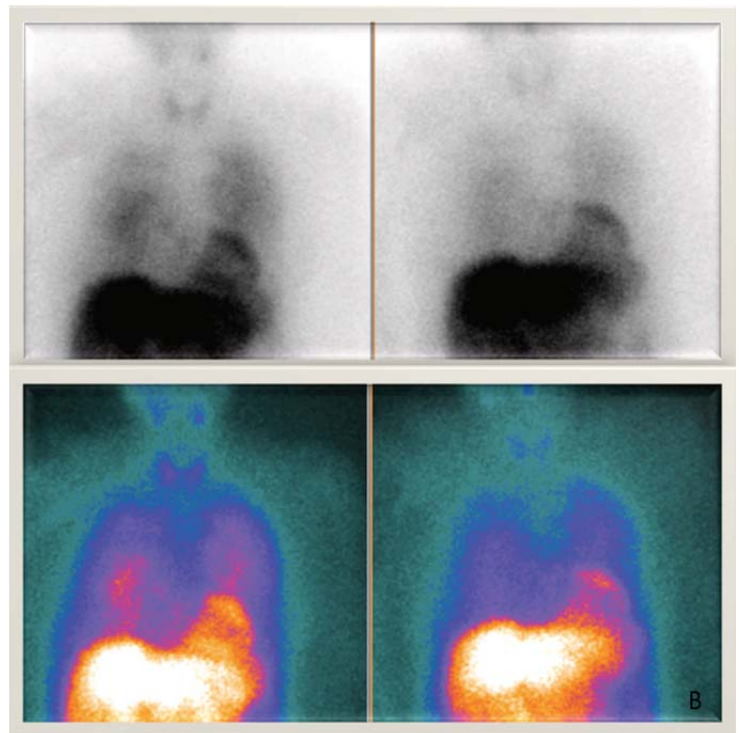
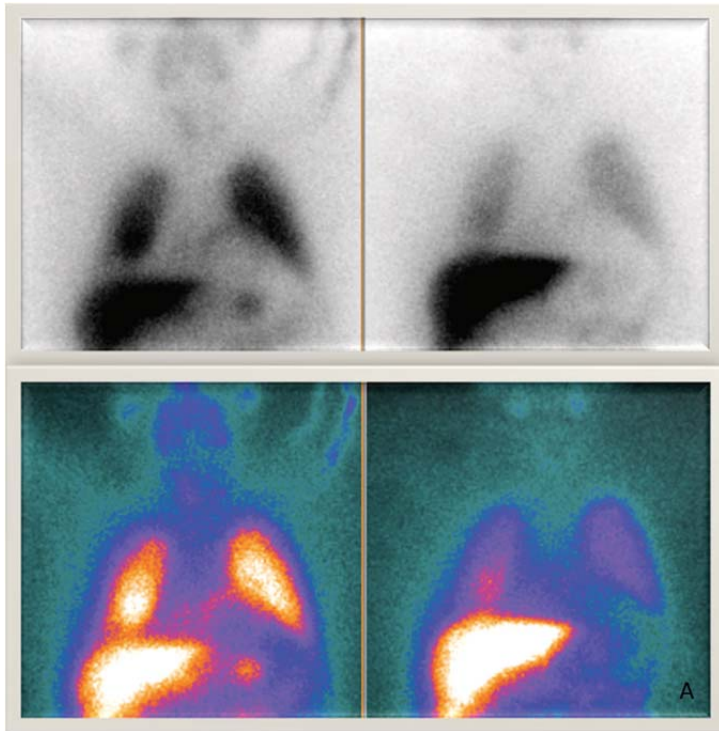


Figura 7. A. Imagen gammagráfica alterada que muestra una disminución de la captación de ^{123}I -MIBG, con un ICM tardío de 1.18. B. Imagen gammagráfica normal (ICM tardío 1.90).

1.5.4 Aplicación de la gammagrafía miocárdica con ¹²³I-MIBG en el estudio de insuficiencia cardíaca. Predictor de morbilidad y mortalidad.

En pacientes con IC, la alteración del SNS puede contribuir al desarrollo de arritmias cardíacas y a la progresión de IC.⁶² La hiperactividad del SNS se refleja en un descenso del ICM tardío y un incremento de la tasa de lavado, ambos relacionados con un incremento de arritmias mortales y aumento de la mortalidad cardíaca.⁶³

Un metaanálisis publicado en 2008 con 18 estudios que incluyeron 1755 pacientes, encontró un aumento del riesgo de muerte cardíaca y eventos cardíacos combinados asociado a un descenso del ICM tardío y aumento de la tasa de lavado.⁶⁴

Varios estudios han demostrado la capacidad del ICM tardío y de la tasa de lavado, de predecir eventos arrítmicos y MSC en paciente con IC y MCD (Tabla 3).^{62, 65-69}

Merlet et al.⁶² realizaron un estudio incluyendo, exclusivamente, paciente con MCD de origen no isquémico. En el análisis multivariado, observaron que tanto el ICM tardío como la FEVI eran predictores de MSC.

El estudio ADMIRE-HF (*ADreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure*),⁶⁶ amplio estudio prospectivo, multicéntrico, demostró que los pacientes IC, tanto de origen isquémico como no isquémico con un ICM tardío > 1.6 presentaban una tasa significativamente menor del evento combinado, compuesto por progresión de IC, TV y muerte cardíaca (HR 0.363; 95% IC 0.17-0.75; P=0.006), y, además, estos resultados eran independientes de la función ventricular, niveles de péptido natriurético (BNP), edad y función renal (Figura 8).

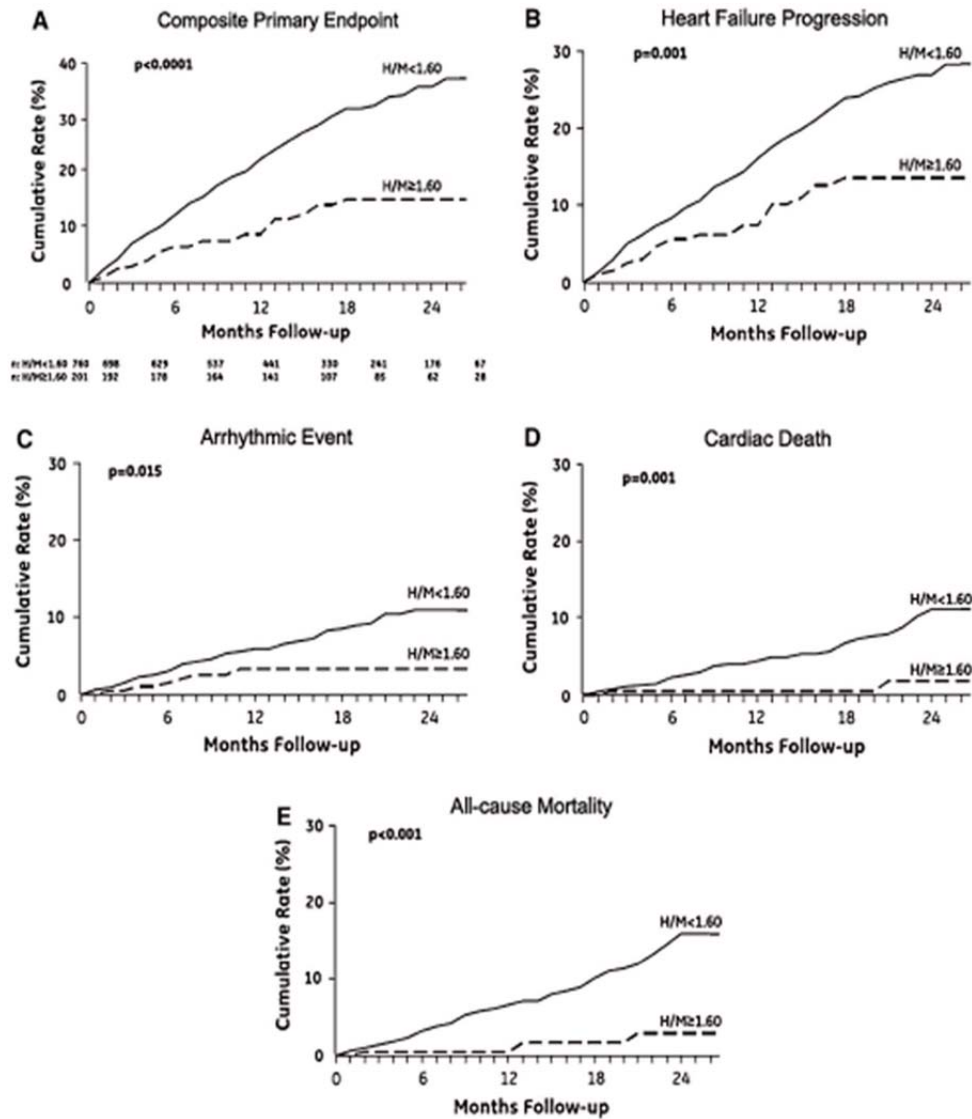


Figura 8. Curvas de eventos acumulados que comparan sujetos con ICM tardío <1.60 frente a ICM tardío ≥ 1.60 . **A.** Compuesto de la variable principal. El análisis de supervivencia mostró tasas de eventos a los 2 años del 38% en el grupo ICM <1,60 vs. 15% en el grupo ICM $\geq 1,60$; **B.** Progresión de la insuficiencia cardíaca; **C.** Evento arrítmico; **D.** Muerte cardíaca; **E.** Mortalidad por todas las causas. (Referencia 66).

Un subestudio del ADMIRE-HF analizó 612 pacientes con MCD isquémica y 317 pacientes con MCD no isquémica, clasificando a los pacientes en dos grupos en función del ICM tardío de la gammagrafía con ^{123}I -MIBG BG (ICM tardío ≥ 1.6 o ICM tardío < 1.6) y valorando los defectos de perfusión del SPECT como marcador de escara a través de un score (SRS, $\text{SRS} \leq 8$ o $\text{SRS} > 8$). Los pacientes fueron clasificados en pacientes de alto riesgo (ICM tardío < 1.6 , $\text{SRS} > 8$) o pacientes de bajo riesgo (ICM tardío ≥ 1.6 , $\text{SRS} \leq 8$). Observaron que el SRS no proporcionaba una estratificación adicional en los pacientes con MCD de origen isquémico. A diferencia del grupo anterior, en el grupo de MCD no isquémica hubo un total de 22 eventos arrítmicos, definidos con descarga apropiada de DAI o terapia ATP, MSC recuperada o TV sostenida, en una mediana de seguimiento de 17 meses. En el análisis univariado, un ICM tardío < 1.6 y un $\text{SRS} > 8$ se asoció con el evento arrítmico. El análisis multivariado realizado en pacientes con un ICM tardío < 1.6 , demostró que un $\text{SRS} > 8$ fue el único predictor independiente del evento arrítmico. Y es que no solo el deterioro de la inervación cardíaca se asocia con un aumento del riesgo arrítmico, sino que la cuantificación de la escara por SPECT podría proporcionar estratificación de riesgo adicional más allá de la cuantificación de la inervación simpática con ^{123}I -MIBG en la predicción de arrítmicos eventos.⁶⁵

Más estudios han demostrado que el deterioro de la actividad cardíaca simpática cuantificada con ^{123}I -MIBG es predictor de terapias apropiadas de DAI y muerte cardíaca.

En estos pequeños estudios se observa que pacientes con IC y FEVI deprimida con IMC tardío alto muestran mejores resultados en cuanto a eventos arrítmicos, que los

pacientes con ICM tardío bajo.⁷⁰⁻⁷²

Un estudio reciente pendiente de publicar por Navarro-Peñalver et al.⁷³ que incluyó pacientes con IC, FEVI < 35%, tratamiento óptimo para IC y DAI en prevención primaria a los que se les realizó un gammagrafía (20 pacientes con al menos una terapia apropiada y 15 sin terapias), mostró que el ICM tardío y la tasa de lavado aportan información complementaria y que la combinación de ambas podría ser la mejor para identificar pacientes con alto riesgo de terapias, ya que el 100% de los paciente con ICM tardío $\leq 1,3$ y una tasa de lavado $> 54\%$ presentaron terapias en el seguimiento.

Podemos afirmar que la imagen cardíaca con ¹²³I-MIBG ayuda en la identificación de pacientes con IC con probabilidad de MSC y, que por lo tanto, pueden beneficiarse de una indicación más específica para el implante de DAI.⁷⁴⁻⁷⁶ Sin embargo, aunque la gammagrafía con ¹²³I-MIBG mejora la estratificación de riesgo en pacientes con disfunción ventricular izquierda candidatos a DAI, no identifica que pacientes podrían haber mejorado la supervivencia global con el implante de DAI.⁷⁸

Tabla 3. Principales estudios que evalúan el uso de la gammagrafía con ¹²³I-MIBG en la predicción de eventos arrítmico en paciente con IC (Tabla adaptada de la referencia 22).

Estudio	n (MCD)	Criterios inclusión	Evento primario	Seguimiento (m)	Variable	Resultado
Merlet et al. ⁶²	112 (112)	FEVI < 40% NHYA II-IV	MSC	27	ICM tardío (variable continua)	ICM tardío bajo predictor de MSC; P=0.0015
Sood et al. ⁶⁵	313 (317)	FEVI < 35% NHYA II-IV	Evento arrítmico†	17	SRS >8 en pacientes con ICM tardío <1.6	HR 3.3 (IC 95% 1.1-98; P=0.032)
ADMIRE-HF ⁶⁶	961 (327)	FEVI < 35% NHYA II-IV	Evento arrítmico†	17	ICM tardío ≥1.6	HR 0.37 (IC 95% 0.16-0.85; P=0.020)
Boogers et al. ⁶⁷	116 (30)	Evaluated para DAI	Terapia de DAI apropiada‡	23	Puntuación >26 en evaluación regional de la actividad adrenérgica	HR 12.81 (IC 95% 3.02-54.50; P<0.01)
Tamaki et al. ⁶⁸	106 (51)	FEVI < 40% NYHA I-III	MSC	65	Tasa de lavado alterada	HR 4.79 (IC 95% 1.55-14.76; P=0.0064)
Kioka et al. ⁶⁹	97 (46)	FEVI < 40% NYHA I-III	MSC	65	Tasa de lavado alterada	HR 6.13 (IC 95% 1.53-24.5; P<0.05)

† Taquicardia ventricular, muerte cardíaca resucitada, descarga apropiada de DAI o estimulación antitaquicardi, ‡ Descarga apropiada de desfibrilador automático o terapia antitaquicardia, FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo, NHYA: New York Heart Association, MSC: muerte súbita cardíaca, SRS: score de defecto de perfusión del SPECT, ICM: índice corazón mediastino
HR: *hazard ratio*

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

2.1 BASES

Debido a que la MSC es responsable del 30-50% de las muertes cardíacas en pacientes con IC, la identificación de pacientes con alto riesgo de arritmias letales y MSC es crucial. Además, los recientes avances en la terapia con dispositivos como DAI, terapia de resincronización cardíaca (TRC) y TRC con desfibrilador (DAI-TRC), han aumentado la necesidad de una selección apropiada de pacientes con IC que más se beneficiarían del tratamiento.⁷⁸

Las indicaciones actuales para el implante de DAI en prevención primaria engloban a pacientes con disfunción ventricular izquierda tras un infarto agudo de miocardio (IAM), que presentan a los 40 días post-IAM una FEVI <35%, se encuentran en clase funcional II-III de la NYHA, están en tratamiento médico óptimo y tienen una expectativa de supervivencia superior a un año. Además el implante de DAI se recomienda a pacientes con MCD no isquémica, con un FEVI <35%, que se encuentran en clase funcional II-III de la NYHA, están en tratamiento médico óptimo y tienen una expectativa de supervivencia superior a un año. Sin embargo, a pesar de los criterios actuales, muchos pacientes todavía mueren por ser considerados pacientes de bajo riesgo. Y a la inversa, muchos pacientes que cumplen los criterios de implante de DAI nunca experimentan un choque de DAI apropiado, exponiéndose a choques innecesarios, mal funcionamiento del dispositivo, infecciones o mayor ansiedad.

2.2. PERTINENCIA DEL ESTUDIO

La identificación de marcadores pronósticos no invasivos de riesgo arritmico en pacientes con IC, tanto de origen isquémico como no isquémico, es una necesidad creciente en cardiología. Aunque los beneficios del implante de DAI en pacientes con IC y disfunción sistólica grave están bien documentados, su utilización sistemática en una estrategia de prevención primaria de MSC en este escenario, acarrea unos costes muy elevados y no está exenta de complicaciones.

Tanto la CRM con RTG como la gammagrafía con ^{123}I -MIBG están emergiendo como herramientas para evaluar el pronóstico de pacientes con IC.⁷⁹⁻⁸⁰ Ambas son pruebas diagnóstica no invasivas que pueden guiar la selección y evaluación de implante de DAI en pacientes con riesgo alto de presentar una MSC. Sin embargo, hasta la fecha ningún estudio ha combinado la información que proporcionan ambas técnicas de imagen en la estratificación de riesgo de pacientes evaluados para implante de DAI, permitiendo identificar aquellos pacientes de más alto riesgo y que más se beneficiarían del implante del mismo.

2.3 ENUNCIADO

Combinar la información que proporcionan la CRM mediante la detección de RTG, es decir, la identificación del sustrato arritmico; y por otro lado la de gammagrafía con ^{123}I -MIBG (que permite cuantificar la inestabilidad eléctrica) resulta muy atractiva y podría mejorar sustancialmente la estratificación no invasiva de riesgo arritmico en la prevención primaria de MSC de pacientes con IC.

3. OBJETIVOS

Los objetivos del estudio son:

3.1. Determinar si la presencia de RTG en la CRM se relaciona con la presencia de eventos cardiacos (muerte cardíaca, MSC, TV clínica, descarga apropiada de DAI o ATP) en pacientes con IC y disfunción ventricular izquierda grave de cualquier origen (isquémica y no isquémica).

3.2. Determinar si las alteraciones de la inervación miocárdica cuantificada con gammagrafía miocárdica con ^{123}I -MIBG, a través del ICM precoz y tardío y la tasa de lavado, se asocian con la presencia de eventos cardiacos (muerte cardíaca, MSC, TV clínica, descarga apropiada de DAI o ATP) en pacientes con IC y disfunción ventricular izquierda grave de cualquier origen (isquémica y no isquémica).

3.3. Determinar la utilidad de combinar la presencia de RTG de la CRM con las alteraciones de la inervación miocárdica de la gammagrafía miocárdica con ^{123}I -MIBG en la estratificación no invasiva de MSC, en pacientes con disfunción ventricular izquierda grave, para permitir una mejor selección de aquellos que más se beneficiarán de la implantación de DAI.

4. MÉTODO

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, prospectivo, no controlado y unicéntrico.

4.1.1 Selección de pacientes

Desde diciembre de 2010 hasta marzo de 2014 se incluyeron a todos los pacientes evaluados en la consulta de cardiología del Hospital General de Valencia por IC aguda *de novo* o crónica agudizada, con disfunción ventricular izquierda grave por ecocardiografía (FEVI <35%) y remitidos a la consulta de arritmias para valoración de implante de DAI. Se realizó una CMR con RTG y una gammagrafía con ¹²³I-MIBG como parte de la evaluación diagnóstica y pronóstica de IC (Figura 9).

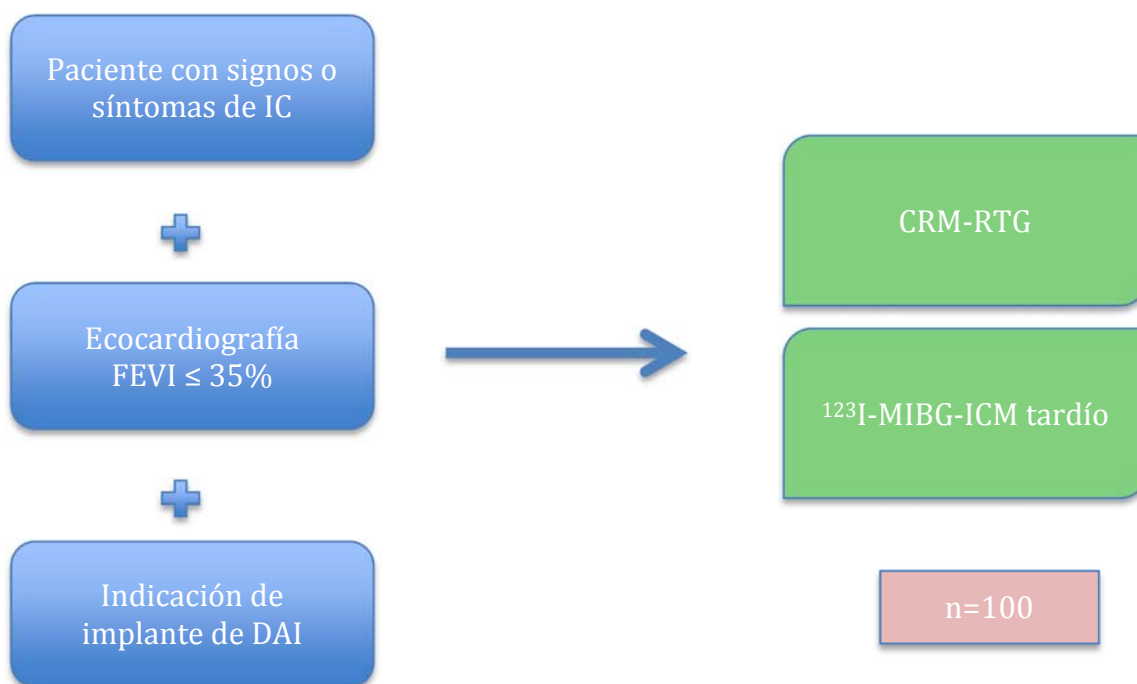


Figura 9. Algoritmo diagnóstico de un paciente con indicación de implante de DAI.

Del total de pacientes, se incluyeron a 80 pacientes que fueron remitidos a la unidad de arritmias para valoración de implante de DAI. Los pacientes fueron seleccionados desde la Sala de hospitalización y/o desde la consulta especializada de cardiología del Hospital General Universitario de Valencia. El proyecto recibió la aprobación del Comité Ético de la institución y se obtuvo consentimiento informado de los pacientes para su participación.

4.1.2. Criterios de inclusión

Siguiendo las actuales guías de práctica clínica,^{8,16-17} se consideraron candidatos a los pacientes que cumplieran todos los siguientes puntos:

- IC sintomática en clase funcional II-III de la NYHA tras tratamiento médico óptimo (que incluía IECA/ARA II, betabloqueante, diurético y espironolactona/eplerenona).
- FEVI \leq 35%.
- Expectativa de vida superior a un año.

