

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Fibrosis miocárdica como predictor de muerte súbita en pacientes con enfermedad coronaria



Abbasin Zegard, MBChB,^{a,b} Osita Okafor, MBChB,^{a,b} Joseph de Bono, MD,^b Manish Kalla, MD,^b Mauro Lencioni, MD,^b Howard Marshall, MD,^b Lucy Hudsmith, MD,^b Tian Qiu, PhD,^a Richard Steeds, MD,^b Berthold Stegemann, PhD,^a Francisco Leyva, MD^a

RESUMEN

ANTECEDENTES La "zona gris" de fibrosis miocárdica (FZG) observada en la cardi resonancia magnética puede ser un sustrato de arritmias ventriculares (AV).

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue determinar si la FZG predice la muerte súbita cardíaca (MSC) y las AV (fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sostenida) en los pacientes con enfermedad coronaria (EC) y una amplia gama de valores de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI).

MÉTODOS En este estudio retrospectivo de pacientes con EC, se determinó la presencia de fibrosis miocárdica en la evaluación visual (FM_{EV}) y la masa de la FZG en los pacientes con FM_{EV} en relación con la MSC y con la variable de valoración arrítmica combinada formada por la MSC y las AV.

RESULTADOS De un total de 979 pacientes (media de edad [\pm DE]: 65,8 \pm 12,3 años), 29 (2,96%) presentaron una MSC y en 80 (8,17%) se produjo un evento de la variable de valoración arrítmica a lo largo de una mediana de 5,82 años (rango intercuartílico: 4,1 a 7,3 años). En el conjunto de la cohorte, la FM_{EV} mostró una intensa asociación con la MSC (*hazard ratio*: 10,1, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,42 a 1278,9) y con la variable de valoración arrítmica (*hazard ratio*: 28,0; IC del 95%: 4,07 a 3525,4). En los análisis de riesgos competidores, las asociaciones entre la FEVI < 35% y la MSC (*hazard ratio* de la subdistribución [sHR]: 2,99; IC del 95%: 1,42 a 6,31) y la variable de valoración arrítmica (sHR: 4,71; IC del 95%: 2,97 a 7,47) fueron más débiles. En los análisis de riesgos competidores de la subcohorte de pacientes con FM_{EV} (n = 832), la FZG determinada con el empleo del método de 3DE (FZG_{3DE}) > 5,0 g mostró una asociación intensa con la MSC (sHR: 10,8; IC del 95%: 3,74 a 30,9) y con la variable de valoración arrítmica (sHR: 7,40; IC del 95%: 4,29 a 12,8). Las asociaciones de la FEVI < 35% con la MSC (sHR: 2,62; IC del 95%: 1,24 a 5,52) y con la variable de valoración arrítmica (sHR: 4,14; IC del 95%: 2,61 a 6,57) fueron más débiles.

CONCLUSIONES En los pacientes con EC, la FM_{EV} más la masa de FZG_{3DE} cuantificada mostró una asociación con la MSC y con las AV más intensa que la FEVI. Para la selección de los pacientes en los que utilizar un desfibrilador automático implantable, la determinación de la FM_{EV} seguida de la cuantificación de la masa de FZG_{3DE} puede ser preferible a la FEVI. (J Am Coll Cardiol 2021;77:29-41) © 2021 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^aAston Medical School, Aston University, Birmingham, Reino Unido; y ^bUniversity Hospitals Birmingham, Queen Elizabeth, Birmingham, Reino Unido.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 18 de septiembre de 2020; original revisado recibido el 26 de octubre de 2020, aceptado el 27 de octubre de 2020.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****AUC** = área bajo la curva**AV** = arritmias ventriculares**CRM** = cardiorresonancia magnética**DAI** = desfibrilador automático implantable**EC** = enfermedad coronaria**FM** = fibrosis miocárdica**FM_{EV}** = fibrosis miocárdica presente en la evaluación visual**FZG** = fibrosis de zona gris**HR** = hazard ratio**MSC** = muerte súbita cardíaca

