

COMENTARIO EDITORIAL

¿Es oportuno actualizar las guías en base a una estratificación apropiada del riesgo de muerte súbita en pacientes con miocardiopatías?



Ana C Alba

Ana C Alba, MD PHD.

La predicción de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca es un desafío. Muchas características de los pacientes pueden influir en el pronóstico, y habitualmente coexisten factores de riesgo y factores “protectores” en un mismo paciente, lo cual hace la estimación del riesgo aún más problemática. Este fenómeno se exagera en el caso de predecir el riesgo de muerte súbita provocado por arritmias ventriculares.

Tradicionalmente, el riesgo de muerte súbita se estima en base a la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y la presencia de síntomas de insuficiencia cardíaca (disnea o fatiga ante el esfuerzo). Las guías recomiendan en pacientes con un riesgo suficientemente alto el uso del desfibrilador automático implantable (DAI) para la prevención primaria de muerte súbita.^(1,2) Esta estimación del riesgo se basa en los criterios de inclusión de ensayos de control aleatorizados que demuestran el beneficio clínico del DAI en reducir la mortalidad en general y el riesgo de muerte súbita. Las recomendaciones actuales refieren que pacientes con cardiopatía isquémica con una FEVI de <35% y pacientes con cardiopatía no isquémica con un FEVI <30% sean tratados con DAI.

Los pacientes incluidos en el grupo control (no tratados con DAI) de los ensayos aleatorizados que sustentan las recomendaciones actuales mostraron una mortalidad en pacientes con miocardiopatía isquémica del 9%-20% al año⁽³⁻⁶⁾ y del 40-50% a los 5 años;⁽³⁻⁵⁾ y en pacientes con miocardiopatía no isquémica del 4%-8% al año y 20%-30% a los 5 años.^(3,7-9)

Desafortunadamente este criterio simplificado de identificación del riesgo de muerte súbita e indicación del DAI basado en la FEVI y síntomas priva a algunos pacientes de recibir DAI cuando en realidad se beneficiarían, y en otros casos motivan el tratamiento innecesario

de algunos pacientes con DAI que tienen un riesgo de muerte súbita bajo. Muchos investigadores han contribuido con evidencia valiosa sobre otros factores pronósticos o métodos de estimación del riesgo de muerte súbita para superar las limitaciones sugeridas.

El artículo de Zegard et al⁽¹⁰⁾ publicado en JACC, específicamente, reporta los resultados de un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 979 pacientes con miocardiopatía isquémica estudiados con resonancia magnética cardíaca (RMC) usando gadolinio para la evaluación del realce tardío, o fibrosis, entre 2010 y 2017 en un solo centro. Los pacientes fueron incluidos independientemente de la FEVI; un 49% con revascularización previa (18% angioplastia coronaria y 31% cirugía de bypass coronario); cerca del 72% de los pacientes tenía una FEVI por encima del 35%, umbral estándar para la implantación profiláctica del DAI. Los investigadores cuantificaron la zona de fibrosis y la zona gris de fibrosis, la cual representa una zona mixta de fibrosis y miocardio viable; el 85% de los pacientes presentaron fibrosis y el 50% demostraron una zona gris de >5 gramos. Durante casi 6 años de seguimiento, el 3% de los pacientes experimentaron muerte súbita y el 8% arritmias ventriculares o muerte súbita. La cantidad de zona gris discriminó pacientes en riesgo mejor que la FEVI. La presencia de zona gris de >5 gramos demostró una sensibilidad del 89% (no diagnosticando un 11% de los pacientes que murieron súbitamente) mientras que la FEVI de <35% demostró una sensibilidad del 57% (no diagnosticando un 43% de los pacientes que murieron súbitamente). Los autores realizaron un análisis ajustado en base a la edad, sexo, FEVI, historia de infarto miocárdico y revascularización, teniendo en cuenta el riesgo competitivo de otras causas de muerte, y solo incluyendo pacientes con fibrosis. Se observó que la presencia de una

zona gris de >5 gramos se asoció con un mayor riesgo de muerte súbita o arritmias ventriculares de aproximadamente 6 (de 3 a 10) veces más alto que pacientes con una zona gris de menor dimensión. La presencia de una zona gris no se relacionó con la mortalidad general en el análisis ajustado.

El estudio de Zegard et al(10) tiene limitaciones. Es un estudio retrospectivo, los cortes y la definición de la zona gris fueron establecidos en base al análisis de la información recolectada en este estudio, por lo que los resultados necesitan una verificación prospectiva e independiente en otras cohortes. Los pacientes incluidos representan una muestra heterogénea, algunos revascularizados y algunos con antecedentes de infarto miocárdico. Mientras que esa heterogeneidad aumenta la generalización de los resultados, crea, a su vez, incertidumbre sobre el riesgo en cada uno de estos subgrupos de pacientes. El estudio ajustado se limitó a pocos factores de confusión debido al bajo número de eventos, originando la oportunidad de sobreestimar la asociación entre la presencia de fibrosis y el riesgo de muerte súbita. La mayoría de los pacientes presentaron fibrosis lo cual hace sospechar la presencia de sesgo de evaluación, en el que solo un cierto grupo de pacientes fue estudiado con una RMC. Este sesgo puede llevar a una sobreestimación de la sensibilidad y precisión pronóstica.(11) Quizás el número bajo de pacientes explique la ausencia de eventos arrítmicos en pacientes sin fibrosis y un intervalo de confianza amplio; no obstante, el límite inferior del intervalo de confianza es alto y de significativa importancia clínica (el riesgo de muerte súbita o arritmias ventriculares fue 3 veces más alto en pacientes con una zona gris de >5 gramos). La presencia de arritmias ventriculares sostenidas se asocia a riesgo de muerte súbita, pero no es equivalente a muerte súbita, ya que cierta proporción de estos episodios habría terminado espontáneamente; por ello, el verdadero riesgo de muerte súbita puede haber sido sobreestimado.