4.1.3. Criterios de exclusión

- Negativa del paciente a participar en el estudio.
- Causas secundarias de IC: miocardiopatía restrictiva, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía infiltrativa o miocarditis.
- Contraindicación para la realización de CMR: negativa del paciente, claustrofobia, implante metálico incompatible con CRM, o insuficiencia renal grave con aclaramiento de creatinina $<$ 30 ml/min calculado por la fórmula de Crockroft-Gault.
- Contraindicación para la realización de la gammagrafía con ¹²³I-MIBG: negativa del paciente, claustrofobia.

4.2 EVALUACIÓN CLÍNICA

Siguiendo el protocolo de actuación, tras la evaluación diagnóstica inicial y remisión a la Unidad de Arritmias para valoración de implante del dispositivo DAI, todos los pacientes fueron seguidos a través de las consultas de cardiología, consulta de arritmias, seguimiento en historia clínica o comunicación telefónica al domicilio cada 3-6 meses. Se registraron a lo largo del seguimiento los siguientes eventos:

-*evento arrítmico*: TV sincopal, MSC recuperada o descarga apropiada de DAI o terapia antitaquicardia mediante ATP en los portadores de dispositivo.

-*muerte de causa cardíaca*: MSC no recuperada o fallecimiento por IC refractaria a tratamiento.

4.3 RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN

4.3.1 Descripción de las variables recogidas

Se recogieron variables demográficas, clínicas, ecocardiográficas, angiográficas, de la CRM y de la gammagrafía con ^{123}I -MIBG en un cuestionario de recogida de datos para cada paciente utilizando el programa de base de datos *FileMaker* 12.0 (ver anexo I), que permitió la posterior exportación de dichos datos al programa SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago. IL, Estados Unidos).

Los datos obtenidos se han sido almacenados y procesados en un ordenador procesador Intel Core i5 a 1.3 GHz y 4GB de memoria RAM. El texto se ha realizado

con el procesador de textos de Word de Office 2011[®]. La bibliografía se ha desarrollado con el programa Reference Manager 11.0.1[®], que obtiene los datos de las publicaciones directamente de PubMed, base de datos de citas bibliográficas principal en el campo de la biomedicina, siendo Medline su componente mayoritario.

Las variables recopiladas fueron:

- cualitativas dicotómicas (dc)
- cuantitativas ordinales (ord)
- cuantitativas continuas (cont)

Las más relevantes se recogen a continuación:

Datos epidemiológicos:

- Número de historia clínica del paciente del paciente
- Fecha de nacimiento
- Edad (cont.)
- Sexo (dc): hombre. mujer
- Peso (kg) (cont.)
- Talla (m²) (cont.)
- Índice de masa corporal (IMC) (cont.): kg/ m²

Factores de riesgo cardiovascular y antecedentes personales:

- Hipertensión arterial (dc): diagnóstico previo de hipertensión arterial, o tratamiento con fármacos antihipertensivos, o existencias de una presión arterial sistólica (PAS)

>140 mmHg y/o diastólica (PAD) >90 mmHg en dos o más ocasiones que pudieran justificar las cifras elevadas de tensión arterial. En pacientes diabéticos o con insuficiencia renal se definió como hipertensión como PAS >130 mmHg y/o PAD < 80 mmHg.

-Diabetes mellitus (dc): diagnóstico previo de diabetes mellitus, o tratamiento farmacológico con antidiabéticos y/o insulina, o la presencia en dos determinaciones de una glucemia basal ≥ 126 mg/dl o una HbA1c >6.5%.

-Dislipemia (dc): antecedentes de dislipemia, tratamiento con hipolipemiantes o la presencia de colesterol total >200 mg/dl o LDL >130 mg/dl o triglicéridos >150 mg/dl.

-Tabaquismo (dc): consumo habitual de tabaco.

-IAM previo (dc): antecedentes de síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. o síndrome coronario agudo sin elevación del ST y movilización de enzimas cardíacas por encima del límite de referencia del laboratorio del Hospital General Universitario de Valencia (TnI > 0.3 mg/dl y CPK >217 mg/dl con fracción CPK-MB > 10% del total de la CPK).

-Revascularización percutánea o quirúrgica (dc): antecedente de intervencionismo coronario percutáneo y/o cirugía de derivación aortocoronaria.

□ Tratamiento médico (dc):

Betabloqueantes, calcioantagonistas, digoxina, IECA, ARA II, diuréticos, antagonistas de la aldosterona, nitratos, amiodarona u otros antiaritmicos, antiagregantes (ácido acetil salicílico y/o clopidogrel, y/o ticlopidinina), estatinas, insulina o antidiabéticos orales, anticoagulantes (orales o subcutánea).

□ Datos analíticos (cont.):

-Hemoglobina (mg/dl)

-Hematocrito (%)

-Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%)

□ Datos electrocardiográficos:

-Fibrilación auricular (ord): antecedentes de fibrilación auricular, incluyéndose si ésta era paroxística, persistente o permanente.

-Anchura del QRS (ms) (cont.): duración del complejo QRS entre las derivaciones V1-V6, en el electrocardiograma de superficie.

-Morfología del QRS (ord) estratificada en 5 categorías: normal, BIRDHH, BCRDHH, BCRIHH, trastorno de conducción intraventricular tipo BRI (TCIV).

-Presencia de onda Q patológicas en ECG de superficie⁷⁹ (dc): Cualquier onda Q \geq 20 mseg de duración en las derivaciones V2-V3, o presencia de complejo QS en dichas derivaciones.

Onda Q \geq 30 mseg y/o \geq 1 mV de profundidad o complejos QS en las derivaciones I, II, aVL, o V4-V6 (dos derivaciones y R/S \geq 1 con concordancia positiva de la onda T en ausencia de alteración de la conducción).

Datos clínicos:

-Tiempo de seguimiento hasta el primer evento (cont.): tiempo medio en meses desde la realización de la gammagrafía con ^{123}I -MIBG y hasta el primer evento considerado.

Eventos en el seguimiento en el seguimiento (dc):

**Eventos arrítmicos:*

-presencia de TV, FV, MSC recuperada documentada (definida como la pérdida de conciencia brusca que requiere desfibrilación y/o maniobras de reanimación cardiopulmonar para conseguir estabilizar pulso y ritmo) o MSC no recuperada. Se incluyen también choques apropiados y terapias ATP de DAI por TV, tras chequeo y confirmación de la terapia o terapias por la Unidad de Arritmias del Hospital General Universitario de Valencia.

**Muerte cardíaca:*

-muerte cardíaca: incluye los fallecimientos de pacientes por IC refractaria

Datos coronariográficos:

-Enfermedad coronaria significativa (dc): estenosis \geq 70% en alguna de las de las arterias coronarias epicárdicas principales.

-Etiología de la disfunción ventricular izquierda según los *criterios de Felker*⁸² (dc): la presencia enfermedad significativa de tronco común izquierdo o arteria descendente anterior (DA) o enfermedad significativa de dos vasos consideran la etiología de la disfunción ventricular de origen isquémico; en caso contrario, la etiología de la disfunción es de origen no isquémico.

□ Datos ecocardiográficos basales:

-FEVI (cont.): %

-Presión de la arteria pulmonar (cont.): estimación de presión de la arteria pulmonar (mmHg).

-Presencia de regurgitación mitral (dc).

-Relación entre el valor de E/e' (cont.): valoración de la alteración de la función diastólica.

□ Datos CRM:

-FEVI y FEVD (fracción de eyección de ventrículo derecho) (cont.).

-Volumen telediastólico de ventrículo izquierdo indexado (IVTDVI)

-Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo indexado (IVTSVI).

-Presencia de RTG (dc).

-Patrón de RTG (ord): ausencia. necrosis. fibrosis

-Cuantificación del RTG (cont.): %

□ Datos de gammagrafía con ¹²³I-MIBG (cont.):

-ICM precoz: es la relación entre la actividad cardíaca/ actividad mediastínica obtenida a los 20 minutos a través de un RDI en el corazón y en mediastino, respectivamente.

-ICM tardío: es la relación entre la actividad cardíaca/ actividad mediastínica obtenida a las 4 horas a través de un RDI en el corazón y en mediastino, respectivamente.

$$\text{-Tasa de lavado (\%)} = \frac{\text{ICM precoz} - \text{ICM tardío}}{\text{ICM precoz}} \times 100$$

4.3.2 Definición de las variables

4.3.2.1 Etiología de la IC

La etiología de la disfunción ventricular se consideró isquémica cuando los pacientes cumplían algunos de los siguientes criterios: antecedentes de infarto de miocardio o revascularización miocárdica, estenosis ≥ 75 % en el tronco común izquierdo (TCI) o en DA proximal, o lesiones significativas ($\geq 70\%$) en la coronariografía de al menos dos vasos principales epicárdicos, según el criterio propuesto por *Felker*.⁸² El resto de pacientes fueron clasificados como MCD no isquémica.

4.3.2.2 Clasificación de los pacientes según la distribución del RTG en la CRM

Los pacientes podían presentar tres patrones de RTG en la CRM (Figura 10).

- Grupo 1: pacientes sin captación de RTG
- Grupo 2: pacientes con RTG isquémico (subendocárdico y/o transmural) en al menos un segmento miocárdico
- Grupo 3: pacientes con RTG no isquémico (fibrosis intramiocárdica y/o epicárdica).

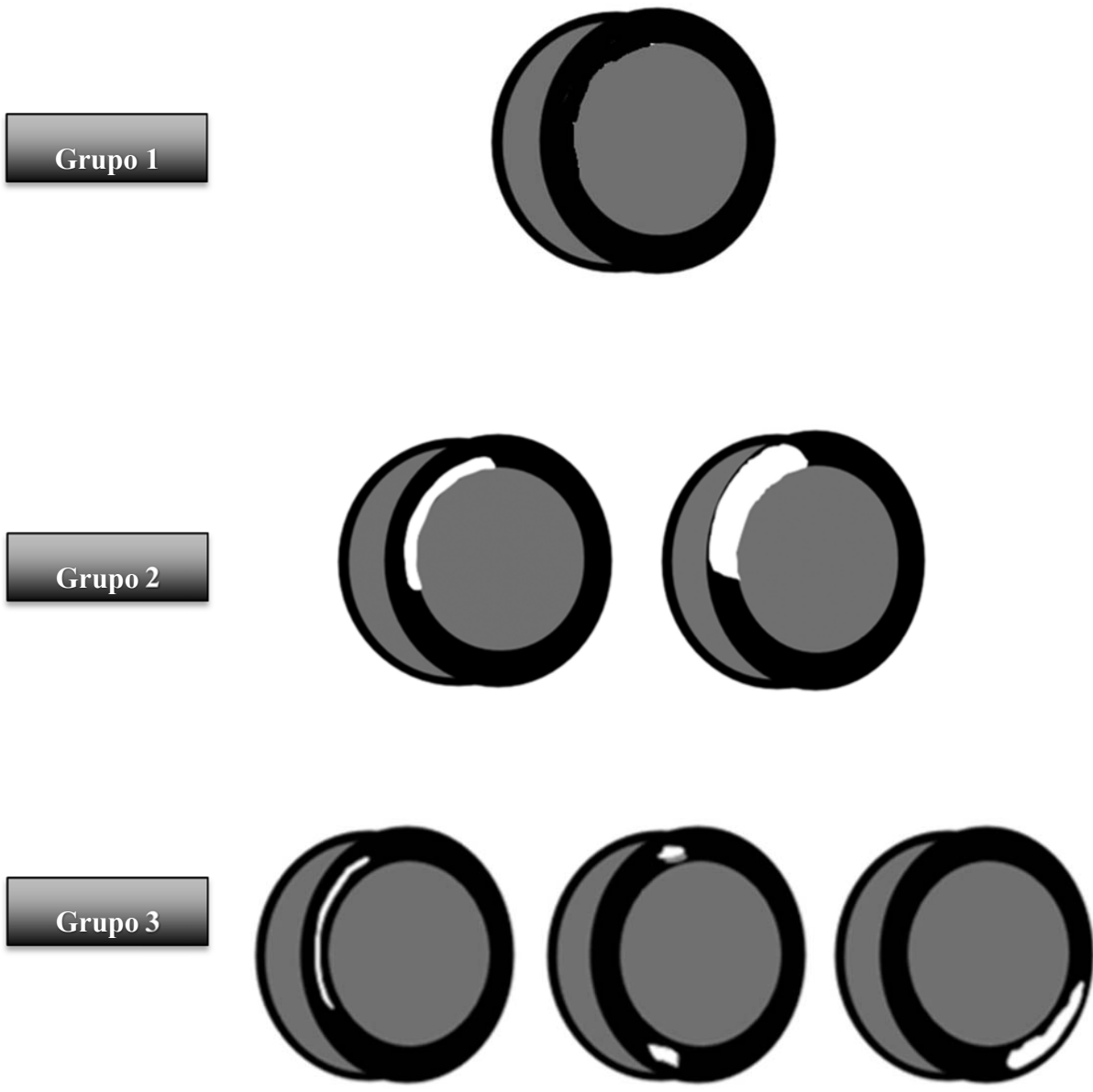


Figura 10. Patrón de RTG en la CRM. Grupo A: ausencia de RTG. Grupo B: necrosis (subendocárdica o transmural). Grupo C: fibrosis intramiocárdica. (Figuras tomadas de la referencia 83).

4.3.2.3 Clasificación de los pacientes según el valor de ICM tardío en la gammagrafía con ¹²³I-MIBG

El análisis mediante la curva ROC mostró un área bajo la curva de 0.626, (IC 95 0.488-0.765; p=0.089) para el ICM tardío. El punto de corte óptimo fue de 1.32 (sensibilidad 64% y especificidad 61%).

En base a dicho punto de corte dividimos la muestra en dos grupos:

- Grupo 1: pacientes de alto riesgo (ICM tardío ≤ 1.32)
- Grupo 2: pacientes de bajo riesgo (ICM tardío > 1.32)

4.3.2.4 Clasificación de los pacientes según la presencia de RTG en la CRM y el valor de ICM tardío en la gammagrafía con ¹²³I-MIBG

Combinamos la información que aporta por un lado la presencia de RTG en la CRM y el valor de ICM tardío en la gammagrafía con ¹²³I-MIBG ya que la combinación de la información de ambas técnicas podría ser la mejor aproximación para identificar un grupo de paciente de bajo y alto riesgo con probabilidad de presentar eventos arrítmicos en el seguimiento.

- Grupo A: pacientes de bajo riesgo (ausencia de RTG e ICM tardío > 1.32)
- Grupo B: pacientes de riesgo intermedio (ausencia RTG e ICM tardío ≤ 1.32 o presencia RTG e ICM tardío > 1.32)
- Grupo C: pacientes de alto riesgo (presencia de RTG e ICM tardío ≤ 1.32)

4.4 CORONARIOGRAFÍA

4.4.1. Adquisición de imágenes

El estudio angiográfico se realizó en el Hospital General Universitario de Valencia, siguiendo el protocolo habitual y recomendaciones para este tipo de estudios.⁸⁴ La instalación de hemodinámica en la que se realizaron los estudios (Corokop Plus, Siemens) permitía el análisis digital de las imágenes coronariográficas que fueron archivadas en formato DICOM, y almacenadas algunas en disco CD-R y otras en soporte digital.

El estudio angiográfico se realizó en todos los pacientes previo a la evaluación del implante de DAI y los pacientes con miocardiopatía isquémica fueron revascularizados según las indicaciones habituales, si lo precisaban.^{8, 85-86}

4.4.2. Análisis de las imágenes

Se determinó visualmente el grado de estenosis coronaria por un observador experto. La extensión de la enfermedad coronaria se caracterizó contabilizando en número total de estenosis coronarias $\geq 70\%$ (enfermedad arterial significativa). La clasificación etiológica de la IC se llevó a cabo como se ha indicado en el apartado 4.3.1 (etiología de la IC).

4.5 CRM CON RTG

4.5.1 Sistema

Las imágenes de CRM funcionales y con RTG se obtuvieron con un sistema de 1.5 Tesla (Magnetom Sonata®; Siemens, Erlagen, Alemania).

El sistema de resonancia magnética está ubicado en la Unidad de Imagen Cardiovascular de ERESA en el Hospital General Universitario de Valencia. Todos los estudios cardíacos están realizados, supervisados e informados por un cardiólogo con amplia experiencia profesional en la técnica.

El sistema incorpora el *hardware* y *software* específico para aplicaciones cardíacas lo que permite realizar estudios cardíacos morfológicos, funcionales, de viabilidad con RTG, perfusión y angiografía.

Se incluye una tabla de especificaciones técnicas del sistema en anexo II.

4.5.2 Estudio funcional

Las secuencias funcionales (cine) se obtuvieron en apnea y con sincronismo cardíaco utilizando secuencias de precesión libre en estado estacionario (SSFP) en los ejes cardíacos de 2, 3 y 4 cámaras, así como en los ejes cortos (grosor de corte de 8 mm con separación de 2 mm entre ellos) desde el anillo mitral hasta el ápex.

Las secuencias cine de eje corto se utilizaron para la cuantificación de los volúmenes cardíacos y la determinación de la FEVI mediante el método de Simpson. Para ello se utilizó un software específico (Argus®, Siemens) que facilita la detección automática de los bordes epicárdico y endocárdico del miocardio, trazando los bordes durante la diástole y la sístole cardíaca en todos los cortes del eje corte desde el anillo mitral hasta el ápex cardíaco.

4.5.3 Secuencia de estudio

Para el estudio de RTG se emplearon secuencias de eco de gradiente 3D (3D *turbo-FLASH*) que se adquirieron a los 10 minutos tras la inyección de contraste, con un mínimo de 12 cortes en eje corto y/o eje largo. El tiempo de inversión de dicha secuencia para anular la señal del miocardio y objetivar la presencia de gadolinio en la pared ventricular se ajustó de forma iterativa.

Como medio de contraste se empleó gadobenato de dimeglumina (Gd-BOPTA) (0.075 mmol/kg) administrado por vía periférica. Este es un agente extravascular y extracelular e inespecífico, con una vida media en plasma de unos 20 minutos, excretado por vía renal. No sucedió ningún efecto secundario grave descrito con este compuesto.

4.5.4 Análisis de las imágenes de RTG

El análisis del RTG se realizó empleando un modelo miocárdico de 17 segmentos y la extensión del mismo en cada uno de los segmentos fue valorada de forma semicuantitativa asignando los siguientes valores: 0= ausencia de RTG, 1= RTG subendocárdico ($\leq 50\%$ del espesor de la pared) o transmural ($> 50\%$ del espesor de la

pared) sugestivo de necrosis, 2= RTG intramiocárdico y/o epicárdico sugestivo de fibrosis.

Todas las imágenes obtenidas se archivaron en formato DICOM y se almacenaron almacenadas algunas en disco CD-R y otras en soporte digital.

4.6 Gammagrafía de Inervación Miocárdica con Gammagrafía con ¹²³I-Metaidobencilguanidina

4.6.1. Preparación y técnica

En primer lugar, se excluyeron a pacientes con contraindicación para la realización de la técnica tales como:

- Embarazo
- Alergia a yodo o contraste yodado
- Uso de medicamentos que puedan interferir con la captación de MIBG y que no pueden suspenderse de forma segura 24 horas antes el estudio

Para la realización de la prueba se precisó la retirada de todos aquellos fármacos que pudiesen interferir con captación de MIBG: antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina), antihipertensivos (reserpina, labetalol y antagonistas del calcio), antipsicóticos, cocaína y simpaticomiméticos (descongestivos nasales) en las 24 horas previas a la exploración.

Se indicaba a los pacientes mantener una hidratación adecuada para la prueba diagnóstica y ayunas en las 6 horas previas. Con el paciente en reposo, se administró por vía intravenosa lenta (durante 1-2 minutos) una dosis de 10 mCi (370 MBq) de ¹²³I-MIBG (AdreView®, GE Healthcare). Tras su administración endovenosa, la distribución normal de la ¹²³I-MIBG incluye captación en hígado y bazo, miocardio, glándulas salivares, intestino delgado y colon. La principal vía de eliminación es renal (60 % en 24 horas), lo que origina actividad en cálices renales y vejiga urinaria.⁸⁷ Posteriormente, se adquirieron imágenes planares en proyección anterior de tórax

(decúbito supino), tanto de manera precoz a los 20 minutos post-inyección, como tardía a las 4 horas post-inyección. El equipo empleado en todos los casos fue una gammacámara con doble cabezal, equipado con un colimador de baja energía y alta resolución (LEHR), marca Brightview Philips. La adquisición se realizó durante 10 minutos en cada imagen, empleando una matriz de 256 x 256 planar con una ventana de energía al 20% centrada en 159 KeV.

4.6.2. Descripción de los parámetros de adquisición

- a. Colimador : LEHR.
- b. Proyecciones : Anterior y oblicuas anterior izquierda
- c. Matriz: 256 x 256.
- d. Imagen :
 1. Estáticas: para cada imagen min 750 Kctas ó 10 minutos por imagen. Imágenes a los 20-40 minutos y a las 3-4 horas.
 2. SPECT: 64 x 64. 30 imágenes; 30 segundos/imagen (*frame*).
- e. Tipo de estudio : Planar y/o SPECT

4.6.3. Análisis e interpretación de resultados

La captación miocárdica de ¹²³I-MIBG fue cuantificada por el ICM temprano y tardío, y la tasa de lavado. El ICM se determinó dibujando regiones de interés en la región anterior del tórax, adquirido a los 20 min y a las 4 horas después de la inyección de trazador. Las regiones de interés se dibujaron en las imágenes sobre el corazón (incluida la cavidad) y el mediastino superior, y luego el recuento promedio por píxel en el miocardio se dividió por el recuento medio por píxel en el mediastino para

calcular el ICM. La tasa de lavado se calculó según protocolo (explicado en el apartado 4.3.1).

El análisis se realizó por un técnico/enfermero de medicina nuclear y médico especialista en medicina nuclear, y se empleó un *software* de post-procesado con una estación de trabajo Philips.

4.7. EVALUCIÓN DE IMPLANTE DE DAI

Los pacientes fueron remitidos a una consulta especializada de la unidad de arritmias para evaluar el implante de DAI o implante de DAI-TRC en prevención primaria, de acuerdo con las guías de práctica clínica.¹⁶⁻¹⁷ Un comité de implante de dispositivos del Hospital General Universitario decidió la implantación después de tener en cuenta los deseos del paciente e independientemente de los resultados de la gammagrafía con ¹²³IMIBG previamente realizada.

A los paciente a los que se les implantaba un DAI o DAI-TRC se les realizó una programación escalonada empírica con 3 zonas de detección: FV , con programación de la terapia de desfibrilación, con estimulación antitaquicardia durante la carga; TV rápida, con terapia de estimulación antitaquicardia y cardioversión si precisa; y TV lenta, generalmente programado en modo de monitorización.

4.8 SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

A todos los pacientes se les realizaba un seguimiento clínico en las consultas de nuestro centro, así como seguimiento a través de la historia clínica electrónica, y si era necesario contacto a través de la historia clínica de atención primaria o contacto telefónico en domicilio al paciente y/o sus familiares.

En las visitas de seguimiento clínico se registraba cualquier evento clínico (evento clínico o arrítmico) que el paciente hubiera tenido entre esa visita y la visita previa.