La enfermedad coronaria (EC) es la principal causa de muerte a nivel mundial, y provoca > 9 millones de muertes cada año (1). Aunque el fallo de bombeo continúa siendo una forma importante de muerte en la EC, la muerte súbita cardíaca (MSC) supone más del 50% de los casos (2). En estudios prospectivos realizados en Estados Unidos (3,4) y en Europa (5,6), las tasas de MSC oscilan entre 50 y 100 por 100.000 en la población general.

Aunque las arritmias ventriculares (AV), es decir, la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular, no son la única causa de la MSC, sí son las principales responsables de ella. Los desfibriladores automáticos implantables (DAI) constituyen el único tratamiento que prolonga la supervivencia de los pacientes con riesgo de AV (7). Las guías de tratamiento actuales recomiendan el empleo de los DAI en los pacientes que han sobrevivido a una fibrilación ventricular o una taquicardia ventricular sostenida, así como para la prevención primaria en los pacientes con una FEVI < 30% o < 35%, dependiendo de la clase funcional en la que se encuentren (8). Sin embargo, en la mayor parte de los pacientes seleccionados para el implante de un DAI de esta forma no se llega a producir nunca una descarga del dispositivo, y tan solo un 2% a 5% al año fallecen por una MSC. Por otro lado, hay un porcentaje sustancial de pacientes que han sufrido un infarto de miocardio que sufren una MSC teniendo una FEVI > 35% (9). Las limitaciones que presenta la FEVI como factor predictivo de los eventos arrítmicos (10,11) han sido reconocidas por el *National Heart, Lung, and Blood Institute* y por la *Heart Rhythm Society*, que han identificado como prioridad la detección de factores de riesgo tempranos para la MSC (12).

Una herramienta prometedora para la estratificación del riesgo arrítmico es la basada en la cardiorresonancia magnética (CRM), que se ha centrado en la fibrosis miocárdica (FM), evaluada tanto con la fibrosis total como con la denominada fibrosis de la "zona gris" (FZG). Esta hipótesis deriva de la observación de que la FZG, que alberga miocardio viable y no viable, es un posible sustrato de las AV (13). La mayor parte de los estudios que han investigado la FZG en la EC han sido de un tamaño relativamente pequeño (< 100 sujetos en cada uno) (14) y han seleccionado a pacientes seleccionados para el implante de un DAI que tenían una FEVI baja (habitualmente < 35%). Dado que la MSC y las AV se dan también en pacientes con una FEVI ≥ 35% (9,12), hemos explorado los parámetros de la CRM indicativos de la fibrosis total y la FZG y su relación con la MSC y las AV en pacientes con EC con una amplia variedad de valores de FEVI.

MÉTODOS

El estudio CMR-SCD (*Cardiovascular Magnetic Resonance for the prediction of Sudden Cardiac Death*) fue un estudio retrospectivo de pacientes de un solo centro (*University Hospitals Birmingham, Queen Elizabeth*, Reino Unido) que fueron remitidos a una exploración de CRM durante el período comprendido entre julio de 2010 y agosto de 2017. El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación local y por el departamento de auditoría clínica del hospital, y ambos lo eximieron de la necesidad del consentimiento de los pacientes para los datos clínicos obtenidos de forma retrospectiva. Este estudio se llevó a cabo para determinar si nuestro centro debía adoptar la cuantificación de la FM, con preferencia a nuestro enfoque heurístico habitual de evaluación visual de la FM en la estratificación del riesgo arrítmico. El estudio se atuvo a lo establecido en la Declaración de Helsinki.