A pesar de estas limitaciones, el estudio de Zegard et al(10) ofrece evidencia importante en la estratificación de riesgo de muerte súbita en pacientes con cardiopatía isquémica con fibrosis miocárdica y específicamente en pacientes con zona gris. Si bien el realce tardío de gadolinio no es específico de una enfermedad determinada, representa comúnmente fibrosis, e identifica la predisposición para arritmias ventriculares. Las fibras musculares sobrevivientes en regiones con fibrosis intercalada, identificadas como zona gris, presentan una conducción eléctrica retardada que puede resultar en el bloqueo funcional y perpetuar arritmias ventriculares reentrantes.

Numerosos estudios proveen información importante sobre el papel de la RMC para la estratificación del riesgo de arritmia en muchas miocardiopatías, incluyendo sarcoidosis,(12) miocardiopatía hipertrófica,(13) miocardiopatía no isquémica,(14,15) etc. Esos estudios han demostrado que regiones de fibrosis identificadas por el realce tardío con gadolinio pueden estar presentes a pesar de una FEVI conservada y se asocian a alto riesgo de muerte súbita.

Los resultados presentados aquí por Zegard et al(10) son importantes para mejorar un sistema de estratificación de riesgo y pronóstico en pacientes con miocardiopatía isquémica; y refuerzan el principio cada vez más establecido de que la presencia de fibrosis augura un mal pronóstico y puede ser importante en el desarrollo de modelos de predicción de riesgos más precisos.

Sin embargo, quedan varias preguntas, incluyendo la relación entre la ausencia o presencia de fibrosis o zona gris ante la coexistencia de otros factores o características de los pacientes (por ejemplo, pacientes revascularizados, pacientes con FEVI muy baja o normal, pacientes con altas dosis de betabloqueantes, etcétera). El riesgo absoluto de muerte súbita en pacientes con ciertas características puede ser tan bajo que no justifica la indicación primaria del DAI. Este estudio resalta la importancia de refinar la estrategia de estratificación de riesgo para identificar pacientes que actualmente no serían tratados con DAI en base a las recomendaciones actuales de las guías, como aquellos con FEVI >35% con riesgo arrítmico significativo (por ejemplo, pacientes *con* fibrosis), y pacientes que son tratados con DAI a pesar de no obtener beneficio clínico significativo (por ejemplo, pacientes *sin* fibrosis). Estudios como el de Zegard et al demuestran la necesidad de actualizar las guías de recomendaciones para la prevención de muerte súbita por arritmias ventriculares. El ensayo aleatorizado CMR-GUIDE evaluará el beneficio del DAI para la prevención primaria de muerte súbita en pacientes con miocardiopatía isquémica y no isquémica que tienen fibrosis objetivada en RMC y FEVI entre 35% y 50%.(16) Se necesitan más estudios como el CMR-GUIDE para aclarar nuevas estrategias de estratificación de riesgo de muerte súbita e identificar pacientes en poblaciones con un amplio rango de FEVI que deberían ser tratados con DAI.

DECLARACIONES

Ninguna

AGRADECIMIENTOS: Agradezco al Dr. Raúl Ortego por la edición de esta editorial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793-867.
2. Kusumoto FM, Calkins H, Boehmer J et al. HRS/ACC/AHA expert consensus statement on the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients who are not included or not well represented in clinical trials. *Circulation* 2014;130:94-125.
3. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
4. Buxton A, Lee KL, Fishbein DP et al. A randomized study of hte prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 1999;341:1882-90.
5. Moss AJ, Hall J, Cannom DS et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Eng J Med* 1996;335:1933-40.
6. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
7. Bansch D. Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: The Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453-1458.
8. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with non ischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic non sustained ventricular tachycardia-AMIOVIRT. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41:1707-1712.
9. Kadish A, Dyer A, Daubert JP et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-8.
10. Zegard A, Okafor O, de Bono J et al. Myocardial Fibrosis as a Predictor of Sudden Death in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:29-41.
11. Ladapo JA, Blecker S, Elashoff MR et al. Clinical Implications of Referral Bias in the Diagnostic Performance of Exercise Testing for Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association* 2013;2:e000505.
12. Coleman GC, Shaw PW, Balfour PC, Jr. et al. Prognostic Value of Myocardial Scarring on CMR in Patients With Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovascular imaging* 2017;10:411-420.
13. Weng Z, Yao J, Chan RH et al. Prognostic Value of LGE-CMR in HCM: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovascular imaging* 2016;9:1392-1402.
14. Ganesan AN, Gunton J, Nucifora G, McGavigan AD, Selvanayagam JB. Impact of Late Gadolinium Enhancement on mortality, sudden death and major adverse cardiovascular events in ischemic and nonischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology* 2018;254:230-237.
15. Alba AC, Gaztañaga J, Foroutan F et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement for the Prediction of Cardiovascular Outcomes in Dilated Cardiomyopathy: An International, Multi-Institutional Study of the MINICOR Group. *Circulation Cardiovascular imaging* 2020;13:e010105.
16. Selvanayagam JB, Hartshorne T, Billot L et al. Cardiovascular magnetic resonance-GUIDEd management of mild to moderate left ventricular systolic dysfunction (CMR GUIDE): Study protocol for a randomized controlled trial. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2017;22:e12420.