En los pacientes a los que se les había implantado un DAI o DAI-TRC se les hacía una revisión del dispositivo que consistía en :

1. evaluación del estado de batería, resistencia del electrodo, estudio de los umbrales de detección y sensado.
2. en caso de DAI-TRC, optimizar la eficacia de la resincronización, intentando conseguir una estimulación cercana al 100%.
3. estudio de arritmias ventriculares: detección de choques apropiados y terapias de DAI por TV o choques apropiados por FV. Se excluyó la presencia de terapias por fibrilación auricular o flutter auricular con respuesta ventricular rápida.

4.9 MÉTODO ESTADÍSTICO

4.9.1 Variables de resultado

Variable principal de resultado (VPR): definida como un primer evento cardiovascular consistente en:

-evento arrítmico:

- presencia de arritmias ventriculares, TV o FV que ocasionen una MSC recuperada, síncope o terapia apropiada en pacientes portadores de DAI (incluido terapias antiqüicardia con ATP) o MSC no recuperada.

-muerte de causa cardíaca:

- no súbita: por IC refractaria al tratamiento médico.

Variable secundaria de resultado (VSR): definida por:

-evento arrítmico

- presencia de arritmias ventriculares, TV o FV que ocasionen una MSC recuperada, MSC no recuperada. síncope o terapia apropiada en pacientes portadores de DAI (incluido terapias antiqüicardia con ATP).

4.9.2 Metodología

Mediante el test de *Kolmogorov-Smirnov* se ha comprobado la normalidad en la distribución de las variables cuantitativas. Todas las variables continuas y normales se expresaron como *media ± desviación estándar*, el resto como *mediana ± intervalo*

intercuartil. La comparación entre grupos independientes de las variables continuas se realizó por medio de la prueba de análisis de varianza (ANOVA) con la corrección de Bonferroni para las comparaciones múltiples. La comparación entre grupos de las variables no continuas ha sido efectuada mediante el test χ^2 y la prueba exacta de Fisher cuando fue apropiada.

Análisis interobservador de los resultados de la gammagrafía con ^{123}I -MIBG

La variabilidad interobservador de los parámetros de la gammagrafía de ^{123}I -MIBG (ICM precoz y tardío y tasa de lavado) fue evaluada de una muestra de 37 pacientes. Se definió como una buena correlación un coeficiente de correlación interclase >0.8 .

Análisis de eventos

Se estudió el porcentaje de pacientes con la VPR.

Se realizó un análisis univariado de regresión de Cox para identificar predictores independientes de la VPR y la VSR. Se consideró estadísticamente significativo un $p < 0.05$.

Tanto la variable de ICM tardío del ^{123}I -MIBG, como el porcentaje de RTG de la CRM fueron dicotomizadas de acuerdo al mejor punto de corte predictor de eventos según la curva ROC.

La comparación de la VPR, en los grupos definidos por la presencia de RTG y el valorar de ICM tardío, se ha realizado por test no paramétrico mediante el método de Kaplan Meier y test de Log-Rank por parejas. Se consideró estadísticamente significativo un $p < 0.05$.

5.RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

5.1.1 Inclusión de pacientes.

El estudio de inclusión de pacientes comenzó el 10 de Octubre de 2010 y concluyó el 14 de Marzo de 2014. En estos 42 meses, se evaluaron en la consulta de especializada de Cardiología a 80 pacientes que inicialmente tenían criterios de implante de DAI en prevención primaria con una FEVI $\leq 35\%$ por ecocardiografía, ya sea de causa isquémica o no isquémica. De estos 80 pacientes evaluados inicialmente, a los que se les realizó una CRM y una gammagrafía con ^{123}I -MIBG, se excluyeron 8 pacientes por los siguientes motivos:

- a) Implante de DAI en prevención secundaria: 1 paciente.
- b) Normalización de la FEVI en los meses posteriores, y ausencia de criterios de implante de DAI: 5 pacientes.
- c) Mejoría de la FEVI en los meses posteriores (depresión grave inicialmente y posteriormente moderada de la FEVI), sin criterios de implante de DAI: 1 paciente.
- d) Paciente con enfermedad coronaria y disfunción ventricular conocida, con reinfarto y *éxitus* en la revascularización: 1 paciente.

Así pues, un total de 72 pacientes fueron finalmente incluidos en el estudio.

5.1.2 Características basales de los pacientes

La muestra estuvo formada por 54 hombres (75%) y 18 mujeres (25%). La edad media en el momento de la evaluación de los pacientes fue de 64.02 ± 12.44 años, con un IMC de $27.3 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$. En cuanto a la etiología de la cardiopatía que motivó la disfunción ventricular izquierda, la más frecuente fue la cardiopatía isquémica (n=37, 51.4%) frente a la cardiopatía de origen no isquémico (n= 35, 48.6%).

Los factores de riesgo cardiovascular se distribuyeron en la muestra tal y como se detallan en la figura 11.

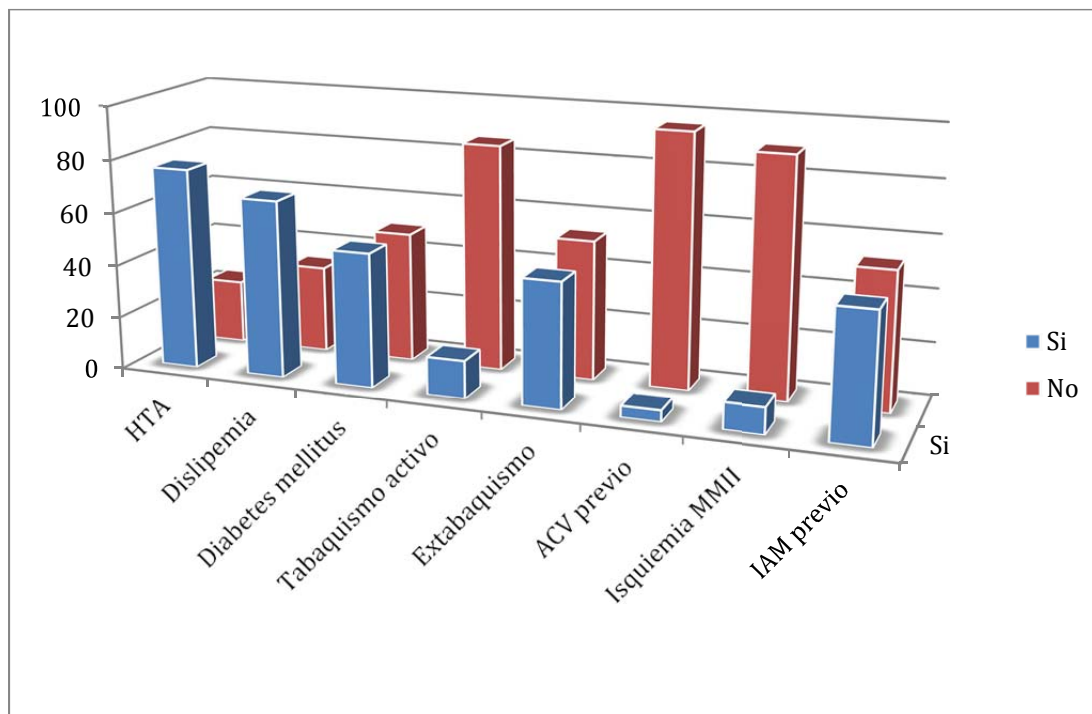


Figura 11. Distribución de los factores de riesgo cardiovascular más importantes de los 72 pacientes incluidos en la muestra.

Como resume la tabla 5, los paciente incluidos mostraron un tratamiento óptimo para IC. La utilización global de IECA/ARA II y betabloqueantes (92 y 93 %, respectivamente) fue elevada.

Tabla 5. Tratamiento farmacológico de los pacientes incluidos en la muestra.

Fármaco	%
IECA/ARA II	92
B-Bloqueantes	93
Diuréticos	88
Inhibidores aldosterona	64
Estatinas	76
Amiodarona	16

Como parte de la evaluación inicial se realizó un electrocardiograma y una ecocardiografía para evaluación de la FEVI, así como para estimación de la alteración diastólica, estimación de la presión de arteria pulmonar y presencia o no de insuficiencia mitral. En la Tabla 6 se resumen los resultados de la evaluación electrocardiográfica y ecocardiografía inicial de los pacientes. Se observó que más de una cuarta parte de los pacientes tenían antecedentes de fibrilación auricular (FA) permanente y que casi la mitad de los pacientes mostraban un trastorno de conducción basal con presencia de BCRIHH (40%), con un QRS medio de 118 mseg. El grado de disfunción ventricular fue muy significativo en todos los pacientes, con una FEVI <35% en todos los pacientes y con una FEVI media del 27%. La presencia de insuficiencia mitral presente estaba presente en el 87% de los pacientes y, en un 27.5% de éstos, en un grado moderado-grave.

Tabla 6. Características ecocardiográficas y electrocardiográficas más significativas de los pacientes incluidos en la muestra.

	N=72
<i>Electrocardiograma</i>	
FA permanente (%)	30.9
BCRIHH (%)	40.3
Anchura QRS (mseg)	118 ± 33
<i>Ecocardiografía</i>	
FEVI por Simpson (%)	27 ± 7
PAPS (mmHg)	29 ± 23
E/e'	9 ± 8
Presencia de regurgitación mitral (%)	87
Leve (%)	59.4
Moderada (%)	20.3
Grave (%)	7.2

5.1.3 Características basales de la CRM de los pacientes

En cuanto a los resultado de la CRM que se resumen en la Tabla 7, podemos observar que los VTDVI y VTSVI medios estaban muy aumentados y que la FEVI estaba gravemente deprimida, con volúmenes y fracción de eyección media de ventrículo derecho dentro de la normalidad. El 82% de los pacientes mostró la

presencia de RTG en las secuencias de viabilidad, siendo la necrosis más frecuente en la mayoría de los casos (45/59 casos con necrosis frente a 14/59 casos con fibrosis). 13 pacientes (19%) no mostraron captación patológica en las secuencias viabilidad.

Tabla 7. Valores medios de los parámetros de la CRM, así como la presencia de RTG y el tipo de RTG.

IVTDVI (ml/m²)	142.5 ± 41.1
IVTSVI (ml/m²)	34.4 ± 14.6
FEVI (%)	24.4 ± 8.2
IVTDVD (ml/m²)	79.2 ± 36.3
IVTSVD (ml/m²)	45.9 ± 29.1
FEVD (%)	51.5 ± 42.1
RTG (n, %)	59 (81%)
Fibrosis	14
Necrosis	45

El porcentaje medio de RTG en toda la muestra fue de 11.6 ± 13.1 % (con un valor mínimo de 0 y valor máximo de 63%). Figura 12.

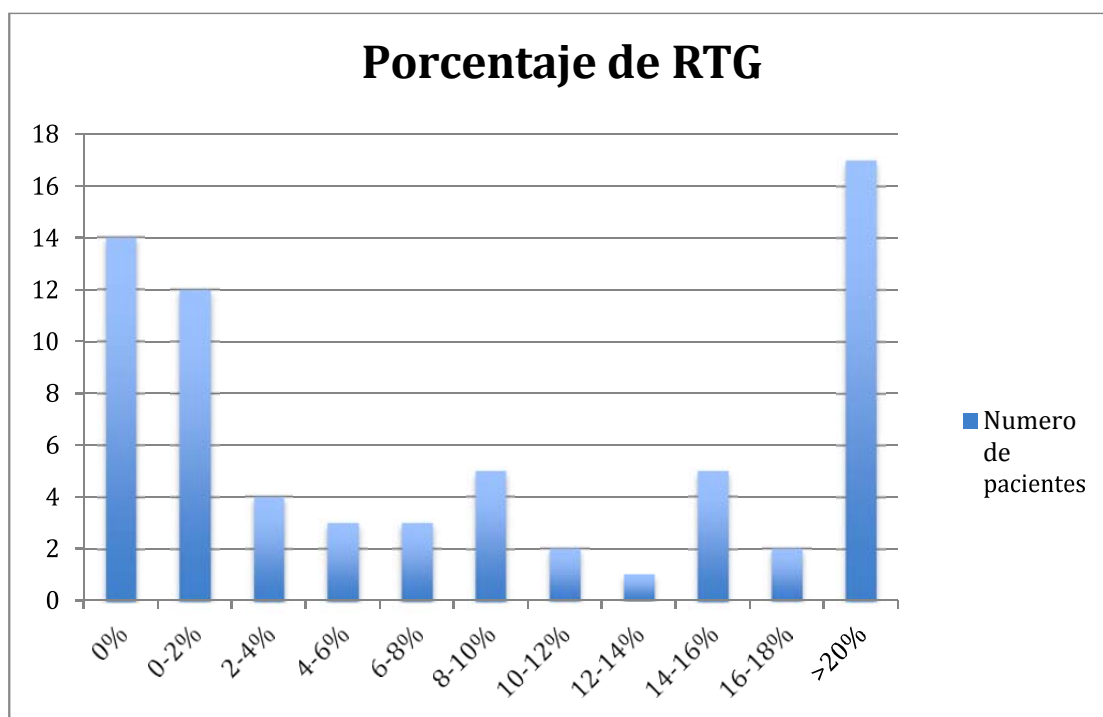


Figura 12. Diagrama de barras que muestra la distribución del porcentaje del RTG.

5.1.4 Características basales la gammagrafía con ^{123}I -MIBG de los pacientes

Los valores obtenidos de la inervación cardíaca se muestran en la Tabla 8. Se observaron valores medios de ICM precoz y tardío marcadamente patológicos, demostrando el marcado deterioro de la actividad cardíaca simpática, tal y como se observa en la figura 12.

Tabla 8. Valores medios, mínimos y máximos de los parámetros de la gammagrafía con ^{123}I -MIBG.

Parámetro ^{123}I-MIBG	Media \pm SD	Mínimo	Máximo
ICM precoz	1.47 \pm 0.19	1.14	2.19
ICM tardío	1.34 \pm 0.19	0.92	1.96
Índice de lavado	38.75 \pm 20.73	-6.3	96.76

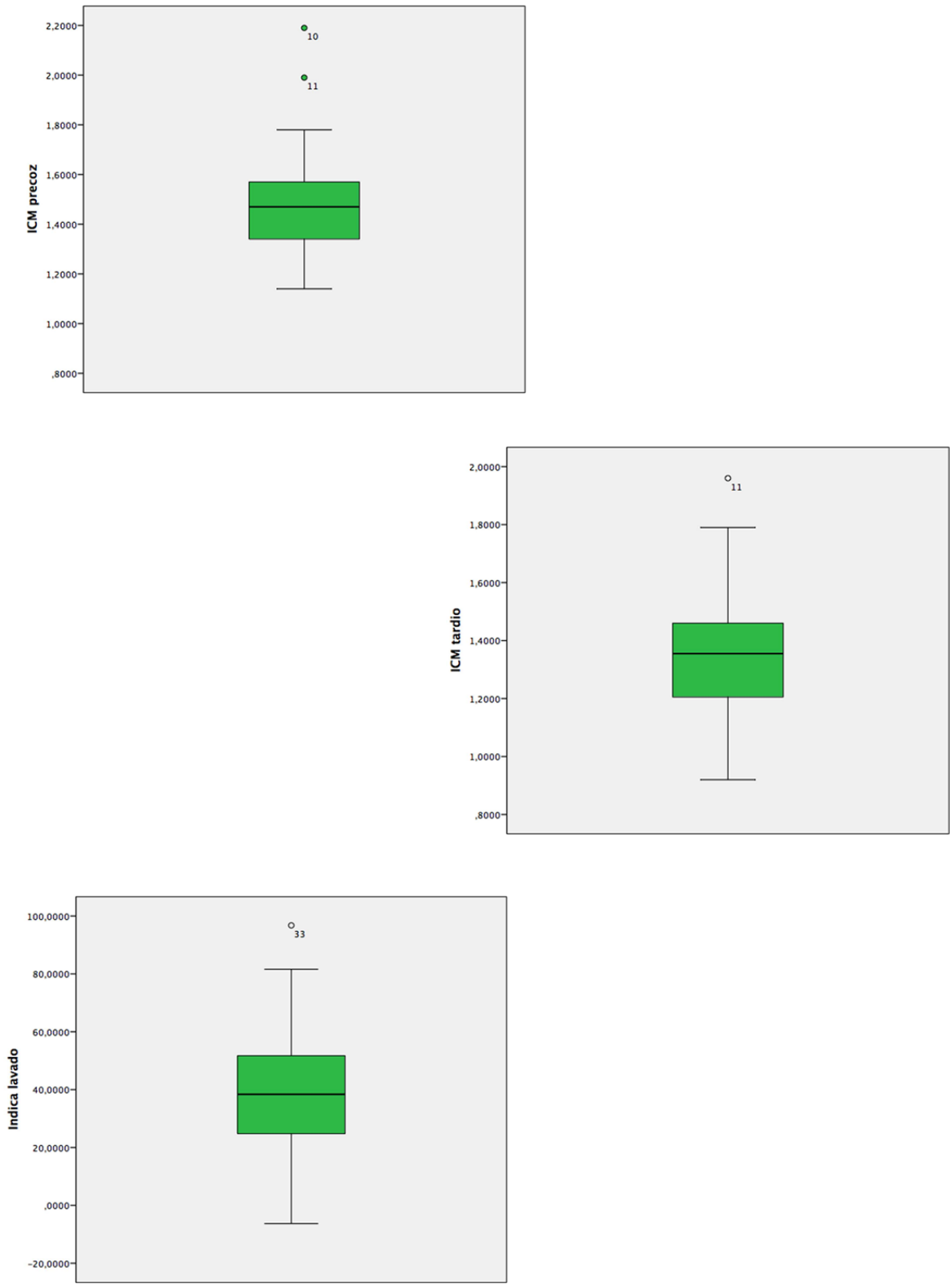


Figura 12. Diagrama de *box-plot* de valores de ICM precoz y tardío e índice de lavado.

Un único paciente presentó un ICM tardío normal (ICM tardío >1.8) y solo 5 de los 72 pacientes presentaron un ICM tardío >1.6 (punto de corte de mal pronóstico evaluado en el estudio ADMIRE⁶⁶). Figura 13.

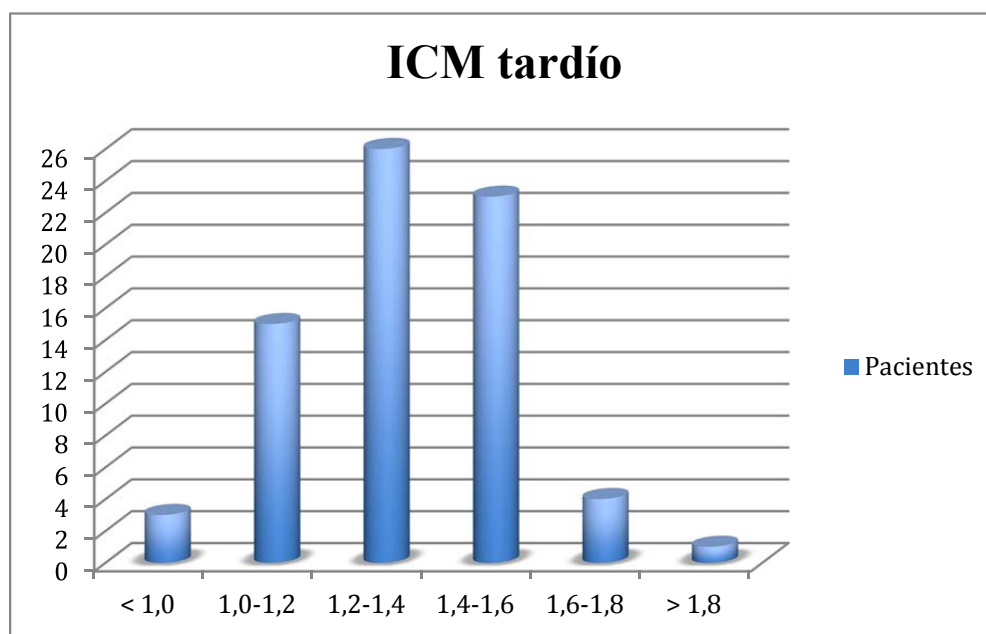


Figura 13. Diagrama de barras que muestra la distribución del ICM tardío.

De la muestra de 37 pacientes, seleccionada al azar, y evaluada por 2 médicos nucleares el coeficiente de correlación interclase fue de 0.971 (IC 0.943-0.985) para el ICM precoz; 0.962 (IC 0.927-0.981) para el ICM tardío; y 0.611 (IC 0.249-0.799) para el índice de lavado, mostrando un coeficiente de correlación interclase excelente para el ICM precoz y tardío y mucho más pobre para el índice de lavado.

5.1.5 Implante de dispositivo

La tasa de implante de dispositivo tipo DAI, TRC o DAI-TRC fue del 51%. Se implantaron 16 dispositivos tipo DAI, 18 dispositivos DAI-TRC y 3 TRC. Los pacientes con y sin dispositivo fueron comparables tanto en las características basales, como en los parámetros de la CRM y en los resultados de la gammagrafía con ¹²³I-MIBG, es decir, el grupo de pacientes a los que se les implantó un dispositivo tipo DAI o TRC no fue un grupo de peor pronóstico (Tabla 9).

Tabla 9. Características basales de los pacientes y según o no de la presencia de la presencia de un dispositivo intracardiaco.

	Pacientes con dispositivo (n=37)	Pacientes sin dispositivo (n=35)	p valor
Varones, (%)	24 (65)	30 (86)	0.041
Edad, años	64.7 ± 9.8	65.3 ± 10.1	0.810
Diabetes (%)	21 (57)	15 (42)	0.287
QRS duración, ms	120 ± 39	116 ± 27	0.603
Cardiopatía isquémica, n (%)	21 (57)	16 (46)	0.349
Creatinina (mg/dl)	1.08 ± 0.4	1.02 ± 0.3	0.490
Hemoglobina (g/dl)	13.1 ± 1.8	13.6 ± 1.9	0.244
CRM			
FEVI (%)	23.4 ± 8.4	25.5 ± 8.0	0.274
VTDVI (mL/m2)	144.6 ± 42	140.4 ± 41	0.682
VTSVI (mL/m2)	110.7 ± 41	104.5 ± 41	0.553
Presencia de RTG, n (%)	31 (83)	28 (80)	0.677
¹²³I-MIBG			
ICM precoz	1.47 ± 0.19	1.48 ± 0.18	0.758
ICM tardío	1.32 ± 0.20	1.36 ± 0.17	0.526
Índice lavado (%)	39.52 ± 23.03	37.94 ± 18.28	0.750
VPR (%)	15 (68)	20 (48)	0.059

5.2 EVENTOS Y SEGUIMIENTO

5.2.1 Descripción de eventos

Durante un seguimiento medio de 48 ± 21 meses (con un seguimiento mínimo de 3.2 meses y máximo de 95.9 meses) se registraron 22 eventos de la VPR (6 MS, 3 TV, 5 descargas de DAI, 3 terapias ATP, 5 muertes cardíacas) (Figura 14). Se registraron 17 eventos de la VRS.