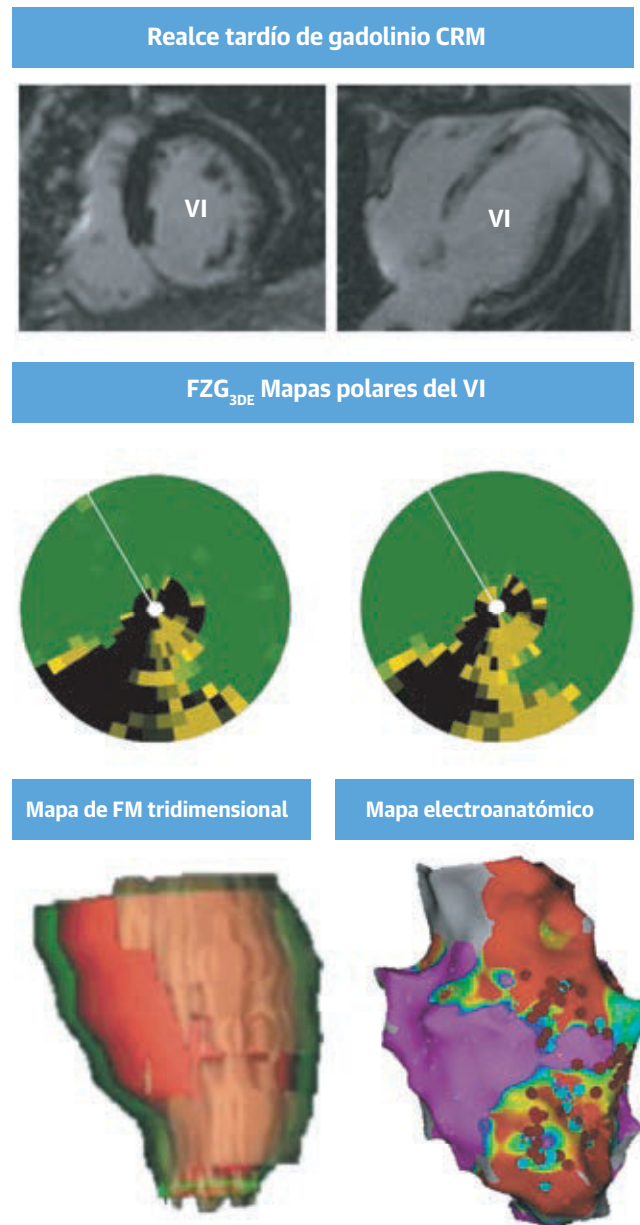
Se examinó retrospectivamente la documentación clínica y los informes de CRM para determinar si los pacientes cumplían los criterios de inclusión y de exclusión. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: EC, definida de la siguiente forma: 1) antecedentes previos de infarto de miocardio, intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización coronaria; 2) coronariografía que mostrara una estenosis ≥ 70% en ≥ 1 arteria coronaria o una estenosis ≥ 50% del tronco principal izquierdo; o 3) FM en la CRM con una distribución isquémica; así como cualquier valor de FEVI. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: cardiopatía congénita o enfermedad cardíaca del adulto distinta de la EC, incluidas las valvulopatías y las canalopatías; antecedentes previos de paro cardíaco o de un episodio de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular fuera del contexto de un infarto de miocardio; un dispositivo cardíaco implantable, excepto los registradores implantables, que se hubiera implantado antes de la realización de la CRM; o un seguimiento incompleto, definido como la incapacidad de corroborar en los registros clínicos si se disponía de una información completa sobre los eventos clínicos en nuestro centro o en el centro que había remitido al paciente. El implante de un dispositivo cardíaco implantable después de realizada la CRM no fue motivo de exclusión.