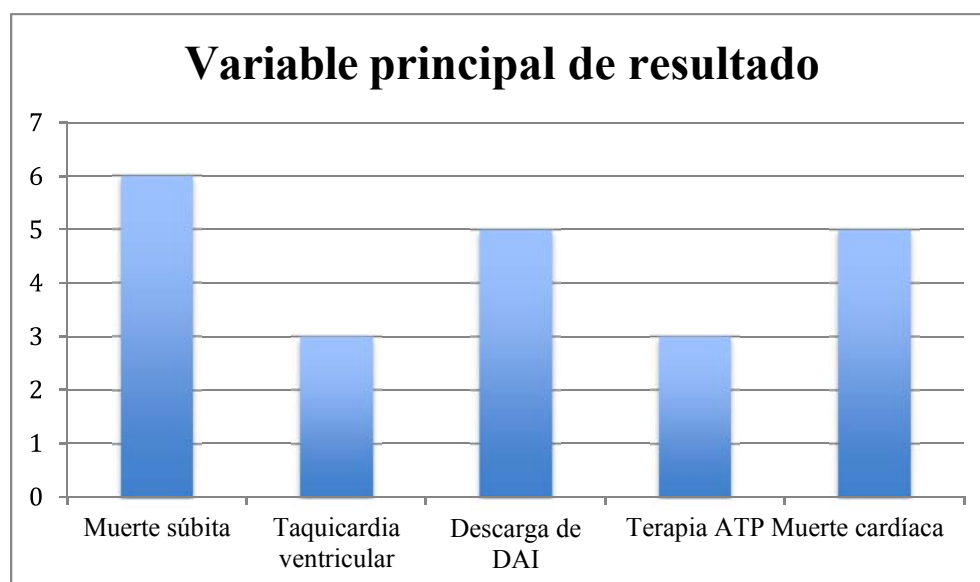


Figura 14 Diagrama de barras que muestra la distribución de los eventos que componen la VPR.

Los pacientes con y sin la VPR fueron comparables en cuanto a las características basales y tratamiento farmacológico, excepto en la presencia de FA, ya que el grupo de paciente con la VPR presentó una incidencia significativamente mayor (50% vs 24%; $p=0.028$) de presencia de FA. En cuanto a los parámetros de la CRM ambos grupos fueron comparables en cuanto al FEVI y FEVD, volúmenes telediastólico y telesistólico de VI y la presencia de RTG. Y aunque el grupo de pacientes con la VPR

presentó peores datos de inervación cardíaca, con un ICM precoz y tardío menor y mayor tasa de lavado, estos resultados no fueron estadísticamente significativos (Tabla 10).

Por otro lado, cuando comparamos los pacientes con y sin la VSR, observamos que ambos grupos fueron comparables en cuanto a variables clínicas, de tratamiento, datos de la CRM y parámetros de la inervación cardíaca (Tabla 11).

Tabla 10. Características basales del total de pacientes y según o no de la presencia de la VPR.

	Total de pacientes (n=72)	Pacientes con la VPR (n=22)	Pacientes sin la VPR (n=50)	p valor
Varones, (%)	54 (75)	15 (75)	39 (75)	1.000
Edad, años	65 ± 9.8	63.9 ± 8.8	65.5 ± 10.2	0.499
Diabetes (%)	36 (50)	12 (60)	24 (46)	0.327
QRS duración, ms	118 ± 33	116 ± 40	119 ± 31	0.718
Cardiopatía isquémica, n (%)	37 (51)	11 (55)	26 (50)	0.892
Creatinina (mg/dl)	1.05 ± 0.4	1.16 ± 0.5	1.01 ± 0.4	0.140
Hemoglobina (g/dl)	13.3 ± 1.9	12.9 ± 2.2	13.6 ± 1.7	0.217
Fibrilación auricular (n,%)	23 (32)	11 (50%)	12 (24%)	0.028
Medicación. n (%)				
IECA o ARA II	66 (92)	18 (90)	58 (92)	0.537
Beta-bloqueantes	67 (93)	20 (100)	47 (90)	0.226
Diuréticos	63 (88)	19 (95)	44 (85)	0.220
Antagonistas aldosterona	46 (64)	13 (65)	33 (64)	0.903
CRM				
FEVI (%)	24.4 ± 8.2	22.4 ± 9.1	25.4 ± 7.8	0.161
VTDVI (mL/m ²)	142.5 ± 41	159.2 ± 57	136.7 ± 32	0.128
VTSVI (mL/m ²)	107.8 ± 40	122.8 ± 56	102.5 ± 32	0.157
FEVD (%)	46.6 ± 17.58	42.00 ± 16.7	48.04 ± 17.80	0.296
Presencia de RTG, n (%)	59 (82)	20 (90)	39 (78)	0.164
RTG ≥ 7%, n (%)	38 (53)	15 (68)	23(46)	0.082
¹²³I-MIBG				
ICM precoz	1.49 ± 0.19	1.43 ± 0.18	1.49 ± 0.19	0.212
ICM tardío	1.34 ± 0.19	1.28 ± 0.16	1.37 ± 0.19	0.104
Índice lavado (%)	38.74 ± 21.73	41.6 ± 24.20	37.51 ± 19.14	0.448
ICM tardío ≤ 1.32, n (%)	33 (46)	14 (64)	19 (38)	0.044
Índice lavado ≥ 40, n (%)	34 (47)	10 (46)	24 (48)	0.842

IECA: inhibidores de la enzima de la angiotensina; ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina II; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; FEVD: fracción de eyección de ventrículo derecho; VTDVI: volumen telediastólico de ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico de ventrículo izquierdo; ICM: índice corazón mediastino.

Tabla 11. Características basales del total de pacientes y según o no de la presencia de la VSR.

	Total de pacientes (n=72)	Pacientes con la VSR (n=17)	Pacientes sin la VSR (n=55)	p valor
Varones, (%)	54 (75)	13 (77)	41 (75)	0.575
Edad, años	65 ± 9.8	62.3 ± 8.1	65.8 ± 10.2	0.193
Diabetes (%)	36 (50)	8 (47)	28 (52)	0.730
QRS duración. ms	118 ± 33	122 ± 36	117 ± 33	0.718
Cardiopatía isquémica, n (%)	37 (51)	11 (55)	26 (50)	0.483
Creatinina (mg/dl)	1.05 ± 0.4	1.06 ± 0.4	1.06 ± 0.4	0.998
Hemoglobina (g/dl)	13.3 ± 1.9	13.5 ± 2.3	13.3 ± 1.8	0.843
Fibrilación auricular (n,%)	23 (32)	7 (40 %)	16 (29%)	0.286
Medicación, n (%)				
IECA o ARA II	66 (92)	16 (94)	50 (91)	0.564
Beta-bloqueantes	67 (93)	16 (94)	51 (93)	0.663
Diuréticos	63 (88)	16 (94)	47 (86)	0.318
Antagonistas aldosterona	46 (64)	9 (53)	37 (67)	0.214
CRM				
FEVI (%)	24.4 ± 8.2	24.5 ± 9	24.5 ± 8	0.996
VTDVI (mL/m ²)	142.5 ± 41	147.5 ± 47	141.6 ± 39	0.643
VTSVI (mL/m ²)	107.8 ± 40	107.2 ± 43	108 ± 40	0.796
FEVD (%)	46.6 ± 17.58	43.6 ± 17	47.4 ± 18	0.579
Presencia de RTG, n (%)	59 (82)	15 (88)	44 (80)	0.355
RTG ≥ 7%, n (%)	38 (53)	12 (71)	26 (47)	0.092
¹²³I-MIBG				
ICM precoz	1.49 ± 0.19	1.45 ± 0.18	1.48 ± 0.19	0.496
ICM tardío	1.34 ± 0.19	1.29 ± 0.15	1.36 ± 0.19	0.222
Índice lavado (%)	38.74 ± 21.73	42.7 ± 24.53	37.54 ± 19.50	0.376
ICM tardío ≤ 1.32, n (%)	33 (46)	11 (65)	22 (40)	0.074
Índice lavado ≥ 40, n (%)	34 (47)	8 (47)	26 (47)	0.988

IECA: inhibidores de la enzima de la angiotensina; ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina II; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; FEVD: fracción de eyección de ventrículo derecho; VTDVI: volumen telediastólico de ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico de ventrículo izquierdo; ICM: índice corazón mediastino.

5.2.2 Relación entre RTG y la VPR.

El 82 % de los pacientes presentó algún tipo de RTG (fibrosis o necrosis), con un porcentaje de RTG medio de 11.6 ± 13.1 % (con un valor mínimo de 0 y valor máximo de 63%).

Tal y como muestra la tabla 12, los pacientes con y sin RTG fueron comparables en la mayoría de las características basales, observando que los pacientes con RTG presentaron una incidencia significativamente mayor de diabetes (57% vs 23%. $p=0.024$) y de cardiopatía isquémica (61% vs 8%. $p=0.000$).

Tabla 12. Características basales de los pacientes y según o no de la presencia de RTG.

	Pacientes con RTG (n=59)	Pacientes sin RTG (n=13)	p valor
Varones, (%)	44 (76)	9 (69)	0.415
Edad, años	65 ± 9	66 ± 12	0.606
Diabetes (%)	33 (57)	3 (23)	0.027
QRS duración, ms	117 ± 34	125 ± 30	0.461
Cardiopatía isquémica, n (%)	36 (61)	1 (8)	0.000
Creatinina (mg/dl)	1.08 ± 0.43	0.93 ± 0.13	0.217
Hemoglobina (g/dl)	13.3 ± 1.8	13.6 ± 2.1	0.700
CRM			
FEVI (%)	24.9 ± 8.1	23.0 ± 8.7	0.469
VTDVI (mL/m ²)	140.8 ± 39	151.4 ± 43	0.419
VTSVI (mL/m ²)	105.9 ± 39	117.1 ± 46	0.384
¹²³I-MIBG			
ICM precoz	1.46 ± 0.16	1.55 ± 0.28	0.122
ICM tardío	1.33 ± 0.18	1.38 ± 0.21	0.359
Índice lavado (%)	38.9 ± 21.5	37.9 ± 17.4	0.877
ICM tardío ≤ 1.32, n (%)	28 (48)	5 (39)	0.556
Eventos			
VPR	20 (34)	2 (15)	0.164
VSR	15 (25)	2 (15)	0.355

FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; VTDVI: volumen telediastólico de ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico de ventrículo izquierdo; ICM: índice corazón mediastino; VPR: variable principal de resultado; VSR: variable secundaria de resultado.

La clasificación de la muestra con arreglo al patrón de RTG objetivó que 16 de los 45 pacientes (36%) con necrosis presentaron la VPR a lo largo del seguimiento, mientras que esta incidencia fue menor en el grupo de pacientes con fibrosis (4 de 14, 28 %) y mucho menor en el grupo de pacientes sin RTG (2 de 14, 15 %) ($p=0.374$). La incidencia de eventos en pacientes con RTG (independientes de si se trataba de fibrosis o necrosis) fue mayor respecto al grupo sin RTG (34% vs 15%) aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 13).

Tabla 13. Distribución de la VPR según la presencia de RTG y tipo de RTG.

	Sin eventos	MSC	TV	Descarga DAI	Terapia ATP	Muerte cardíaca	Total
No RTG (13)	11 (85)	0 (0)	1 (7.5)	1 (7.5)	0 (0)	0 (0)	2 (15)
Fibrosis (14)	10 (72)	1 (7)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	2 (14)	4 (28)
RTG							
Necrosis (45)	29 (65)	4 (9)	2 (4)	4 (9)	3 (7)	3 (7)	16 (36)

MSC: muerte súbita cardíaca; TV: taquicardia ventricular; DAI: desfibrilador automático; ATP: terapia antitaquicardia

La curva de supervivencia acumulada para la VPR no objetivó diferencias entre los dos grupos de la muestra (presencia o ausencia de RTG). Figura 15.

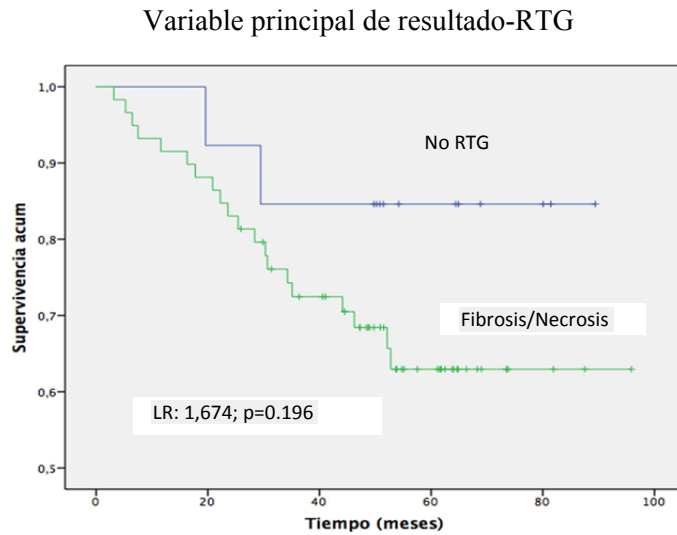


Figura 15. Curva de supervivencia acumulada entre los pacientes con RTG y la VPR.

En cuanto a la distribución de la VSR (tabla 14), observamos que los paciente con RTG presentaban una proporción de eventos arrítmicos mayor a los paciente sin RTG, pero esta diferencia no fue significativamente estadística (30 vs 15%; $p=0.704$).

Tabla 14. Distribución de los eventos arrítmicos según de los eventos tipo RTG.

	Sin eventos	MSC	TV	Descarga DAI	Terapia ATP	Total
No RTG (13)	11 (85)	1 (7.5)	0 (0)	1 (7.5)	0 (0)	2 (15)
Fibrosis (14)	12 (86)	1 (7)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	2 (14)
RTG						
Necrosis (45)	32 (71)	4 (9)	2 (4)	4 (9)	3 (7)	13 (29)

MSC: muerte súbita cardíaca; TV: taquicardia ventricular; DAI: desfibrilador automático; ATP: terapia antitaquicardia

La curva de supervivencia acumulada para la VSR tampoco objetivó diferencias entre los dos grupos de la muestra (presencia o ausencia de RTG). Figura 16.

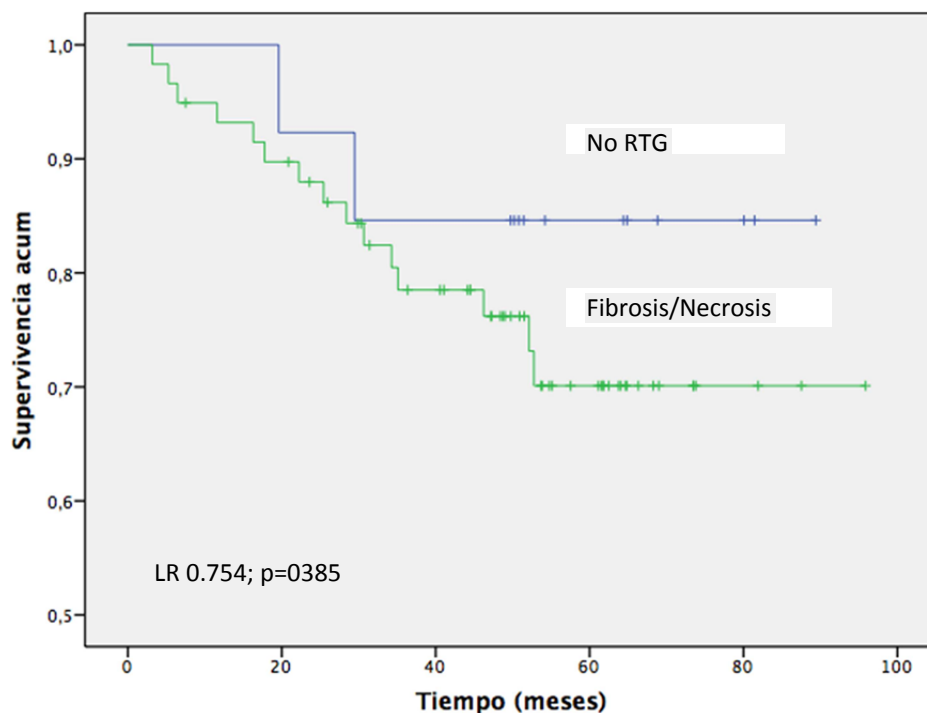


Figura 16. Curva de supervivencia acumulada entre los pacientes con RTG y la VSR.

Long Rank global.

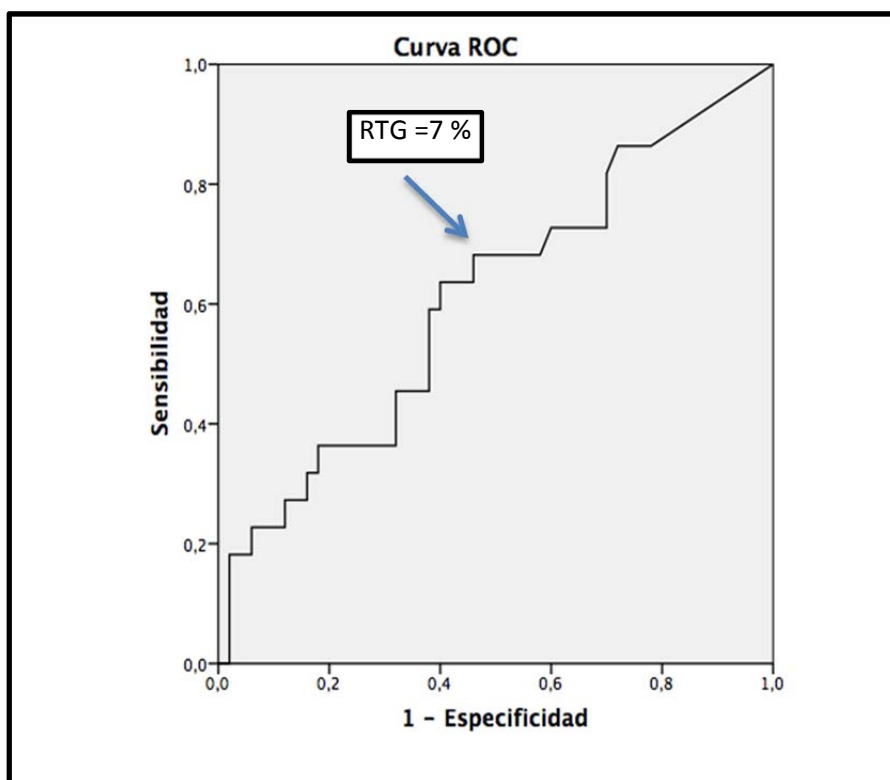
Extensión de la escara y eventos

Tal y como se observa en la Tabla 10, la presencia de RTG fue significativamente alta tanto en el grupo de pacientes con la VPR (90%) como en el grupo sin eventos (78%), situación que también se puso de manifiesto para la VRS (88% vs 80%. Tabla 11). Por tanto, la presencia o ausencia de RTG no se asoció ni a la VPR ni a la VSR.

De acuerdo al análisis de la curva ROC, un SCORE igual o superior a 7% fue identificado como el valor de corte óptimo para la predicción de eventos (área bajo la

curva 0.609; IC 95% 0.464-0.754; $p=0.144$). Con este punto de corte se obtuvo una sensibilidad y especificidad del 68% y 54 %, respectivamente, en la predicción de la VPR (Figura 17).

Figura 17. Curva ROC que muestra el punto de RTG que mejor predice la VPR.



El 53% (38 pacientes) de los pacientes presentó un SCORE de RTG $\geq 7\%$. Como se observa en la Figura 18, los eventos de la VPR se acumularon el grupo de pacientes con un SCORE de RTG $\geq 7\%$. El 40% de los pacientes con un SCORE de RTG $\geq 7\%$ presentó algún evento durante el seguimiento frente a un 21% de los pacientes de los pacientes con un SCORE $< 7\%$. En el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier observamos como el grupo de pacientes con un SCORE $\geq 7\%$ mostró una asociación significativa con la VPR ($p=0.035$) y una tendencia hacia la VSR ($p=0.074$) (Figura 19).

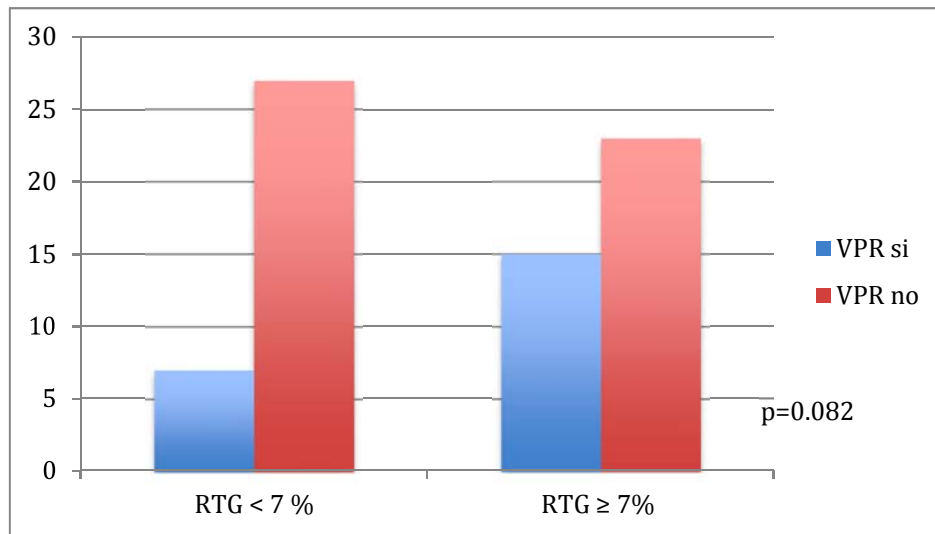


Figura 18. Distribución de la VPR en pacientes agrupados por el SCORE de RTG en el punto de corte del 7%. Porcentaje de eventos

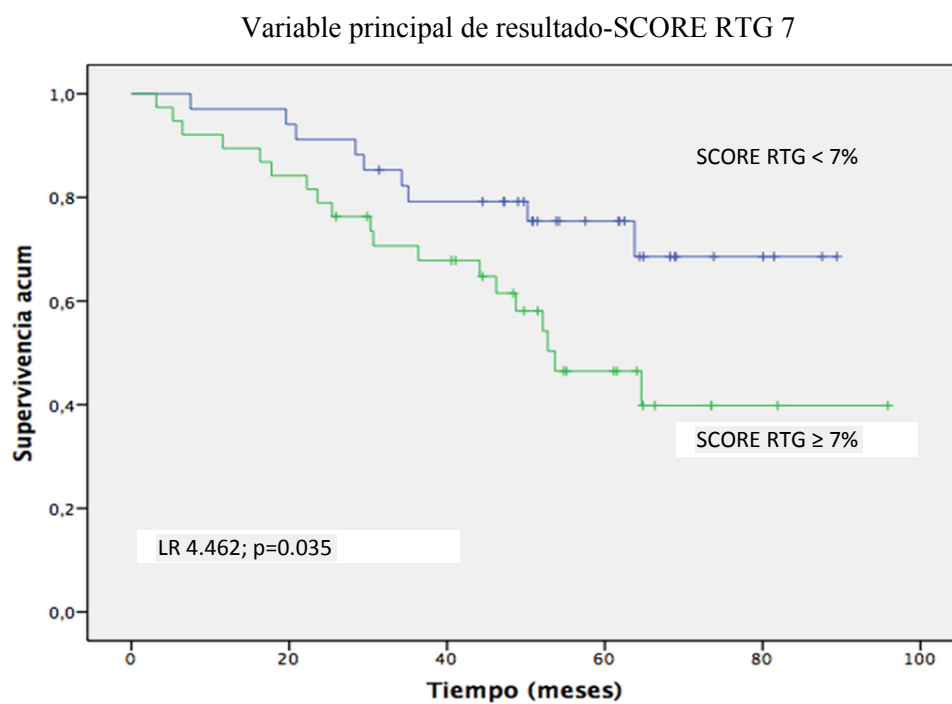


Figura 19. Curva de supervivencia acumulada entre los pacientes con SCORE de RTG con punto de corte de 7% y la VPR. *Long Rank global.*

5.2.3 Relación entre ICM tardío y eventos.

De los 22 eventos de la VPR, 1 evento se dio en el grupo de pacientes con ICM tardío < 1; 6 eventos en el grupo de pacientes con ICM tardío 1.0-1.2; 9 eventos en el grupo de ICM tardío 1.2-1.4; 5 eventos en el grupo de 1.4-1.6; y 1 evento en grupo de pacientes de 1.6-1.8. Por lo tanto, el 91% de los eventos se acumuló entre los pacientes con ICM tardío de 1.0 y 1.6 (Figura 20).

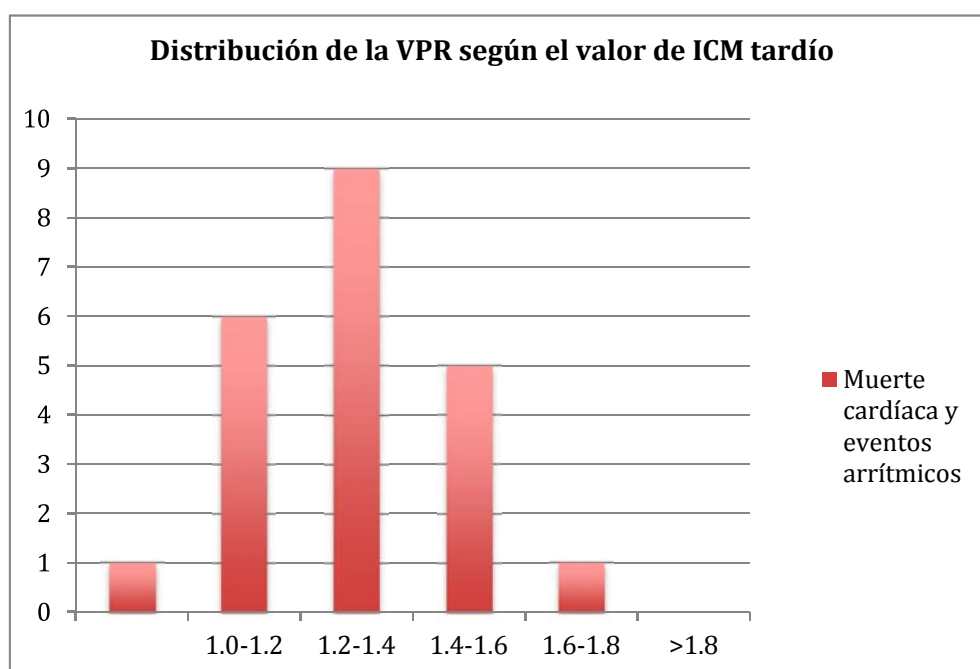


Figura 20. Distribución de los eventos de la VPR según el ICM tardío.

De igual modo el 89% de los eventos de la VSR se presentó entre los pacientes con un ICM tardío de 1.0-1.6.

Basándonos en el análisis de la curva ROC, se identificó un ICM tardío ≤ 1.32 como el mejor punto de corte para predecir la VPR (área bajo la curva 0.626; IC 95% 0.488-

0.765; $p=0.089$), con un sensibilidad y especificidad del 64% y 61%, respectivamente (Figura 21).

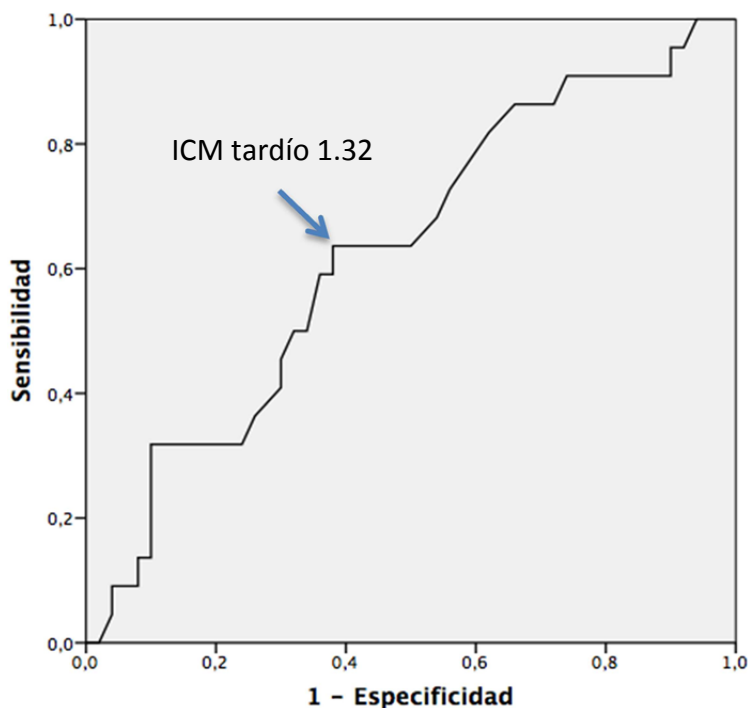


Figura 21. Curva ROC que muestra el punto de ICM tardío que mejor predijo la VPR.

El 46% (33 pacientes) de los pacientes presentó un ICM tardío ≤ 1.32 . En la Tabla 15 se comparan las características basales de los pacientes dividiendo a los pacientes según el punto de corte de mal pronóstico de 1.32 del ICM tardío. Tal y como se observa, los pacientes fueron comparables en todas las características basales excepto en la FEVI y la FEVD por CRM. Los pacientes con un ICM tardío ≤ 1.32 mostraron una FEVI significativamente menor que los pacientes con ICM tardío > 1.32 (22% vs 26%; $p=0.028$), aunque esta diferencia no tiene traducción clínica, la diferencias encontradas en la FEVD sí (40 vs 51%; $p=0.005$)

Tabla 15. Características de los pacientes según el punto de corte de 1.32 del ICM tardío

	Pacientes ICM tardío ≤ 1.32 (n=33)	ICM tardío > 1.32 (n=39)	p valor
Varones.,(%)	27 (82)	27 (69)	0.219
Edad, años	66 ± 9.6	65 ± 10	0.657
Diabetes (%)	16 (50)	20 (53)	0.727
QRS duración. ms	121 ± 32	116 ± 34	0.558
Cardiopatía isquémica, n (%)	15 (46)	22 (56)	0.354
Creatinina (mg/dl)	1.13 ± 0.42	0.99 ± 0.36	0.137
Hemoglobina (g/dl)	13.2 ± 1.8	13.5 ± 1.9	0.468
CRM			
FEVI (%)	22.1 ± 7.7	26.4 ± 8.2	0.028
VTDVI (mL/m2)	147.6 ± 41	138.9 ± 41	0.397
VTSVI (mL/m2)	115.2 ± 40	102.5 ± 40.4	0.209
FEVD (%)	39.5 ± 17.6	51.2 ± 15.8	0.005
Presencia de RTG, n (%)	28 (85)	31 (80)	0.556
RTG ≥ 7%, n (%)	18 (20)	20 (51)	0.782
Eventos			
VRP	14 (42)	8 (21)	0.044
VSR	11 (33)	6 (15)	0.074

FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; VTDVI: volumen telediastólico de ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico de ventrículo izquierdo; FEVD: fracción de eyección de ventrículo derecho; RTG: realce tardío de gadolinio; VPR: variable principal de resultado; VSR: variable secundaria de resultado.

La clasificación de la muestra en base al punto de corte de ICM tardío de 1.32 objetivó que 14 de 33 (64%) pacientes presentaron la VPR a lo largo de seguimiento, mientras que solamente 8 de 38 (36%) de los paciente con un ICM tardío >1.32 presentaron el evento combinado (p=0.027). Esta proporción de eventos, que casi se duplica en el grupo de pacientes con ICM tardío \leq 1.32 durante el seguimiento, también se mantuvo para la VSR (65% vs 35%, p=0.042) (Figura 22).

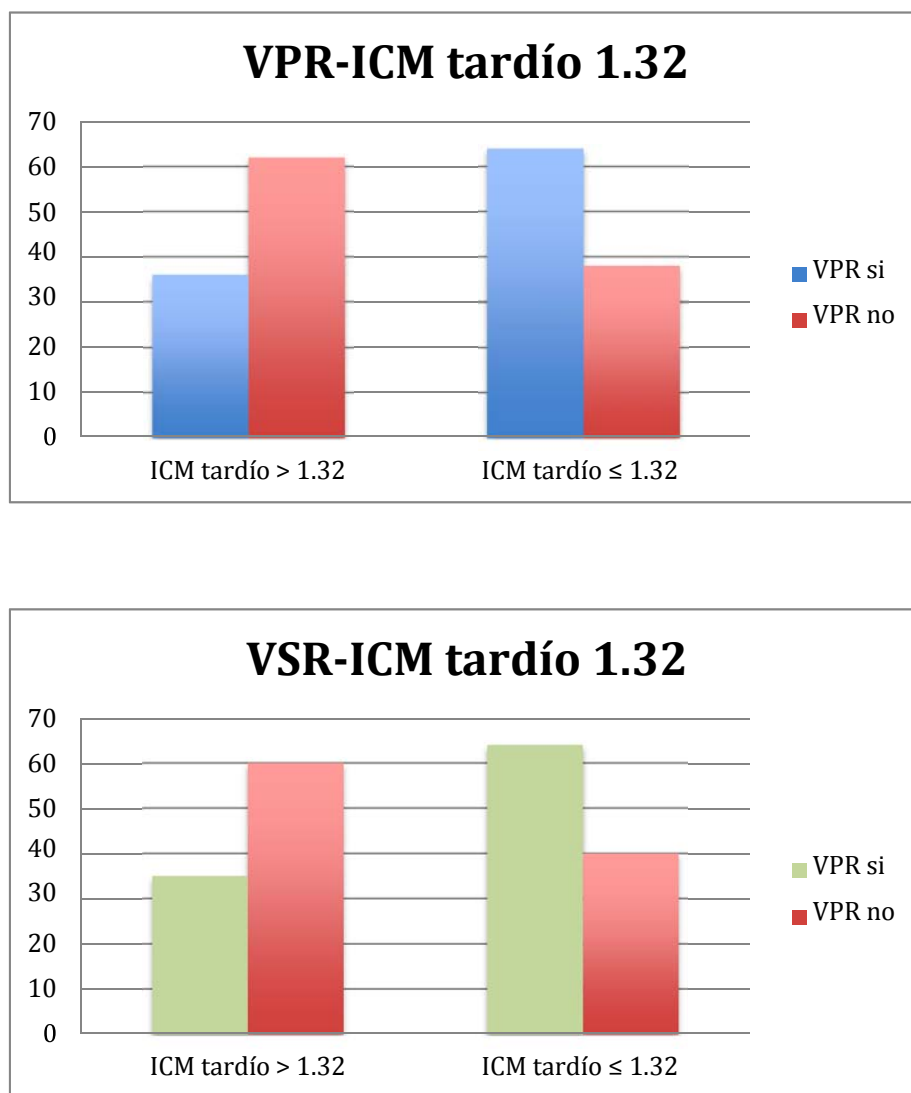


Figura 22. Distribución de la VPR y VSR en pacientes agrupados por el ICM tardío en el punto de 1.32. Porcentaje de eventos.

Las curvas de supervivencia acumulada tanto para la VPR como la VSR, muestran una clara separación entre los pacientes con un ICM tardío ≤ 1.32 o > 1.32 desde el inicio del seguimiento (Figura 23).

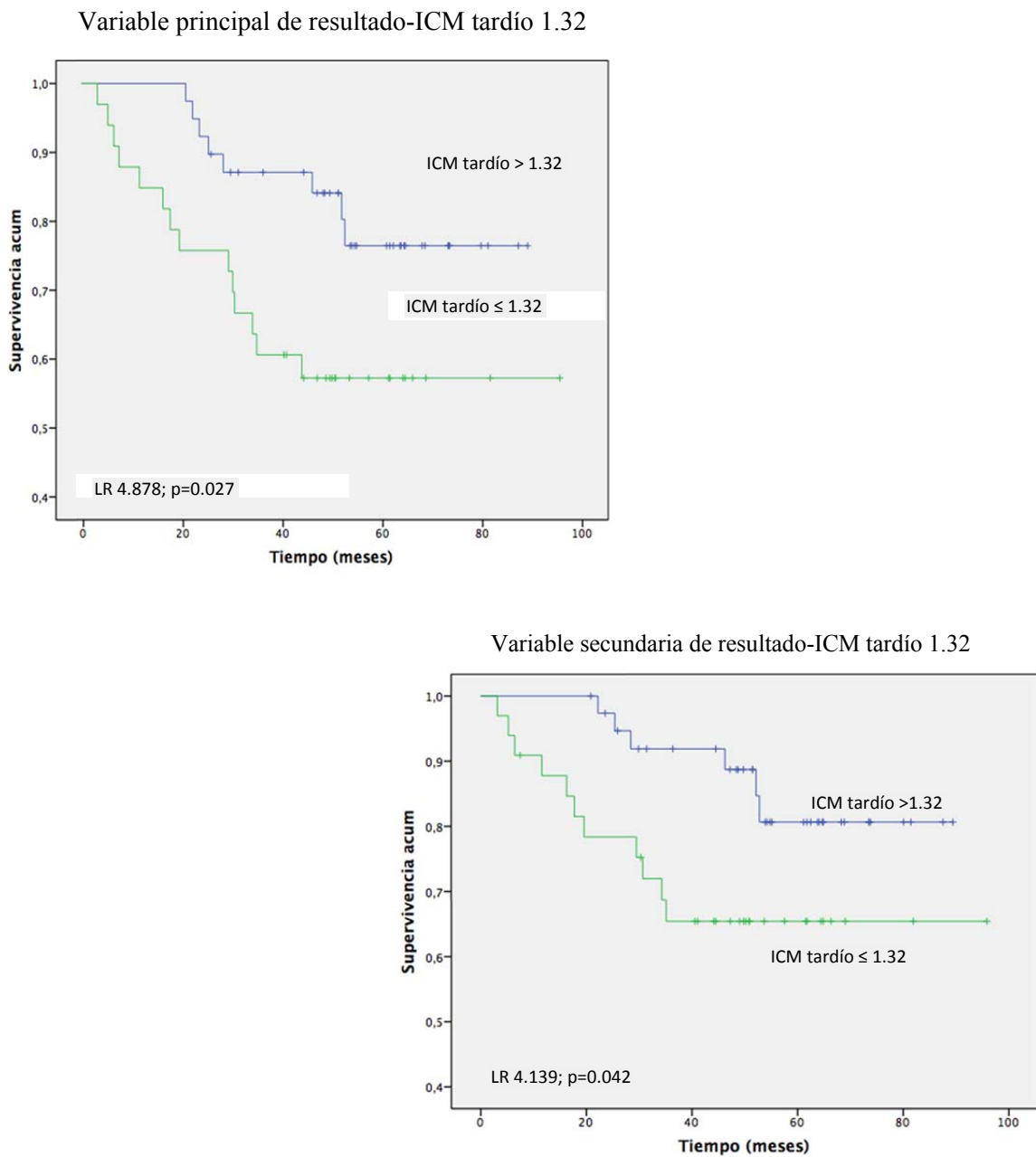


Figura 23. Curva de supervivencia acumulada entre los pacientes según el ICM tardío con punto de corte de 1.32 y VPR y VSR. *Long Rank global.*

5.2.4 Combinación de la presencia RTG y ICM tardío ≤ 1.32

Se decidió combinar la información de los hallazgos de la presencia de RTG en la CRM y el deterioro de la inervación cardíaca en la gammagrafía con ^{123}I -MIBG a través del ICM tardío. Para ello establecimos 3 grupos:

- Grupo A: pacientes de bajo riesgo (ausencia de RTG e ICM tardío >1.32)
- Grupo B: pacientes de riesgo intermedio (ausencia RTG e ICM tardío ≤ 1.32 o con presencia RTG e ICM tardío >1.32)
- Grupo C: pacientes de alto riesgo (presencia de RTG e ICM tardío ≤ 1.32)

En la Tabla 16 se muestra la distribución de los eventos de la VPR y la VSR en base a los 3 grupos de pacientes. Los pacientes del grupo A no presentaron ningún evento durante el seguimiento.

Con estos hallazgos, se construyó una curva de supervivencia de Kaplan-Meier dividiendo la muestra en 3 grupos (Figura 24). Encontramos que la presencia de RTG e ICM tardío ≤ 1.32 identificó a los pacientes con mayor riesgo en el combinado de muerte cardíaca y eventos arrítmicos. Además la combinación de ausencia de RTG e ICM tardío >1.32 identificó a grupo de pacientes con muy buen pronóstico durante el seguimiento. El grupo B resultó un grupo de riesgo de intermedio. Como se observa en la curva de supervivencia de Kaplan Meier de la figura 23, se muestra una clara separación desde el inicio del seguimiento entre el grupo de pacientes de buen pronóstico (grupo A) y el grupo de pacientes con peor pronóstico (grupo C). El grupo de riesgo intermedio (grupo B) tuvo un comportamiento más parecido al grupo de alto riesgo.

Tabla 16. Distribución de la VPR y VSR según la información combinada de la CRM y la gammagrafía con ^{123}I -MIBG.

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	p
Muerte cardíaca y evento arrítmico (VPR)	0 (0)	10 (28)	12 (43)	0.015
Evento arrítmico (VSR)	0 (0)	8 (22)	9 (32)	0.042

Variable principal de resultado

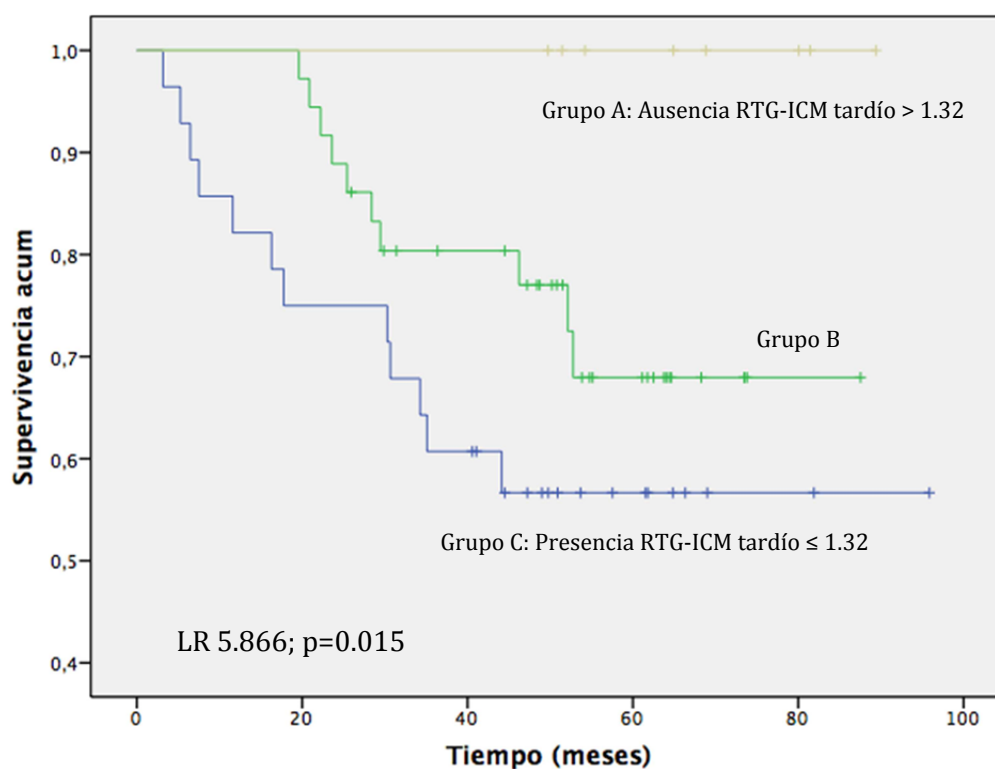


Figura 24. Curva de Kaplan-Meier en función de la presencia o ausencia de RTG y el ICM tardío en el punto de corte de 1.32: supervivencia de muerte cardíaca y evento arrítmico.

Esta diferenciación en 3 grupos, uno de buen pronóstico (grupo A), otro grupo intermedio (grupo B) y otro de riesgo alto (grupo C), con una diferencia también estadísticamente significativa en entre los 3 se mantuvo para la VSR (*Log Rank* 4.136; $p=0.042$). Figura 25.