CARDIORRESONANCIA MAGNÉTICA. Las exploraciones se realizaron con escáneres de 1,5 T (MAGNETOM Symphony y Avanto, Siemens, Erlangen, Alemania) y con bobinas cardíacas dispuestas en fase, según un método descrito con anterioridad (15). Para la obtención de imágenes de la FM con el empleo de una CRM con realce tardío de gadolinio (figura 1), se realizó una adquisición en cortes según el eje corto idénticos a la pila ventricular izquierda de precesión libre en fase estable, con el empleo de una secuencia de inversión-recuperación seg-

mentada 10 min después de la administración intravenosa de contraste de gadolinio [Magnevist o Gadovist [Reading, Berkshire, Reino Unido] a un nivel de 0,15 a 0,2 mmol/kg), ajustando los tiempos de inversión al miocardio normal nulo. El análisis cuantitativo de la fibrosis total y la FZG lo realizó con el programa informático CMR42 (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Alberta, Canadá) un investigador al que se ocultó la evolución de los pacientes. Si no se apreciaba FM visualmente, no se realizaba ninguna cuantificación y se imputaba un valor de cero a todas las mediciones de la FM. Se utilizó la técnica de umbral de señal respecto al miocardio de referencia para cuantificar la fibrosis total y la FZG. Para ello, se identificó manualmente un miocardio nulo situado a distancia como referencia. La masa de fibrosis total se cuantificó con el empleo de un algoritmo de detección semiautomático y se definió mediante umbrales de intensidad de señal por encima del valor del miocardio de referencia. Para ello se eligieron 2 regiones de interés: en primer lugar en el miocardio remoto (definido como una región en la que no hubiera realce y el movimiento de la pared fuera normal), que se utilizó para generar la media y la DE para los umbrales de 2DE, 3DE y 5DE; y en segundo lugar, en una región de miocardio con hiperintensidad, que se utilizó para definir la señal máxima para el umbral de amplitud completa con el método de semimáximo (ACSM). La diferencia entre la masa de fibrosis total utilizando 2DE y los métodos de 3DE, 5DE (16) y ACSM (17) se tomó como FZG y se designó como FZG_{3DE}, FZG_{5DE} y FZG_{ACSM}, respectivamente. Todas las mediciones de la fibrosis total y la FZG se expresaron en gramos multiplicando el área realzada por el grosor del corte. Los valores de volumen se convirtieron en masa con el empleo de la densidad del miocardio de 1,055 g/ml. La fibrosis miocárdica con una distribución subendocárdica o transmural que seguía los territorios arteriales coronarios se consideró de etiología isquémica.