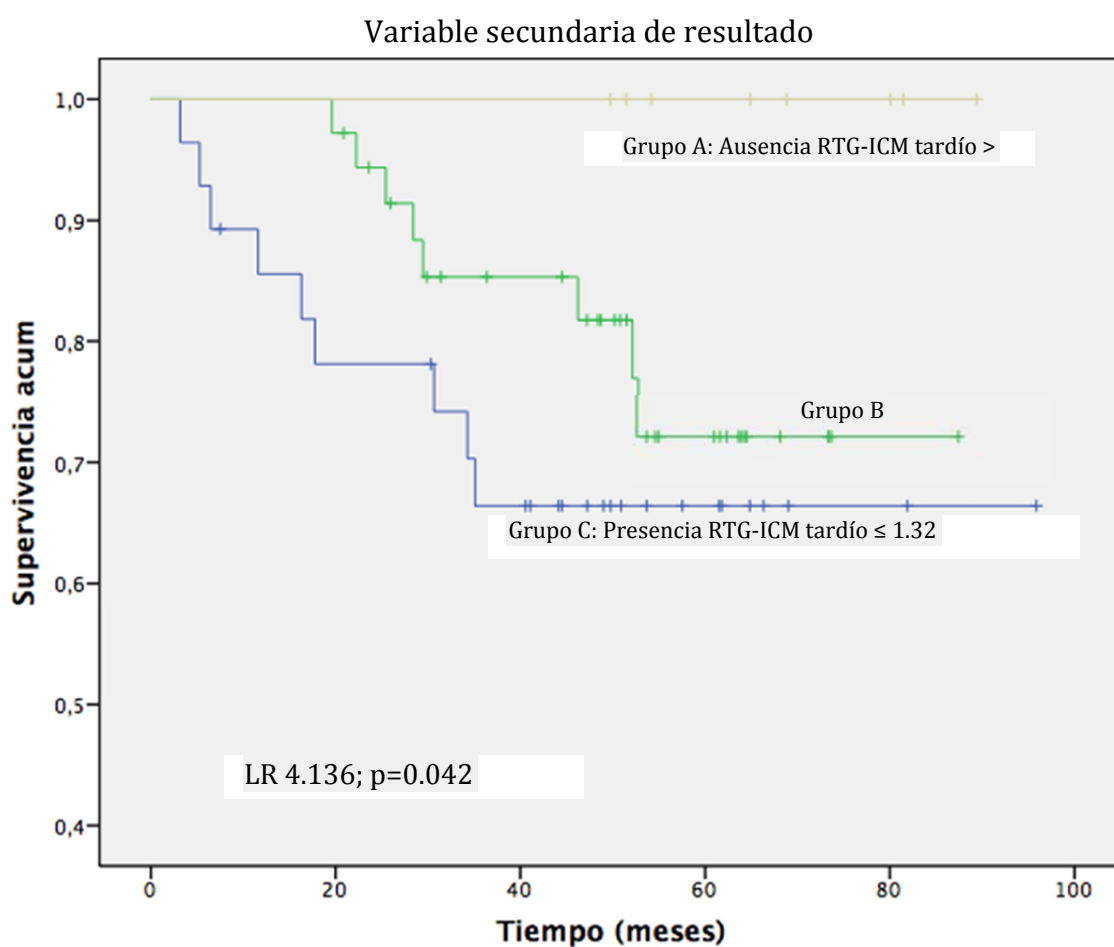


Figura 25. Curva de Kaplan-Meier en función de la presencia o ausencia de RTG y el ICM tardío en el punto de corte de 1.32: supervivencia evento arrítmico.

5.2.5 Predictores de eventos

Predictores de la VPR: muerte cardíaca y eventos arrítmicos

Para ello se realizó inicialmente un análisis univariado mediante regresión de Cox en el que se incluyeron variables clínicas como los factores de riesgo clásicos, parámetros analíticos y electrocardiográficos, parámetros de la CRM (incluyendo el porcentaje de RTG) y de la gammagrafía con ^{123}I -MIBG (incluidos ICM tardío ≤ 1.32 e índice de lavado ≥ 40) (Tabla 17).

Tabla 17. Resultados del análisis univariado de Cox, estimación de riesgo proporcional de eventos arrítmicos y muerte cardíaca en el seguimiento a largo plazo.

Variable	HR (IC 95%)	p
Sexo	0.805 (0.297-2.184)	NS
Edad	0.988 (0.948-1.030)	NS
Hipertensión arterial	2.120 (0.624-7.203)	NS
Diabetes mellitus	1.452 (0.620-3.397)	NS
Dislipemia	1.068 (0.431-2.646)	NS
Cardiopatía isquémica	1.345 (0.581-3.117)	NS
FA	2.849 (1.184-6.857)	0.019
QRS (mseg)	0.997 (0.983-1.011)	NS
Hemoglobina (g/dl)	0.871 (0.700-1.083)	NS
Creatinina (mg/dl)	2.491 (1.045-5.939)	0.040
Presencia de DAI	2.261 (0.921-5.552)	0.075
FEVI (%)	0.962(0.913-1.013)	NS
IVTDVI (ml/m ²)	1.012 (1.002-1.023)	0.022
IVTSVI (ml/m ²)	1.011 (1.000-1.021)	0.042
Porcentaje RTG (%)	1.027 (1.000-1.054)	0.046
FEVD (%)	0.984 (0.953-1.015)	NS
RTG $\geq 7\%$	2.237 (0.911-5.490)	0.079
ICM precoz	0.170 (0.013-2.226)	NS
ICM tardío	0.124 (0.012-1.323)	0.084
Índice de lavado	1.009 (0.988-1.030)	NS
ICM tardío ≤ 1.32	2.577 (1.078-6.158)	0.033
Índice de lavado ≥ 40	0.937 (0.404-2.170)	NS

DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IVTDVI: volumen telediastólico de ventrículo izquierdo indexado; IVTSVI: volumen telesistólico de ventrículo izquierdo indexado; RTG: realce tardío de gadolinio; FEVD: fracción de eyección de ventrículo derecho; ICM: índice corazón mediastino tardío.

Tal y como se muestra en la Tabla 17, la presencia de FA (HR 2.849), el aumento de 1 ml/m^2 tanto del IVTDVI como IVTSVI (HR 1.012, HR 1.011, respectivamente) y el aumento de 1 mg/dl de los niveles de creatinina, así como la presencia de un ICM tardío ≤ 1.32 (HR 2.577), resultaron predictores de la VPR (muerte cardíaca y evento arrítmico).

Predictores de la VSR: eventos arrítmicos

Realizamos el análisis univariado mediante regresión de Cox para la VSR (eventos arrítmicos). Los resultados se expresan en la Tabla 18. Observamos que la única variable que se asoció a la VSR fue el porcentaje de RTG encontrado en la CRM (HR 1.034; IC 1.005-10.63; $p=0.019$). Así mismo, encontramos una tendencia hacia la presencia de eventos arrítmicos en pacientes con ICM tardío ≤ 1.32 (HR 2.705; IC 0.997-7.340; $p=0.051$).

Tabla 18. Resultados del análisis univariado de Cox, estimación de riesgo proporcional de eventos arrítmicos en el seguimiento a largo plazo.

Variable	HR (IC 95%)	p
Sexo	0.839 (0.273-2.577)	NS
Edad	0.973 (0.929-1.020)	NS
Hipertensión arterial	2.492 (0.566-10.978)	NS
Diabetes mellitus	0.895 (0.345-2.321)	NS
Dislipemia	1.590 (0.513-4.933)	NS
Cardiopatía isquémica	1.604 (0.610-4.221)	NS
FA	1.894 (0.673-5.334)	NS
QRS (mseg)	1.003 (0.987-1.019)	NS
Hemoglobina (g/dl)	1.001 (0.767-1.306)	NS
Creatinina (mg/dl)	1.431 (0.402-5.100)	NS
FEVI (%)	0.995 (0.936-1.057)	NS
IVTDVI (ml/m2)	1.006 (0.992-1.020)	NS
IVTSVI (ml/m2)	1.002 (0.987-1.016)	NS
Porcentaje RTG (%)	1.036 (1.008-1.064)	0.012
FEVD (%)	0.988 (0.951-1.028)	NS
RTG \geq7%	2.506 (0.882-7.120)	0.085
ICM precoz	0.170 (0.013-2.226)	NS
ICM tardío	0.146 (0.010-2.135)	NS
Índice de lavado	1.009 (0.988-1.030)	NS
ICM tardío \leq1.32	2.705 (0.997-7.340)	0.051
Índice de lavado \geq40	0.995 (0.384-2.581)	NS
Presencia de DAI	2.508 (0.883-7.126)	0.075

DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IVTDVI: volumen telediastólico de ventrículo izquierdo indexado; IVTSVI: volumen telesistólico de ventrículo izquierdo indexado; RTG: realce tardío de gadolinio; FEVD: fracción de eyección de ventrículo derecho; ICM: índice corazón mediastino tardío.

6. DISCUSIÓN

En las dos últimas décadas, el implante de DAI ha cambiado el pronóstico y tratamiento de los pacientes con IC. La mayor parte de los ensayos clínicos aleatorizados han puesto de manifiesto una reducción de la mortalidad asociada al uso de DAI en los pacientes con deterioro de la FEVI. Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de DAI para prevención primaria de MSC en pacientes con MCD, en clase funcional II-III de la NYHA y FEVI < 35%.^{8,17}

Sin embargo, la mayoría de los pacientes a los que se les implanta un DAI nunca llegan a recibir una terapia apropiado del dispositivo implantado. Aunque el implante es exitoso en el 95% de los casos, a lo largo del seguimiento un 2% de los pacientes desarrollaran complicaciones infecciosas sobre el dispositivo y hasta un 7% de los pacientes con DAI-TRC tendrán un mal funcionamiento del dispositivo.⁸⁸ Por tanto, es importante seleccionar aquel grupo de pacientes que verdaderamente se va a beneficiar del implante del dispositivo en prevención primaria de MSC para evitar complicaciones indeseables en pacientes que nunca utilizarán el dispositivo.

Los resultados del presente estudio confirman que la detección de RTG mediante CRM y la evaluación de la inervación cardíaca mediante el ICM tardío en gammagrafía con ¹²³I-MIBG en pacientes con disfunción ventricular izquierda grave, constituyen unos indicadores no invasivos de riesgo arrítmico, MSC y muerte cardíaca, en pacientes evaluados para el implante de DAI en prevención primaria. LA utilización combinada de ambas técnicas puede convertirse en una nueva herramienta no invasiva en la estratificación de riesgo en estos pacientes, un grupo de pacientes de muy bajo riesgo arrítmico, en los que podría evitarse el implante del dispositivo.

6.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA.

Tratamiento médico con bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y betabloqueantes.

Uno de los avances más importantes en el tratamiento de la IC ha sido el tratamiento con IECA/ARA II. En la actualidad su combinación con diuréticos y betabloqueantes, y, más reciente, su reemplazo por el combinado sacubitril/valsartán constituye el trípode que asienta el tratamiento farmacológico de la mayoría de los pacientes con IC.⁶ Los IECA han sido utilizados en grandes ensayos clínicos y han demostrado que mejoran los síntomas y la supervivencia en los pacientes con IC,⁸⁹⁻⁹⁰ no solo por su efecto vasodilatador, sino también por el aumento en la producción de óxido nítrico y prostaglandinas, la disminución de aldosterona en la glándula adrenal y de NA en la hendidura sináptica, favoreciendo el remodelado ventricular. En nuestra muestra el uso de IECA/ARA II fue 92% del total de paciente y con una alta tasa de uso de betabloqueantes, que fue del 93%. Ningún paciente se encontraba en tratamiento con sacubitril/valsartán porque la inclusión de pacientes en nuestro estudio fue anterior a los resultados del estudio PARADIGM-HF⁶ y comercialización del fármaco. El estudio que incluyó 8300 pacientes con ICC en clase funcional II/III de la NYHA y tratamiento óptimo y fue detenido precozmente debido a la superioridad de sacubitril/valsartán frente a enalapril no solo por una reducción significativa en el riesgo de muerte cardiovascular (reducción del 20%), en el riesgo de primera hospitalización por IC (21%), en el riesgo de mortalidad total (16%), en el riesgo por mortalidad total (21%), sino que se observó una reducción significativa en el riesgo de MSC (reducción del 20%, HR=0.80; IC 95%, 0.68-0.94; p=0.008).⁶

Por tanto, aunque nuestra muestra de pacientes mostró un tratamiento correcto para IC con una alta tasa de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y uso de betabloqueantes, no ha evaluado el efecto de todas las dianas terapéuticas farmacológicas disponibles en el momento actual.

6.2 VARIABLES PRONÓSTICAS DE EVENTOS ARRÍTMICOS Y MUERTE CARDÍACA.

Fibrilación auricular

La prevalencia de FA varía con la severidad de la IC, con un rango del 8% de los pacientes en clase funcional I hasta el 40% de los pacientes en clase funcional IV.⁹¹

Los cambios fisiopatológicos que ocurren en pacientes con IC y FA son complejos y no se comprenden por completo. Las alteraciones en la activación neurohormonal, los parámetros electrofisiológicos y los factores mecánicos conspiran para crear un entorno en el que la IC predispone a la FA y la FA a exacerbar la IC.⁹²⁻⁹³ Un estudio publicado por Borleffs et al.⁹⁴ evaluó la presencia y pronóstico de FA en 955 pacientes con implante de DAI observando que los pacientes con FA permanente tenían más del doble de riesgo de mortalidad, descarga apropiada de DAI por TV y descargas inapropiadas del dispositivo que los pacientes con FA (Figura 26).

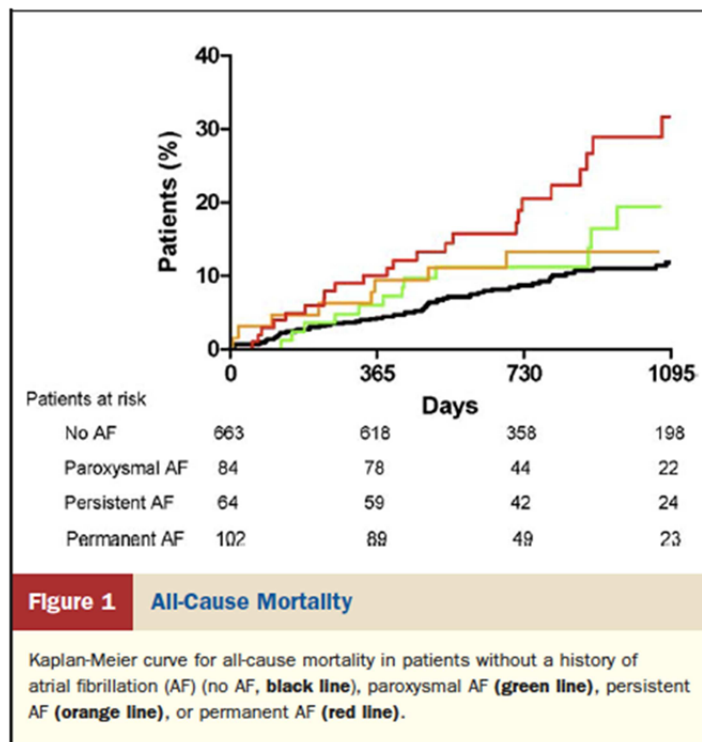


Figura 26. Imagen tomada de la referencia 94. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para todas las causas de muerte de la muestra de 955 pacientes con implante de DAI, observando como el grupo de paciente FA permanente (línea roja) muestra mucho peor pronóstico que los pacientes sin antecedentes de FA (línea negra).

En nuestra muestra la incidencia global de FA permanente fue del 31%, y su presencia fue estadísticamente superior en el grupo de pacientes con la VPR (50%) frente al grupo de paciente sin eventos (24%). El antecedente de FA multiplica casi por 3 el riesgo del evento combinado de muerte cardíaca y evento arrítmico en nuestra serie (HR 2.8; IC 1.2-6.9; $p=0.019$), aunque no el riesgo de evento arrítmico únicamente (HR 1.9; IC 0.7-5.3; $p > 0.05$). Por tanto, la presencia de FA es un factor que ensombrece el pronóstico de los pacientes con IC, aumentando el riesgo del combinado de muerte cardíaca y riesgo arrítmico de los pacientes con MCD y FEVI < 35%.

Insuficiencia renal

Los pacientes con FEVI reducida e IC tienen frecuentemente asociada la presencia de insuficiencia renal. Es conocido que la enfermedad renal crónica y/o la disminución del filtrado glomerular se asocia con un aumento de hasta 3 veces de los eventos cardiovasculares, no sólo en los pacientes con IC sino en pacientes sin enfermedad cardíaca.⁹⁵ Algunos estudios muestran una relación directa entre el grado de insuficiencia renal y el deterioro de la inervación miocárdica con ¹²³I-MIBG con el aumento de la morbilidad y la mortalidad.⁹⁶⁻⁹⁷

El deterioro de la función renal, que también se caracteriza por una hiperactividad del SNS, fue un predictor independiente de muerte cardíaca y eventos arrítmicos en nuestra muestra pacientes con IC y depresión grave de la FEVI, duplicando 2.5 veces el riesgo de presentar un evento en el seguimiento por cada aumento de 1 mg/dl de creatinina (HR 2.5; IC 1.04-5.94; p= 0.040). Sin embargo no se asoció con la VSR en el seguimiento.

CRM y RTG en pacientes con indicación de DAI en prevención primaria

La FEVI es actualmente el principal criterio para la selección de pacientes con MCD no isquémica para implante de DAI en una estrategia de prevención primaria de MSC, y aunque es un potente predictor de eventos cardiovasculares en pacientes con disfunción ventricular grave, frecuentemente se observa en la práctica clínica una falta de correlación entre el grado de severidad de la disfunción ventricular y la presencia de eventos en el seguimiento.

Los datos recopilados durante la última década han demostrado que el criterio de la

FEVI no justifica el mejor uso de las terapias de DAI. La mayoría de los pacientes a los que se les implanta un dispositivo DAI en base a la FEVI $< 35\%$ no solo no necesitan ninguna intervención del DAI sino que también podrían estar expuestos a los efectos secundarios de los dispositivos.⁹⁸ Sin embargo, una menor proporción de pacientes, incluso con FEVI $> 35\%$ (y no candidatos a implante de DAI según las guías de práctica clínica) podrían experimentar una MSC y, por lo tanto, no haberse beneficiado de la ventajas del implante de un dispositivo tipo DAI.

El valor de corte para FEVI $< 35\%$ asumido por las guías de práctica clínica no es producto de estudios prospectivos multicéntricos, sino que más bien procede de los criterios de inclusión utilizados en los principales ensayos clínicos de IC y TRC. La ecocardiografía sigue siendo una técnica con diversas limitaciones, como la dependencia del operador, la ventana acústica variable o la visualización inadecuada de los bordes endocárdicos, además de la dependencia de asunción geométricas. Por lo tanto, según lo publicado hasta ahora y pese a haberse demostrado la asociación entre el grado de disfunción sistólica e incremento del riesgo de eventos cardiovasculares, quizá no se debería asumir el valor numérico ecocardiográfico de FEVI $< 35\%$ como umbral de pronóstico adverso en estos pacientes.⁹⁹

Los resultados recientemente informados del ensayo aleatorizado DANISH han descubierto algunas de las limitaciones de las directrices actuales basadas en la FEVI. En 1.116 pacientes con MCD no isquémica (FEVI $< 35\%$), sintomáticos, asignados al azar al brazo de DAI frente a no DAI seguidos durante una mediana de casi 68 meses, se observó que el grupo de pacientes con DAI no obtuvo una reducción significativa de la muerte cardíaca.²⁰

En base a estos resultados, en los que la FEVI no parece el único marcador que nos permite estratificar correctamente el riesgo de muerte cardíaca y MSC de los pacientes con MCD, gana fuerza la fibrosis miocárdica identificada mediante RTG en la CRM. Actualmente, la CRM está adquiriendo una importancia creciente en la evaluación no sólo diagnóstica, sino también pronóstica de los pacientes con IC, merced a su excelente caracterización tisular. Se ha convertido en el patrón oro para la identificación y cuantificación no invasiva de la escara necrótica post-infarto y área de fibrosis en distintas miocardiopatías no isquémicas.^{43,100-102}

En la actualidad encontramos más de 32 estudios que incluyen un total de 8855 pacientes en los que se evalúa el papel predictor de esta técnica en diferentes patologías cardíacas.¹⁰³ De manera específica, varios estudios han demostrado que la presencia y extensión de RTG, tanto en paciente con MCD de origen isquémico como no isquémico, ha resultado predictor de eventos arrítmicos.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ Y otros estudios en la misma línea, pero en diferente dirección, han demostrado que la ausencia de RTG o menor extensión de RTG se asocian con la presencia de un remodelado reverso.¹⁰⁸⁻¹¹⁰

El metaanálisis y revisión de estudios más reciente a este respecto es el publicado por Di Marco et al.⁵⁰, en el que se analizó una muestra de 2948 pacientes de 29 estudios diferentes y evaluó la asociación entre la presencia de RTG y eventos arrítmicos o MSC en pacientes con MCD, en el que no todos los pacientes presentaban una FEVI < 35%. Los resultados mostraron que la presencia de RTG fue un predictor robusto de eventos arrítmicos. La asociación entre la presencia de RTG y el evento combinado arrítmico estuvo presente en estudios con FEVI media < 35%, pero también fue significativa en estudios con una FEVI media > 35%. Por tanto, los datos de este

metaanálisis confirman que la FEVI no es el único predictor de eventos arrítmicos en pacientes con MCD y sugiere que el RTG tiene un valor pronóstico superior e independiente al de la FEVI.

En esta misma línea, los resultados de nuestro estudio muestran que la presencia de RTG es el factor predictor más potente para el desarrollo de la VPR.

La incidencia global de RTG fue elevada, ya el 82% de los pacientes mostró RTG. La presencia de RTG fue elevada tanto el grupo de pacientes con la VPR como en el grupo de pacientes sin eventos. Entre los 22 pacientes que presentaron la VPR, 2 pacientes no tenían realce (15 % de los pacientes del grupo sin RTG), 4 pacientes tenían RTG no isquémico (28%) y 16 pacientes tenían RTG subendocárdico/transmural (36%). Aunque observamos una separación de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la VPR entre los pacientes con y sin RTG, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Por tanto, la presencia o ausencia de RTG no nos permitió identificar a pacientes con mayor probabilidad de muerte cardíaca y eventos arrítmicos en el seguimiento. Fue la cantidad de RTG en el análisis univariado de Cox (porcentaje de RTG) la que se asoció un peor pronóstico en el seguimiento con la VPR (HR 1.03; IC 1.00-1.05: p=0.046) y sobretodo con la VSR (HR 1.04; IC 1.01-1.06: p=0.012). Tal y como muestra la Figura 18, la curva de supervivencia de Kaplan-Meier para el grupo de pacientes con un score de RTG \geq 7% es claramente inferior que para el grupo de pacientes con un score $<$ 7% para la VPR.

Un estudio publicado recientemente en 2018 que ha incluido una muestra de 71

pacientes con MCD de origen no isquémico, ha evaluado la presencia de RTG como predictor de remodelado reverso. Los resultados han demostrado que la ausencia de RTG o la presencia de RTG < 7% son predictores de la presencia de remodelado reverso, asociándose a una mejoría de la FEVI.¹¹¹ Estos resultados refuerzan nuestros datos, ya que no solo la presencia de RTG, sino también la cantidad de RTG tiene importancia en el pronóstico de los pacientes con MCD.

Evaluación de la inervación cardíaca indicación de DAI en prevención primaria

Los valores de la inervación simpática cardíaca estimados mediante ¹²³I-MIBG en pacientes con IC y FEVI gravemente deprimida reportados en la literatura son muy variables. En el estudio ADMIRE,⁶⁶ primer estudio multicéntrico con más de 950 pacientes con ICC avanzada y disfunción ventricular grave se encontró un valor medio de ICM tardío de 1.44. Otros estudios que evaluaron el riesgo arrítmico mediante ¹²³I-MIBG hallaron valores medios de ICM tardío en el rango comprendido entre 1.81 publicado por Marshall et al.⁷⁴ y 1.47 publicado por Boogers et al.⁷⁵ En nuestra muestra, por su parte, el punto medio de ICM tardío fue 1.34, inferior al reportado en la literatura.⁶⁶⁻⁷¹ Aunque el estudio ADMIRE⁶⁶ estableció dicho punto en 1.6, en nuestro caso solo 5 de los 72 pacientes (7%) presentaron un ICM tardío >1.6, por lo que dicho punto de corte no resultó un buen predictor de eventos en nuestros pacientes. En nuestra muestra 1.32 fue el mejor punto de corte del ICM tardío según la curva ROC, punto de corte similar al reportado por Navarro-Peñalver⁷³ (ICM tardío 1.30) obtenido, como nuestros datos, de una muestra de pacientes nuestro medio con FEVI < 35%, tratamiento óptimo para IC y DAI en prevención primaria. Hasta el momento no se ha hallado un valor de corte estandarizado de mal pronóstico

del ICM tardío. Sin embargo, y a pesar de la disparidad en los valores medios del ICM precoz y tardío publicados en los estudios esta técnica presenta una excelente concordancia interobservador, lo que indica que la evaluación de la inervación cardíaca mediante ^{123}I -MIBG es una técnica muy reproducible y de fácil aplicación que podría convertirse en una herramienta útil en la estratificación de riesgo de pacientes con IC avanzada.

Tanto los pacientes con la VPR como con la VSR presentaron mayor deterioro de la inervación cardíaca simpática con menores valores en la cifras de ICM precoz y tardío y mayor tasa de lavado frente a los pacientes sin eventos, sin embargo estas diferencias no alcanzaron una diferencia estadísticamente significativa. Aún así si observamos las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de la Figura 22, observamos como la presencia de un ICM tardío ≤ 1.32 identificó a los pacientes con mayor riesgo tanto de muerte cardíaca y eventos arrítmicos como solo de eventos arrítmicos en el seguimiento. El análisis univariado de Cox se demostró que la presencia de un ICM tardío ≤ 1.32 aumentó 2.5 veces el riesgo de presentar la VPR en el seguimiento (HR 2.6; IC 1.1-6.2; $p=0.033$), y se observó una tendencia hacia el aumento del riesgo de la VSR (HR 2.7; IC 1.0-7.3), aunque ésta última no alcanzó significación estadística ($p=0.051$).

Al igual que nuestros resultados, numerosos estudios han demostrado que el deterioro de la actividad simpática en pacientes con IC predice eventos cardiacos,^{64-66,112} incluyendo eventos arrítmicos⁶⁷⁻⁷¹ independientemente de la etiología de la disfunción ventricular izquierda, ya que entre los mecanismos implicados en el desarrollo de arritmias en pacientes con IC se encuentra el aumento del tono simpático. Así

Nagahara et al.⁷¹ incluyeron prospectivamente 54 pacientes con IC y DAI, encontraron una correlación significativa e independiente entre el ICM tardío y la presencia de terapias apropiadas de DAI y MSC. Por otro lado, Tamaki et al.⁶⁸ demostraron que la tasa de lavado es un potente predictor de MSC en pacientes con IC crónica y disfunción ventricular izquierda independientemente de la FEVI. Más recientemente un estudio en nuestro medio con 36 pacientes ha demostrado que el ICM tardío y la tasa de lavado aportan información complementaria permitiendo identificar un grupo de pacientes de alto riesgo, ya que todos los pacientes con un ICM tardío < 1.3 y una tasa de lavado > 54 presentaron terapias durante el seguimiento.⁷³

Por tanto, la evaluación de la actividad simpática puede proporcionar información pronóstica independiente que ayude en la toma de decisiones previas al implante de DAI.¹¹³

Los datos de esta serie confirman la existencia de una relación directa entre el deterioro de la actividad cardíaca simpática cuantificada por gammagrafía de inervación miocárdica con ¹²³I-MIBG y la aparición de eventos cardíacos arrítmicos en el seguimiento, y corroboran los datos preliminares publicados previamente por nuestro grupo con una muestra más pequeña en la que se halló un marcado deterioro de la inervación cardíaca valorada por ¹²³I-MIBG en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, tanto de origen isquémico como no isquémico, con FEVI gravemente deprimida e indicación clase I de implante DAI en prevención primaria.¹¹⁴

Este estudio refuerza la hipótesis fisiopatológica que sugiere que los pacientes con disfunción del sistema autónomo presenta un aumento del riesgo de MSC. Se refuerza el papel de la gammagrafía de ^{123}I -MIBG como técnica no invasiva con utilidad pronóstica en la estratificación de pacientes de IC crónica, gracias a su capacidad en la identificación y predicción de muerte cardíaca y eventos arrítmicos en pacientes con IC avanzada, de origen isquémico y no isquémico. El uso de ^{123}I -MIBG en este contexto surge como técnica novedosa que permitiría identificar el grupo pacientes con mayor beneficio para implante de DAI en prevención primaria.

En resumen, nuestros resultados reafirman el valor pronóstico de la cuantificación de la inervación cardíaca con ^{123}I -MIBG en pacientes evaluados para implante de DAI en una estrategia de prevención primaria. Aún con la limitación de la disparidad de valores en las poblaciones estudiadas, el análisis de la actividad cardíaca adrenérgica podría surgir como nuevo marcador pronóstico en la identificación de un subgrupo de pacientes de alto riesgo de desarrollar un evento cardíaco arrítmico en el seguimiento.

Combinación de la CRM y la gammagrafía con ^{123}I -MIBG en la estratificación de riesgo

Sin duda alguna los datos más interesantes y novedosos de nuestro estudio son los que derivan de la información combinada que proporcionan ambas técnicas diagnósticas no invasivas como son la CRM y la gammagrafía cardíaca con ^{123}I -MIBG en la estratificación de MSC previo al implante de DAI en prevención primaria.

Nuestro estudio es el primero que combina la información que aporta por un lado la CRM

a través de la presencia de RTG, sustrato anatómico para las arritmias ventriculares y el remodelado ventricular; y por otro la gammagrafía de inervación cardíaca con ^{123}I -MIBG que valorar la hiperactividad del SNS en pacientes con IC, que favorecen el remodelado ventricular y desarrollo de arritmias ventriculares.

Combinando los dos marcadores de riesgo, por un lado la presencia de RTG en la CRM y por otro el valor de ICM tardío en la gammagrafía con ^{123}I -MIBG pudimos estratificar grupos de pacientes de bajo, medio y alto riesgo en el seguimiento, tanto para muerte cardíaca y eventos arrítmicos, como sólo eventos arrítmicos.

Durante un seguimiento medio de 48 meses observamos que el grupo de pacientes con **ausencia de RTG y con un ICM tardío > 1.32** (grupo de pacientes de bajo riesgo) no presentó ningún evento durante el seguimiento. Sin embargo, aquellos pacientes con **presencia de RTG y con ICM \leq 1.32** (grupo de pacientes con sustrato anatómico y funcional) etiquetados como un grupo de pacientes de alto de riesgo, fue el grupo de pacientes con peor evolución en el seguimiento, tanto la VPR como la VSR. Estos resultados se recogen tanto en la Figura 23 y 24 de los resultados. El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento combinado de muerte cardíaca y evento arrítmico (Figura 23), como para evento arrítmico (Figura 24), muestra 3 curvas de supervivencia, con diferencias estadísticamente significativas entre sí (VPR: LR 5.866, $p=0.015$, VSR: LR 4.136, $p=0.042$). Los pacientes con solo unos de los marcadores presentaron un riesgo intermedio durante el seguimiento (pacientes que muestran o el sustrato anatómico o el sustrato funcional).

En resumen nuestros resultados muestran que combinar la información de la CRM y la gammagrafía con ^{123}I -MIBG en pacientes con MCD y DVI grave, aportaría información pronóstica y ayudaría a seleccionar mejor los pacientes con mayor probabilidad de presentar peor evolución en el seguimiento, más allá del valor de la FEVI recomendada por las guías de práctica clínica, así como evitar el implante de dispositivos en pacientes que probablemente nunca lo necesiten.

Implante de DAI en prevención primaria

En nuestro estudio la tasa del implante de DAI fue del 51%, a pesar de que los pacientes cumplían criterios con indicación clase I para implante del mismo. Sin embargo, cabe destacar que la tasa de implante de DAI en nuestro centro fue similar a la de otros centros nacionales tal y como se recoge en el registro Español de Desfibrilador Automático Implantable de 2013.¹¹⁵ No se puede entender que la tasa de implante de DAI en prevención primaria fuera tan baja, sin conocer la situación económica del momento y las políticas restrictivas en materia sanitaria que limitaron mucho el implante de dispositivos en prevención primaria. Aunque los datos del último registro muestran que la tasa de implante de DAI ha aumentado, llegando a presentar una tasa de implante de DAI en prevención primaria $> 60\%$, aún muestra datos por números por debajo de la media europea.¹¹⁶ Los datos del último registro muestran que la tasa de implante de DAI ha aumentado, llegando a presentar una tasa de implante de DAI en prevención primaria $> 60\%$, aún muestra datos por números por debajo de la media europea.¹¹⁶

Tal y como refleja la tabla 8, los pacientes con y sin implante de DAI fueron comparables en las características basales, por tanto a priori el paciente con implante

de DAI no fue un paciente de más alto riesgo y con sospecha de peor evolución en el seguimiento. De igual modo, la presencia o ausencia de DAI tampoco resultó una variable predictora en el análisis univariado de Cox ni de la VPR ni de la VRS.

6.3 IMPLICACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con MCD tanto de origen isquémico como no isquémico tienen aumentado el riesgo de MSC por la presencia de arritmias ventriculares. La implantación de DAI en prevención primaria está indicada a todos los pacientes con alto riesgo de presentar una MSC en el seguimiento, como son paciente con FEVI <35% y deterioro de la clase funcional.⁸ Sin embargo, solo un número limitado de pacientes estratificados de acuerdo con estos criterios en realidad se benefician de un DAI, ya que en muchas ocasiones no precisan de un tratamiento antiarrítmico por el dispositivo. Pese a los criterios presentes en las guías de práctica clínica^{8,17} es necesario disponer de otros marcadores que mejoren la estratificación del riesgo individual en el paciente, pues en la práctica clínica diaria se observa frecuentemente una falta de correlación entre los criterios empleados y el pronóstico del paciente.

La gestión racional es prioritaria y necesaria en el marco de la gestión sanitaria actual, e identificar correctamente pacientes de alto y bajo riesgo arrítmico podría contribuir a una gestión racional y a una correcta optimización de los recursos disponibles en nuestro medio.

Los resultados de nuestro estudio sugieren que en este escenario clínico, la valoración de la presencia de RTG mediante CRM y de la inervación cardíaca simpática con ¹²³I-

MIBG, y, sobre todo la combinación de la información de ambas técnicas puede aportar información pronóstica relevante en los pacientes con MCD y disfunción ventricular izquierda grave, candidatos a implante de DAI en prevención primaria y puede convertirse en una nueva herramienta en la estratificación de riesgo, identificando un grupo de pacientes de muy bajo riesgo en los que podría evitarse el implante del dispositivo.

7. LIMITACIONES

1. Aunque en este estudio observamos una asociación entre la presencia de RTG y el deterioro de la actividad cardíaca simpática adrenérgica con la presencia de muerte cardíaca y eventos arrítmicos reconocemos las limitaciones del trabajo por tratarse de un análisis observacional, de carácter unicéntrico, con reducido tamaño muestral, cuya población es heterogénea.
2. Los pacientes incluidos en la muestra presentan una MCD de origen isquémico y no isquémico.
3. Desconocemos como ha podido influir de manera positiva el implante de DAI-TRC en la FEVI de los pacientes a los que se les ha implantado este tipo de dispositivo y el remodelado reverso que ha provocado.
4. La tasa de implante de DAI ha sido del 51% y algunos de los eventos registrados son terapias de dispositivo, como terapias apropiadas de DAI pudiendo incurrir en un sesgo, al no registrar eventos arrítmicos en pacientes a los que no se les ha implantado un dispositivo.
5. Se han excluido del estudio los pacientes con enfermedad infiltrativa del miocardio, miocardiopatía hipertrófica, enfermedad valvular significativa o miocarditis por cuanto podrían asociar la presencia de RTG. Por tanto, nuestros resultados, no son aplicable a estas formas de presentación de IC.

8. CONCLUSIONES

1. En nuestra muestra el 81% de los pacientes con miocardiopatía dilatada y depresión grave de la FEVI evaluados para implante de DAI en prevención primaria presentan RTG.
2. La presencia de un score RTG > 7% en la CRM aumentó 2.2 veces el riesgo de presentar un evento en el seguimiento.
3. La CRM aporta información pronóstica independiente de los datos ecocardiográficos y clínicos de los pacientes evaluados para implante de DAI en prevención primaria. Así pues la realización de una CRM para cuantificación de RTG debería convertirse en una herramienta rutinaria en la estratificación de riesgo y pronóstico.
4. Los pacientes con miocardiopatía dilatada y depresión grave de la FEVI evaluados para implante de DAI en prevención primaria presentan un marcado deterioro de la inervación cardíaca simpática cuantificada por ^{123}I -MIBG.
5. Los paciente con ICM tardío ≤ 1.32 tienen peor evolución con un mayor porcentaje de eventos en el seguimiento. La presencia de ICM tardío ≤ 1.32 aumentó 2,5 veces el riesgo de presentar una muerte cardíaca y/o un evento arrítmico.
6. La combinación de la presencia de RTG en la CRM y el valor del ICM tardío de la gammagrafía con ^{123}I -MIBG aporta información pronóstica adicional a la FEVI. Los pacientes con ausencia de RTG y con ICM tardío > 1.32 presentaron una buena evolución en el seguimiento, los paciente con RTG o ICM tardío ≤ 1.32 mostraron un

riesgo intermedio, mientras que los pacientes con RTG e ICM tardío ≤ 1.32 presentaron peor evolución en el seguimiento. Así, la combinación de la CRM y la gammagrafía con ^{123}I -MIBG permite estratificar pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo.

7. Junto a la presencia de RTG e ICM tardío ≤ 1.32 , la presencia de insuficiencia renal y el antecedente de fibrilación auricular son los otros predictores de eventos.

9. FINANCIACIÓN

Instituto Salud Carlos III. Fondo de Investigación Sanitaria (PI 10/01112). Beca Investigación Médica 2010 Fundación grupo ERESA. F. Ridocci-Soriano ha sido beneficiario Programa I3 SNS Intensificación actividad investigadora 2010 y 2012 del Instituto de Salud Carlos III y la Generalitat Valenciana.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:649–56.
2. Anguita Sánchez M1, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J; PRICE Study Investigators. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:1041-9.
3. Koelling TM, Chen R, Lubwama RN, L'Italien GJ, Eagle KA. The expanding national burden of heart failure in the United States: the influence of heart failure in woman. *Am Heart J.* 2004;137:74-8.
4. Senni M1, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med.* 1999;159:29-34.
5. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med.* 1992;327:685-91.
6. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;11;993-1004.

7. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L, Crespo Leiro M, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15:808–17.

8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 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). *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891-975.

9. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one year outcomes in patients with chronic heart failures and preserved mild range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1574-85.

10. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN; Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;34:1404-13.
11. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10:531–47.
12. Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, Block M, Gietzen F, Berger J, Kuck KH. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation.* 2002;105:1453–8.
13. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, Bitar C, Morady F; 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;41:1707–12.
14. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; 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;352:225–37.

15. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350:2151–8.

16. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 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 (ESC) — endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36: 2793-867.

17. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40.

18. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:1882-90.

19. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; 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;352:225–37.
20. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbø J, Videbæk L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjær H, Brandes A, Thøgersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbæk R, Hassager C, Svendsen JH, Høfsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2016;375:1221–30.
21. Halliday BP, Cleland JGF, Goldberger JJ, Prasad SK. Personalizing risk stratification for sudden death in dilated cardiomyopathy: the past, present and future. *Circulation.* 2017;136:215-31.
22. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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* 2013;128:240-327.

23. Pons F1, Lupón J, Urrutia A, González B, Crespo E, Díez C, Cano L, Cabanes R, Altimir S, Coll R, Pascual T, Valle V. Mortality and cause of death in patients with heart failure: findings at a specialist multidisciplinary heart failure unit. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:303-14
24. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, Pascual-Figal D, Grigorian-Shamagian L, Pavon R, Gonzalez-Juanatey JR, Cubero JM, Pastor L, Ordonez-Llanos J, Cinca J, de Luna AB; MUSIC Investigators. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2009;30:1088-96.
25. 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;24:1204–9.
26. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, John BT, Mariani R, McAnulty JH, Gunson K, Jui J, Chugh SS. 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;47:1161–6.
27. Frolov AV, Vaikhanskaya TG, Melnikova OP, Vorobiev AP, Guel LM. Risk stratification personalised model for prediction of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with chronic heart failure. *Kardiol Pol.* 2017;75:682-8.

- 28.** Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, Reddy RK, Marchlinski FE, Yee R, Guarnieri T, Talajic M, Wilber DJ, Fishbein DP, Packer DL, Mark DB, Lee KL, Bardy GH. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1009–17.
- 29.** Thijssen J¹, van den Akker van Marle ME, Borleffs CJ, van Rees JB, de Bie MK, van der Velde ET, van Erven L, Schalij MJ. Cost-effectiveness of primary prevention implantable cardioverter defibrillator treatment: data from a large clinical registry. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37:25-34.
- 30.** Lamb HJ, Kozerke S, Doonrbos J, Bax JJ, de Roos A. Clinical approach to cardiovascular magnetic resonance techniques. En: Higgings CB, Albert de Roos. Editores. MRI and CT of the Cardiovascular system. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1-18.
- 31.** Mitchell DG, Cohen MS. Cardiovascular techniques. En: MRI principles. Philadelphia: Saunders; 2004. p 315-336.
- 32.** Valbuena-López S, Hinojar R, Puntmann VO. Resonancia magnética cardiovascular en la práctica cardiológica: una guía concisa para la adquisición de imágenes y la interpretación clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:202-10.
- 33.** Aljizeeri A, Sulaiman A, Alhulaimi N, Alsaileek A, Al-Mallah MH. Cardiac magnetic resonance imaging in heart failure: where the alphabet begins! *Heart Fail Rev.* 2017;22:385-99.

34. Mayr M, Burkhalter F, Bongartz G. Nephrogenic systemic fibrosis: clinical spectrum of disease. *J Magn Reson Imaging* 2009;30:1289–97.
35. Beltrami CA, Finato N, Rocco M, Feruglio GA, Puricelli C, Cigola E, Sonnenblick EH, Olivetti G, Anversa P. The cellular basis of dilated cardiomyopathy in humans. *J Mol Cell Cardiol.* 1995;27:291–305
36. Bello D, Shah DJ, Farah GM, Di Luzio S, Parker M, Johnson MR, Cotts WG, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM, Gheorghide M, Kim RJ. Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing beta-blocker therapy. *Circulation.* 2003;108:1945-53.
37. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med.* 2000;343:1445-53.
38. Bogun FM, Desjardins B, Good E, Gupta S, Crawford T, Oral H, Ebinger M, Pelosi F, Chugh A, Jongnarangsin K, Morady F. Delayed-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic cardiomyopathy: utility for identifying the ventricular arrhythmia substrate. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1138–45.
39. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Tasseron S, Vermeulen JT, de Jonge N, Lahpor JR. Fractionated electrograms in dilated cardiomyopathy: origin and relation to abnormal conduction. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1071–8.

40. Hsia HH, Marchlinski FE. Electrophysiology studies in patients with dilated cardiomyopathies. *Card Electrophysiol Rev.* 2002;6:472–81.
41. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, Morarji K, Brown TD, Ismail NA, Dweck MR, Di Pietro E, Roughton M, Wage R, Daryani Y, O’Hanlon R, Sheppard MN, Alpendurada F, Lyon AR, Cook SA, Cowie MR, Assomull RG, Pennell DJ, Prasad SK. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA.* 2013;309:896–908.
42. Izquierdo M, Ruiz-Granell R, Bonanad C, Chaustre F, Gomez C, Ferrero A, Lopez-Lereu P, Monmeneu JV, Nuñez J, Chorro FJ, Bodi V. Value of Early Cardiovascular Magnetic Resonance for the Prediction of Adverse Arrhythmic Cardiac Events After a First Noncomplicated ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:755-61.
43. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, Sheppard MN, Poole-Wilson PA and Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1977–85.
44. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Danik SB, Shah RV, Dodson JA, Verdini DJ, Tokuda M, Daly CA, Tedrow UB, Stevenson WG, Jerosch-Herold M, Ghoshhajra BB, Kwong RY. CMR quantification of myocardial scar provides additive prognostic information in nonischemic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6:944–54.

45. 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: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:250–8.
46. Disertori M, Rigoni M, Pace N, Casolo G, Mas. M, Gonzini L, Lucci D, Nollo G, Ravelli F. 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;9:1046–55.
47. Masci PG, Doulaptsis C, Bertella E, Del Torto A, Symons R, Pontone G, Barison A, Droogn. W, Andreini D, Lorenzoni V, Gripari P, Mushtaq S, Emdin M, Bogaert J, Lombardi M. Incremental prognostic value of myocardial fibrosis in patients with non-ischemic cardiomyopathy without congestive heart failure. *Circ Heart Fail*. 2014;7:448–56.
48. Perazzolo Marra M, De Lazzari M, Zorzi A, Migliore F, Zilio F, Calore C, Vettor G, Tona F, Tarantini G, Cacciavillani L, Corbetti F, Giorgi B, Miotto D, Thiene G, Basso C, Iliceto S, Corrado D. 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;11:856–63.
49. Leyva F, Taylor RJ, Foley PW, Umar F, Mulligan LJ, Patel K, Stegemann B, Haddad T, Smith RE, Prasad SK. 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;60:1659–67.

- 50.** Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan T, White JA, Sramko M, Masci PG, Barison A, McKenna P, Mordi I, Haugaa KH, Leyva F, Rodriguez Capitan J, Satoh H, Nabeta T, Dallaglio PD, Campbell NG, Sabate X, Cequier A. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail.* 2017;5:28–38.
- 51.** Disertori M, Rigoni M, Pace N, Casolo G, Mas. M, Gonzini L, Lucci D, Nollo G, Ravelli F. 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;9:1046–55.
- 52.** Halliday BP, Gulati A, Ali A, Guha K, Newsome S, Arzanauskaite M, Vassiliou VS, Lota, A, Izgi C, Tayal U, Khalique Z, Stirrat C, Auger D, Pareek N, Ismail TF, Rosen SD, Vazir A, Alpendurada F, Gregson J, Frenneaux MP, Cowie MR, Cleland JGF, Cook SA, Pennell DJ, Prasad SK. Association between mid-wall 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.
- 53.** Martín Moreiras J , Cruz González, I., (2011), Manual de imagen en Cardiología, Barcelona, España. Ed. Pulso ediciones.
- 54.** Carrió I. Cardiac Neurotransmission. *Imaging. J Nucl Med.* 2001;42;1062-76.