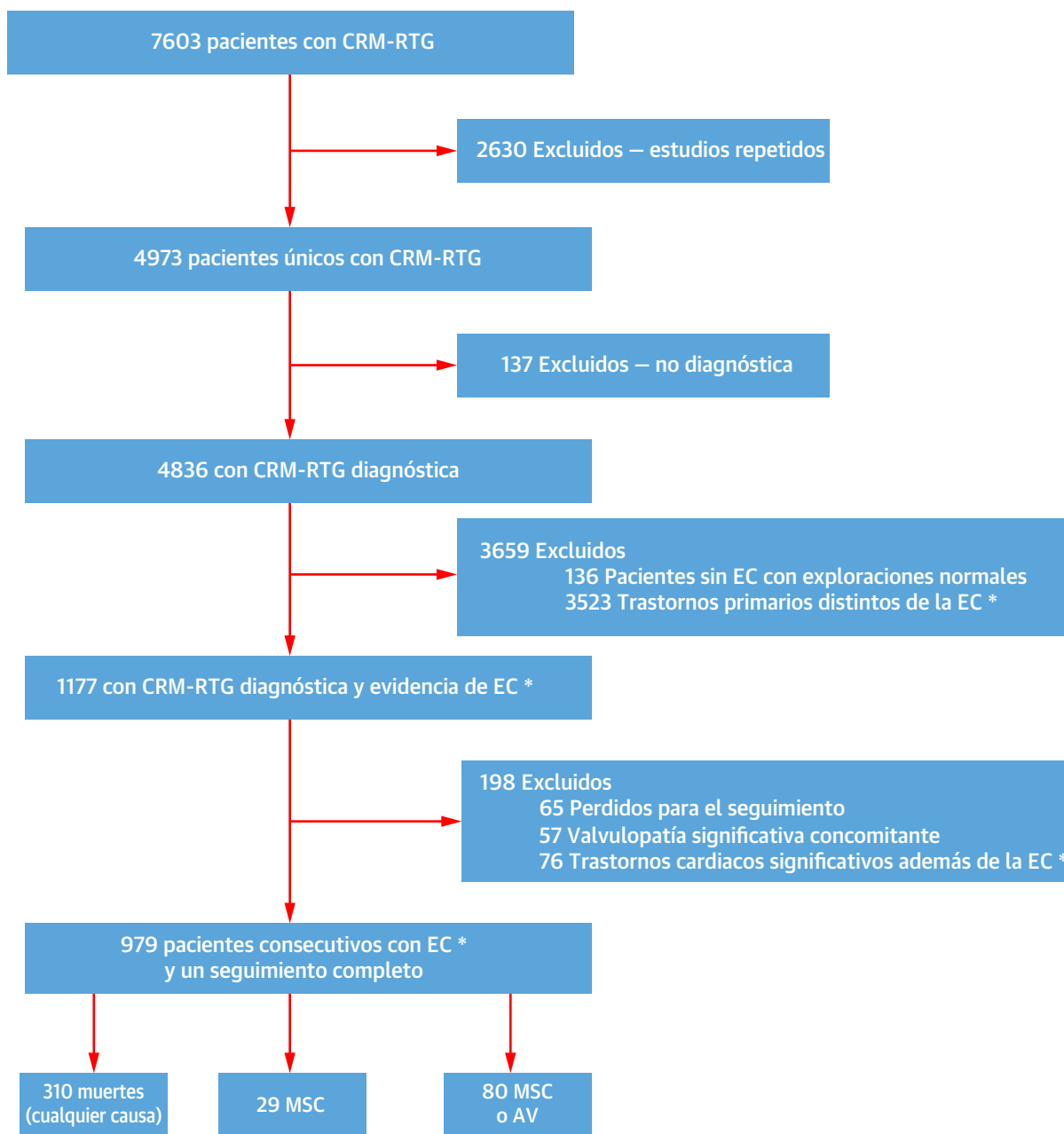
VARIABLES DE VALORACIÓN. La variable de valoración principal fue la MSC. La variable de valoración secundaria fue una variable arrítmica combinada formada por la MSC, el paro cardíaco reanimado, la taquicardia ventricular sostenida o la fibrilación ventricular y la descarga apropiada de un DAI. La taquicardia ventricular sostenida se definió como un ritmo ventricular superior a 100 latidos/min de una duración de como mínimo 30 s o que requiriera una interrupción a causa de una inestabilidad hemodinámica o mediante descargas o estimulación antitaquicardia. En los pacientes portadores de dispositivos, se examinaron los electrogramas para determinar las arritmias y decidir si las descargas emitidas habían sido apropiadas o inapropiadas. Para la variable de valoración arrítmica tan solo se tuvieron en cuenta las descargas apropiadas. La variable de valoración complementaria fue una variable de valoración

FIGURA 1. Se utilizó la CRM con realce tardío de gadolinio para la obtención de las imágenes de la FM ventricular izquierda



Tal como se muestra en las proyecciones de eje corto y tetra-cameral (arriba), la fibrosis miocárdica (FM) se aprecia en forma de realce blanco y la fibrosis de la zona gris (FZG) se aprecia en gris. Para la cuantificación, se delimitaron de forma semiautomática áreas de FM en los cortes de las imágenes de eje corto. La diferencia entre la masa de fibrosis total identificada con los métodos de 2DE y 3DE, que se ilustra en los mapas polares del panel central, constituye la FZG_{3DE}. También pueden identificarse áreas de FM con el empleo de un mapeo electroanatómico invasivo, como se muestra en el ejemplo de un paciente al que se practicó una ablación de una taquicardia ventricular y en el que se mapearon potenciales tardíos (puntos rojos) en áreas de FZG_{3DE} en la reconstrucción tridimensional de la masa de fibrosis del ventrículo izquierdo (VI) (abajo). CRM = cardiorresonancia magnética.