55. Flotats A, Carrió I. Cardiac neurotransmission SPECT imaging. *J. Nucl Cardiol.* 2004;11;587-602.
56. Ungerer M, Bohm M, Elce J, et al. Altered expression of beta-adrenergic receptor and beta adrenergic receptors in the failing human heart. *Circulation.* 1993;87;454-63.
57. Flotats A, Carrió I, Agostini D, Le Guludec D, Marcassa C, Schäfers M, Somsen GA, Unlu M, Verberne HJ; EANM Cardiovascular Committee; European Council of Nuclear Cardiology. Proposal for standardization of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37;1802-12.
58. Carrió I, Cowie MR, Yamazaki J, Udelson J, Camici PG. Cardiac sympathetic imaging with mIBG in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3:92-100.
59. Nakajima K. Normal values for nuclear cardiology: Japanese databases for myocardial perfusion, fatty acid and sympathetic imaging and left ventricular function. *Ann Nucl Med.* 2010;24:125–35.
60. Parthenakis FI, Prassopoulos VK, Koukouraki SI, Zacharis EA, Diakakis GF, Karkavitsas NK, et al. Segmental pattern of myocardial sympathetic denervation in idiopathic dilated cardiomyopathy: Relationship to regional wall motion and myocardial perfusion abnormalities. *J Nucl Cardiol.* 2002;9:15–22.

61. Somsen GA, Verberne HJ, Fleury E, Righetti A. Normal values and within-subject variability of cardiac I-123 MIBG scintigraphy in healthy individuals: Implications for clinical studies. *J Nucl Cardiol.* 2004;11:126–33.
62. Merlet P, Benvenuti C, Moyse D, Pouillart F, Dubois-Rand. JL, Duval AM, Loisanche D, Castaigne A, Syrota A. Prognostic value of MIBG imaging in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Nucl Med.* 1999;40:917–23.
63. D. O. Verschure, B. L. F. van Eck-Smit, G. A. Somsen, R. J. J. Knol, H. J. Verberne. Cardiac sympathetic activity in chronic heart failure: cardiac ¹²³I-mIBG scintigraphy to improve patient selection for ICD implantation. *Neth Heart J.* 2016; 24:701–8.
64. Verberne H.J., Brewster L.M., Somsen G.A., Van Eck-Smit B.L. Prognostic value of myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: A systematic review. *Eur Heart J.* 2008;29:1147-59.
65. Sood N, Al Badarin F, Parker M, Pullatt R, Jacobson AF, Bateman TM, Heller GV. Resting perfusion MPI-SPECT combined with cardiac 123I-mIBG sympathetic innervation imaging improves prediction of arrhythmic events in non-ischemic cardiomyopathy patients: sub-study from the ADMIRE-HF trial. *J Nucl Cardiol.* 2013;20:813–20.

66. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, Agostini D, Weiland F, Chandna H, Narula J; ADMIRE-HF Investigators. 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;55:2212–21.
67. Boogers MJ, Borleffs CJ, Henneman MM, van Bommel RJ, van Ramshorst J, Boersma E, Dibbets-Schneider P, Stokkel MP, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Cardiac sympathetic denervation assessed with 123-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2769–77.
68. Tamaki S, Yamada T, Okuyama Y, Morita T, Sanada S, Tsukamoto Y, Masuda M, Okuda K, Iwasaki Y, Yasui T, Hori M, Fukunami M. Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts sudden cardiac death independently of left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results from a comparative study with signal-averaged electrocardiogram, heart rate variability, and QT dispersion. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:426–35.
69. Kioka H, Yamada T, Mine T, Morita T, Tsukamoto Y, Tamaki S, Masuda M, Okuda K, Hori M, Fukunami M. Prediction of sudden death in patients with mild-to-moderate chronic heart failure by using cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging. *Heart*. 2007;93:1213–8.

70. Arora A, Ferrick KJ, Nakata T, Kaplan RC, Rozengarten M, Latif F, et al. I-123 mIBG imaging and heart rate variability analysis to predict the need for an implantable cardioverter defibrillator. *J Nucl Cardiol*. 2003;10:121-31.
71. Nagahara D, Nakata T, Hashimoto A, Wakabayashi T, Kyuma M, Noda R, et al. Predicting the need for an implantable cardioverted defibrillator using cardiac metaiodobenzylguanidine activity together with plasma natriuretic peptide concentration or left ventricular function. *J Nucl Med*. 2008;49:225-33.
72. Nishisato K, Hashimoto A, Nakata T, Doi T, Yamamoto H, Nagahara D, et al. Impaired cardiac sympathetic innervation and myocardial perfusion are related to lethal arrhythmia: Quantification of cardiac tracers in patients with ICDs. *J Nucl Med*. 2010;51:1241-9.
73. Navarro-Peñalver M, Mohamed-Salem L, Domínguez F, de Haro-Del Moral FJ, Fernández-Lozano I, Pascual-Figal DA. Cardiac Sympathetic Innervation and Appropriate Therapies in Patients With an Implantable Cardioverter-Defibrillator in Primary Prevention. *Rev Esp Cardiol*. 2018 [Epub ahead of print].
74. Marshall A., Cheetham A., George R.S., Mason M., Kelion A.D. Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmia in heart failure patients receiving an implantable cardioverter defibrillator for primary prevention. *Heart*. 2012;98:1359-65.

75. Boogers M.J., Borleffs C.J., Henneman M.M., van Bommel R.J., van Ramshorst, Boersman E. et al. Cardiac sympathetic denervation assessed with 123-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2769-77.
76. Kioka H., Yamada T., Mine T., Morita T., Tsukamoto Y., Tamaki S. et al. Prediction of sudden death in patients with mild-to-moderate chronic heart failure by using cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging. *Heart.* 2007;93:1.213-18
77. Hachamovitch R, Nutter B, Menon V, Cerqueira MD. Predicting risk versus predicting potential survival benefit using 123i-MIBG imaging in patients with systolic dysfunction eligible for implantable cardiac defibrillator implantation: analysis of data from the prospective ADMIRE-HF study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8.
78. Tomoaki Nakata T, Hashimoto A, Sugawara H Imágenes cardíacas con metaiodobencilguanidina e insuficiencia cardíaca. *Curr Heart Fail Rep* 2013; 10:359- 64.
79. Acosta J, Fernández-Armenta J, Borràs R, Anguera I, Bisbal F, Martí-Almor J, Tolosana JM, Penela D, Andreu D, Soto-Iglesias D, Evertz R, Matiello M, Alonso C, Villuendas R, de Caralt TM, Perea RJ, Ortiz JT, Bosch X, Serra L, Planes X, Greiser A, Ekinçi O, Lasalvia L, Mont L, Berruezo A. Scar Characterization to Predict Life-Threatening Arrhythmic Events and Sudden Cardiac Death in Patients With Cardiac Resynchronization Therapy: The GAUDI-CRT Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11:561-72.

80. Stefanelli A, Treglia G, Giordano A. ¹²³I-MIBG Scintigraphy as a Powerful Tool to Plan an Implantable Cardioverter Defibrillator and to Assess Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure Patients. *Int J Mol Imaging*. 2012; 2012: 690468.

81. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernández-Avilés F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:2634-53.

82. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:210-8.

83. Mahrholdt H, Wagner A, Judd R, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2005;26:1461-74.

84. Harold JG, Bass TA, Bashore TM, Brindis RG, Brush JE Jr, Burke JA, Dehmer GJ, Deychak YA, Jneid H, Jollis JG, Landzberg JS, Levine GN, McClurken JB, Messenger JC, Moussa ID, Muhlestein JB, Pomerantz RM, Sanborn TA, Sivaram CA, White CJ, Williams ES; Presidents and Staff; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association; Society of Cardiovascular Angiography and Interventions. ACCF/AHA/SCAI 2013 update of the clinical competence statement on coronary artery interventional procedures: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training (writing committee to revise the 2007 clinical competence statement on cardiac interventional procedures). *Circulation*. 2013;128:436-72.

85. Task Force Members¹, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary

artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2013;34:2949–3003.

86. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35:2541-619.

87. Hattori N, Schwaiger M. Metaiodobenzylguanidine scintigraphy of the heart: what have we learnt clinically? *Eur J Nucl Med.* 2000;27:1-6.

88. McAlister FA¹, Ezekowitz JA, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E, Hartling L, Klassen T, Abraham W. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med.* 2004;141:381-90.

89. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Eng J Med.* 2003;348:2007-18.

90. Poole-Wilson, PA. ACE inhibitors and ARBs in chronic heart failure: the established, the expected and the pragmatic. *Med Clin North Am.* 2003;87:373-89.

- 91.** Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol.* 2003;20:91:2D-8D.
- 92.** Satake H, Fukuda K, Sakata Y, Miyata S, Nakano M, Kondo M, Hasebe Y, Segawa M, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Satake H, Fukuda K, Sakata Y, Miyata S, Nakano M, Kondo M, Hasebe Y, Segawa M, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. *Circ J.* 2015;79:381-90.
- 93.** Pedersen OD, Abildstrom SZ, Ottesen MM, Rask-Madsen C, Bagger H, Kober L, et al. Increased risk of sudden and non-sudden cardiovascular death in patients with atrial fibrillation/utter following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:290-95.
- 94.** Borleffs CJW, van Rees JB, van Welsenes GH, van der Velde ET, van Erven L, Bax JJ, et al. Prognostic importance of atrial fibrillation in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:879-85.
- 95.** Hohnloser S H, Israel W C. Current Evidence Base for Use of the Implantable Cardioverter-Defibrillator. *Circulation.* 2013;128:172-83.
- 96.** Doi T, Nakata T, Hashimoto A, Yuda S, Wakabayashi T, Kouzu H, Hase m, Tsuchihashi K, Miura T. Cardiac Mortality Assessment Improved by Evaluation of Cardiac Sympathetic Nerve Activity in Combination with Hemoglobin and Kidney Function in Chronic Heart Failure Patients. *J Nucl Med.* 2012;53:731-40.

97. Nakata T, Wakabayashi T, Kyuma M, Takahashi T, Hashimoto A, Ogata H, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Prognostic implications of an initial loss of cardiac metaiodobenzylguanidine uptake and diabetes mellitus in patients with left ventricular dysfunction. *J Card Fail.* 2003;9:113–21.
98. Arbustini E, Disertori M, Narula J. Primary Prevention of Sudden Arrhythmic Death in Dilated Cardiomyopathy: Current Guidelines and Risk Stratification. *JACC Heart Fail.* 2017;5:39-43.
99. Fabregat-Andrés O, García-González P, Valle-Muñoz A, Estornell-Erill J, Pérez-Boscá L, Palanca-Gil V, Payá-Serrano R, Quesada-Dorador A, Morell S, Ridocci-Soriano F. Beneficio clínico de la terapia de resincronización cardíaca con desfibrilador para pacientes con fracción de eyección > 35% por resonancia magnética. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:107-13.
100. Fieno DS, Kim RJ, Chen EL, Lomasney JW, Klocke FJ, Judd RM. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: distinction between reversible and irreversible injury throughout infarct healing. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1985-91.
101. Nazarian S, Bluemke DA, Lardo AC, Zviman MM, Watkins SP, Dickfeld TL, Meininger GR, Roguin A, Calkins H, Tomaselli GF, Weiss RG, Berger RD, Lima JA, Halperin HR. Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy. *Circulation.* 2005;112:2821-5.

- 102.** Wu E, Judd RM, Vargas JD, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ. Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet*. 2001;357:21-8.
- 103.** Flett AS, Westwood MA, Davies LC, Mathur A, Moon JC. The prognosis implications of Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:243-50.
- 104.** Scott PA, Rosengarten JA, Curzen NP, Morgan JM. Late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance imaging for the prediction of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1019–27.
- 105.** Dawson DK, Hawlisch K, Prescott G, Roussin I, Di Pietro E, Deac M, Wong J, Frenneaux MP, Pennell DJ, Prasad SK. Prognostic role of CMR in patients presenting with ventricular arrhythmias. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:335–44.
- 106.** Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, Kitagawa K, Schmidt A, Dalal D, Lai S, Bluemke DA, Gerstenblith G, Marbán E, Tomaselli GF, Lima JA. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2414–21.
- 107.** Iles L, Pfluger H, Lefkovits L, Butler MJ, Kistler PM, Kaye DM, Taylor AJ. Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:821–28.

- 108.** Masci PG, Schuurman R, Andrea B, Ripoli A, Coceani M, Chiappino S, Todiere G, Srebot V, Passino C, Aquaro GD, Emdin M, Lombardi M. Myocardial Fibrosis as a Key Determinant of Left Ventricular Remodeling in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: a contrast-enhanced cardiovascular magnetic study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:e79.
- 109.** Nabeta T, Inomata T, Fujita T, Iida Y, Ikeda Y, Sato T, Ishii S, Maekawa E, Mizutani T, Naruke T, Koitabashi T, Inoue Y, Ako J. Temporal change of myocardial tissue character is associated with left ventricular reverse remodeling in patients with dilated cardiomyopathy: A cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiol*. 2017;70:185-91.
- 110.** Kubanek M, Sramko M, Maluskova J, Kautznerova D, Weichet J, Lupinek P, Vrbska J, Malek I, Kautzner J. Novel predictors of left ventricular reverse remodeling in individuals with recent-onset dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:54-63.
- 111.** Barison A, Aimo A, Ortalda A, Todiere G, Grigoratos C, Passino C, Camici PG, Aquaro GD, Emdin M. Late gadolinium enhancement as a predictor of functional recovery, need for defibrillator implantation and prognosis in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2018;250:195-200.
- 112.** Agostini D, Verbene H.J, Buchert W, Knuuti J, Povinec P, Sambuceti G, et al. I-123-mIBG myocardial imaging for assessment of risk for major cardiac event in heart failure patients: Insights from a retrospective European multicenter study. *Eur J Nuc Med Mol Imaging* 2008;35:535-46.

- 113.** García-González P, Cozar-Santiago P, Fabregat-Andrés O, Sánchez-Jurado R, Estornell-Erill J, Ridocci-Soriano F. Evaluation of cardiac (123)I-MIBG imaging in patients with severe left ventricular dysfunction and indication for implantable cardioverter defibrillator. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:1000-2.
- 114.** Kelesidis I, Travin M.I. Use of cardiac radionuclide imaging to identify patients at risk for arrhythmic sudden cardiac death. *J Nucl Cardiol* 2012;19:142-52.
- 115.** Alzueta J, Fernández-Lozano J.M. Registro español de desfibrilador automático implantable. IX Informe oficial de la sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:881-93.
- 116.** Alzueta J, Fernández-Lozano J.M. Registro español de desfibrilador automático implantable. XIII Informe oficial de la sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:960-70.

a. ANEXOS

i. ANEXO I.

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Perfecto

Se incluye


Razon de exclusión

NHC

Apellidos Nombre Fecha

Fecha nacimiento Edad Sexo 0 1 Peso Talla

Calle Población Teléfono



CONSORCI
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA
HRE

Factores de riesgo

0 1 HTA

0 1 Dislipemia

0 1 Tabaquismo

0 1 Ex-tabaquismo

0 1 Diabetes

0 1 Obesidad

0 1 Isquemia MMII

0 1 ACV previo

0 1 IAM previo

Tratamiento médico

Betabloq <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	Nitratos <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Calcioantag <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	IECAS <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Digoxina <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	ARAII <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Diuréticos <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	Amiodarona <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
AAS <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	Otros antiarrit <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
P2Y12 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	Antiabet orales <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Sintrom <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	Insulina <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Heparina <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	Estatina <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Aldos <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	Ivabradina <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Más <input type="text"/>	

Analitica

Hb Hto Cr MDRD BNP HbA1c

Funcion renal Normal IR leve IR moderada IR severa IR dialisis

Coronariografia

Fecha coro TCI

DAp <input type="text"/>	Cxp <input type="text"/>	CDp <input type="text"/>	Diag <input type="text"/>
DAm <input type="text"/>	Cxm <input type="text"/>	CDm <input type="text"/>	OM1 <input type="text"/>
DAd <input type="text"/>	Cxd <input type="text"/>	CDd <input type="text"/>	OM2 <input type="text"/>
Coronariopatia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	Revasc Qx <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	IVP <input type="text"/>	

Perfecto

Se incluye

Razon de exclusión



CONSORCI
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA

DVI isquémica 0 1

ECG

QRS (mseg) Morfologia Normal BIRDHH BCRDHH BCRIHH TCIV
FA 0 1 2 3 Onda Q 0 1

RMN cardiaca

Fecha RMN

VTDVI (mL)	<input type="text"/>	VTDVD (mL)	<input type="text"/>
IVTDVI (mL/m2)	<input type="text"/>	IVTDVD (mL/m2)	<input type="text"/>
VTSVI (mL)	<input type="text"/>	VTSVD (mL)	<input type="text"/>
IVTSVI (mL/m2)	<input type="text"/>	IVTSVD (mL/m2)	<input type="text"/>
VSVI (mL)	<input type="text"/>	VSVD (mL)	<input type="text"/>
IVSVI (mL/m2)	<input type="text"/>	IVSVD (mL/m2)	<input type="text"/>
FEVI%	<input type="text"/>	FEVD%	<input type="text"/>
MVI (g)	<input type="text"/>	MVD (g)	<input type="text"/>
IMVI (g/m2)	<input type="text"/>	IMVD (g/m2)	<input type="text"/>
DTDVI (mm)	<input type="text"/>	VD (mm)	<input type="text"/>
DTSVI (mm)	<input type="text"/>		
TIV (mm)	<input type="text"/>		
PL (mm)	<input type="text"/>		

CONTRACTILIDAD BASAL

	ANTERIOR	ANTEROSEPTAL	INFEROSEPTAL	INFERIOR	INFEROLATERAL	LATERAL
BASAL	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
MEDIO	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Perfecto

Se incluye

Razon de exclusión



CONSORCI
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA

DISPOSITIVOS INTRACARDIACOS

Fecha implante

DISPOSITIVO

Motivo implante 1 2

0-Ninguno

1-DAI

2-TRC

3-DAI/TRC

1-Prevención primaria

2-Prevención secundaria

NHC	<input type="text"/>	Perfecto	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Apellidos	<input type="text"/>		Nombre	<input type="text"/>
Fecha nacimiento	<input type="text"/>	Edad	<input type="text"/>	NHC
Calle	<input type="text"/>		Población	<input type="text"/>
			Peso	<input type="text"/>
			Talla	<input type="text"/>
			Teléfono	<input type="text"/>

Evento 1

Fecha inicio seguimiento

Fecha_e

Tipo evento

0-Sin evento	2-Muerte súbita	4-Ingreso por ICC	6-Muerte cardíaca)
1-MS/PCR recuperada	3-Descarga apropiada	5-Ingreso por IAM	7-TV 8-Muerte no

Si muerte no cardíaca

Evento 2

Fecha_e2

Tipo evento 2

muerte no car 2

Evento 3

Fecha_e3

muerte no car 3

Tipo evento 3

ii. ANEXO II

ESPECIFICACIONES TÉCNICAS EQUIPO DE CRM

MAGNETON SONATA®

INFORMACIÓN Y ESPECIFICACIONES TÉCNICAS

Aplicaciones clínicas	Cuerpo entero
Configuración	Compacta
Bovinas de superficie	Cuerpo, cabeza, médula espinal, rodillas, cuello, tórax, extremidades, mama, hombro, otros.
Espectroscopia	Sí
Sincronización	Electrocardiografica/ Respiratoria
Secuencias de pulso	GRE, IR, FIR, STRI, TrueIR/FISP, FSE, FLAIR, MT, SS-FSE, MTC, MSE, EPI, 3D DESS//CISS/PSIF, GMR
Modos de imagen	Simple, multicorte, volumétrica, multiángulo
TR	1.5 mg / 256 matriz
TE	0.58 mseg / 256 matriz
Simple//Multi corte	178 imágenes / seg (256 x 256 / 100% FOV)
FOV	0.5 cm- 40 cm
Grosor de corte	Mínimo 2D/3D: 0.1/0.05 mm
Matriz de visualización	Pantalla completa 1024 x 1024
Matriz de medición	64 x 64 hasta 1024 x 1024
Resolución espacial	10 micrómetros en el plano
Tipo de imán	Superconductor, criogenizado simple
Peso del imán	4050 kg, 5500 kg en funcionamiento
Dimensiones	236 x 215 x 160 cm
Requerimiento energético	380/400/420/440/480 V
Campo magnético	1.5 T
Aplicaciones clínicas	Cuerpo entero
Configuración	Compacta
Bovinas de superficie	Cuerpo, cabeza, médula espinal, rodillas, cuello, tórax, extremidades, mama hombro. otros.
Espectroscopia	Sí

Sincronización	Electrocardiografica/ Respiratoria
Secuencias de pulso	GRE. IR. FIR. STRI. TrueIR/FISP. FSE. FLAIR. MT. SS-FSE. MTC. MSE. EPI. 3D DESS//CISS/PSIF. GMR
Modos de imagen	Simple. multicorte. volumétrica. multiángulo
TR	1.5 mg / 256 matriz
TE	0.58 mseg / 256 matriz
Simple//Multi corte	178 imágenes / seg (256 x 256 / 100% FOV)
FOV	0.5 cm- 40 cm
Grosor de corte	Mínimo 2D/3D: 0.1/0.05 mm
Matriz de visualización	Pantalla completa 1024 x 1024
Matriz de medición	64 x 64 hasta 1024 x 1024
Resolución espacial	10 micrómetros en el plano
Tipo de imán	Superconductor. criogenizado simple
Peso del imán	4050 kg. 5500 kg en funcionamiento
Dimensiones	236 x 215 x 160 cm
Requerimiento energético	380/400/420/440/480 V
Campo magnético	1.5 T

⊙ ANEXO III

ESPECIFICACIONES TÉCNICAS EQUIPO DE

GAMMAGRAFÍA

PHILIPS BRIGHTVIEW SPECT®

INFORMACIÓN Y ESPECIFICACIONES TÉCNICAS

Aplicaciones clínicas	Cuerpo entero
Configuración	DOBLE CABEZAL
Cabezales	LEHR. MEGP. HEGP
SPECT	Sí
Sincronización	Electrocardiográfica
Modos de imagen	Estática, Rastreo, SPECT
Rango de Energía	56 – 920 KeV
FOV	40.6 x 54 cm
Resolución espacial intrínseca	4 mm
Matriz de visualización	Pantalla completa 1024 x 1024
Matriz de medición	64 x 64 hasta 1024 x 1024
Dimensiones del Gantry	221.5 cm x 198 cm x 174 cm (alto x profundo x ancho)
Peso del equipo (sin colimadores)	1.755 kg
Requerimiento energético	30ª 208-240V, 50/60 Hz fase única
Capacidad peso máximo paciente	205 kg
Requerimientos ambientales de la sala	16 – 24°C (+/- 5°C); Humedad 20-75%