ción combinada formada por la mortalidad total, el trasplante cardíaco y el implante de un dispositivo de asistencia ventricular. Los datos de la evolución clínica

FIGURA 2. Origen de la cohorte del estudio

* Enfermedad coronaria (EC) significativa según lo definido en el apartado de Métodos. CRM-RTG = cardiorresonancia magnética con realce tardío de gadolinio; MSC = muerte súbita cardíaca; AV = arritmia ventricular (fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sostenida).

fueron obtenidos cada 6 meses de los registros médicos por investigadores que no conocían los datos clínicos ni los datos de las exploraciones de imagen. Los eventos clínicos fueron validados (“adjudicados”) con un diseño ciego cada 6 meses hasta mayo de 2020 por investigadores a los que se aplicó un enmascaramiento (A.Z y O.O.). Se realizó una verificación cruzada de la supervivencia con el

Portal SPINE, un sistema de rastreo de salud de ámbito nacional que proporciona datos relativos al estado vital a todos los hospitales del Reino Unido.

La MSC se definió como una muerte natural inesperada, debida a causas cardíacas, precedida por una pérdida brusca del conocimiento en un plazo de 1 h respecto al inicio de los síntomas agudos. Las causas de la muerte se

asignaron en función de lo indicado en los registros hospitalarios y la correspondencia con los médicos de atención primaria. Las muertes se clasificaron como de causa desconocida si no se encontraban datos definitivos en los registros hospitalarios o de atención primaria.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables continuas se expresan en forma de media \pm DE. La normalidad de las distribuciones se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk. Se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier y la prueba de orden logarítmico (*log-rank*) para evaluar la supervivencia acumulada. Se emplearon modelos de riesgos proporcionales de Cox para evaluar los riesgos relativos. En los análisis en los que el comparador presentaba cero eventos y la probabilidad parcial convergía a un valor finito, aplicamos la corrección de probabilidad parcial penalizada de Firth a los modelos de regresión de Cox (18). Se usaron modelos de riesgo de subdistribución proporcionales de Fine y Gray (19) y la función de incidencia acumulada para los análisis de riesgos competidores. La muerte distinta de la MSC se utilizó como riesgo competidor en el caso de la MSC, mientras que la muerte distinta de la MSC y sin AV se utilizó como riesgo competidor en los análisis de la variable de valoración arrítmica. En las variables de valoración combinadas, se utilizó el primer evento para la censura para el análisis.

En los análisis exploratorios, todos los pacientes en los que se produjo un evento de la variable de valoración principal de MSC o la variable de valoración secundaria arrítmica presentaron FM en la evaluación visual (FM_{EV}). En consecuencia, adoptamos un método de 2 pasos para evaluar si las mediciones de la fibrosis total y de la FZG eran superiores a la FEVI en la estratificación del riesgo; en primer lugar la FM_{EV} en el conjunto de toda la cohorte; y en segundo lugar, las medidas cuantitativas de la fibrosis total y de la FZG en los pacientes que presentaban FM_{EV} (la "subcohorte de FM_{EV} "). En estos análisis, la masa absoluta de fibrosis total y la FZG fueron predictores mejores que el porcentaje de volumen miocárdico (datos no presentados). En consecuencia, en los análisis estadísticos utilizamos la masa absoluta tanto para la fibrosis total como para la FZG. En todos los modelos, la masa absoluta se introdujo en forma de variable continua y de variable dicotómica, y esta última se definió de forma empírica utilizando los valores de corte óptimos asociados al índice de Youden obtenido en los análisis de características operativas del receptor (ROC), con remuestreo (*bootstrap*) (500 réplicas) con objeto de calcular los intervalos de confianza (IC). Las diferencias entre las curvas ROC se evaluaron con el empleo del método de De Long. Como prueba de discriminación adicional se realizaron análisis de reclasificación del riesgo con el empleo de la mejora de reclasificación neta (20). Dado que en los análisis de la FM_{EV} el comparador presentó cero eventos, los análisis de

TABLA 1. Características iniciales		
	Todos los pacientes (N = 979)	Subcohorte de FM_{EV}* (n = 832)
Edad, años	65,8 \pm 12,3	66,1 \pm 12,2
Hombres	744 (76,0)	652 (66,6)
Eventos cardíacos previos		
Infarto de miocardio	579 (59,1)	513 (61,7)
Intervención coronaria percutánea	306 (31,2)	256 (30,8)
Bypass arterial coronario	177 (18,1)	142 (17,1)
Comorbilidades		
Diabetes mellitus	191 (19,5)	168 (20,2)
Hipertensión	270 (27,6)	233 (28,0)
Coronariografía		
Arterias coronarias obstruidas	687 (70,2)	578 (69,5)
Arterias coronarias no obstruidas	96 (9,81)	78 (9,38)
No realizada	196 (20,0)	176 (21,2)
Variables volumétricas de CRM VI		
Absolutas		
VTDVI, ml	176,3 \pm 71,8	182,4 \pm 72,2
VTSVI, ml	102,6 \pm 71,8	109,1 \pm 68,8
Masa VI, g	142,8 \pm 46,6	145,2 \pm 47,1
FEVI, %	46,2 \pm 17,9	43,9 \pm 17,1
FEVI < 35%	278 (28,4)	260 (31,3)
Indexadas		
iVTDVI, ml/m ²	91,3 \pm 37,2	94,1 \pm 37,3
iVTSVI, ml/m ²	53,3 \pm 36,0	56,6 \pm 35,9
Masa VI, g/m ²	75,2 \pm 22,0	76,5 \pm 22,3
Variables de fibrosis en CRM VI		
Fibrosis total, g		
Fibrosis total _{ACSM}	15,5 \pm 15,1	18,3 \pm 14,7
Fibrosis total _{2DE}	19,5 \pm 20,6	22,9 \pm 20,5
Fibrosis total _{3DE}	15,9 \pm 18,3	18,7 \pm 18,5
Fibrosis total _{5DE}	9,74 \pm 13,9	11,5 \pm 14,4
Masa de FZG, g		
FZG _{ACSM}	5,10 \pm 6,56	6,10 \pm 6,72
FZG _{3DE}	3,59 \pm 3,07	4,23 \pm 2,90
FZG _{5DE}	9,74 \pm 8,78	11,5 \pm 8,42
Patrón de fibrosis miocárdica		
Presente	832 (85,0)	832 (100)
Transmural	567 (69,6)	567 (68,1)
Subendocárdica	253 (25,8)	253 (30,4)
Mixta	10 (1,02)	10 (1,20)
Focal	2 (0,20)	2 (0,24)

Los valores corresponden a media \pm DE o a n (%). *Corresponde a los pacientes con presencia de fibrosis miocárdica (FM) en la evaluación visual. Los subíndices de la FZG y de la fibrosis total indican el método utilizado, es decir, 2DE, 3DE y ACSM.

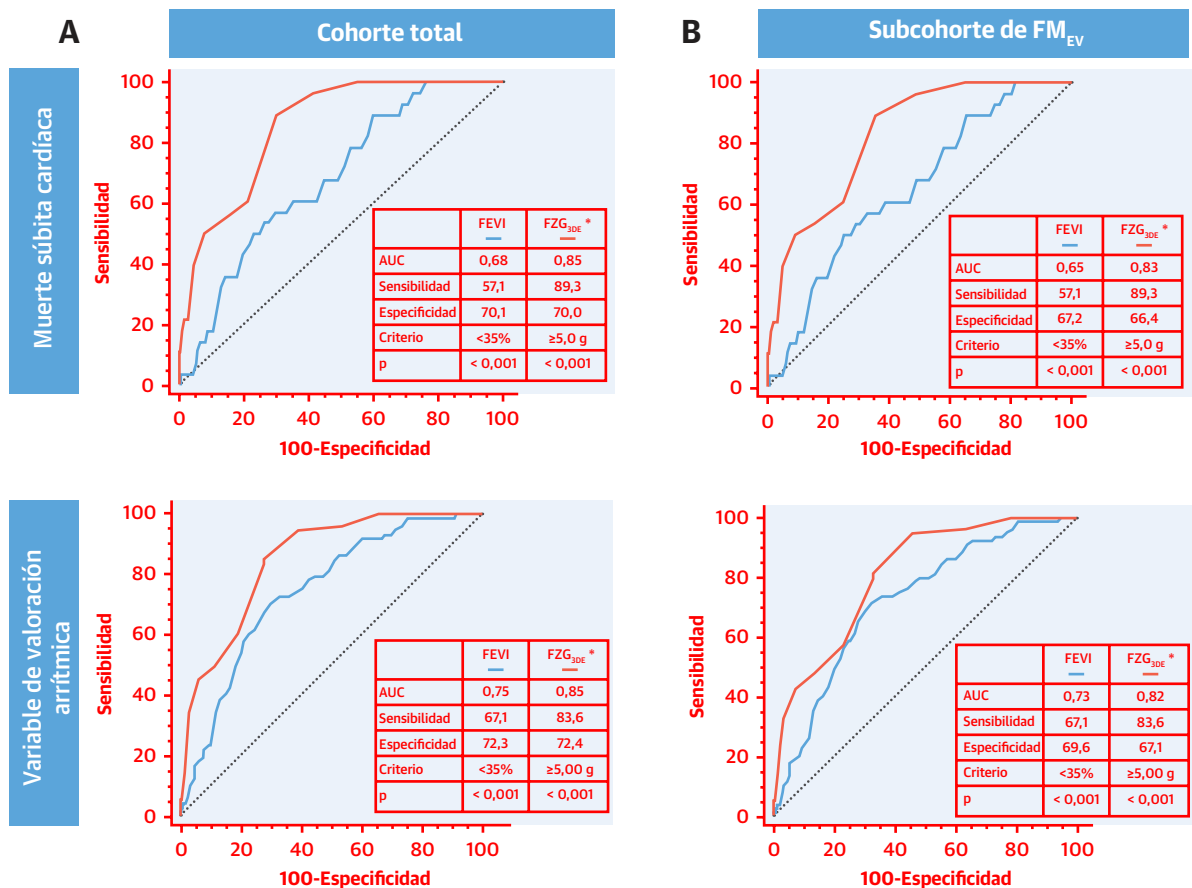
CRM = cardiorresonancia magnética; ACSM = anchura completa, método semimáximo; FZG = fibrosis de zona gris; VI = ventricular izquierdo; VTDVI = volumen telediastólico ventricular izquierdo; iVTDVI = volumen telediastólico ventricular izquierdo indexado respecto al área de superficie corporal; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; VTSVI = volumen telesistólico ventricular izquierdo; iVTSVI = volumen telesistólico ventricular izquierdo indexado respecto al área de superficie corporal.

reclasificación se aplicaron tan solo a la subcohorte de FM_{EV} . Aunque el interés principal fue determinar si las mediciones de la FM aisladas mostraban una asociación con los eventos clínicos más intensa que la de la FEVI, también realizamos análisis multivariantes para determinar el grado en el que otras variables podían afectar a las asociaciones observadas. Las variables que alcanzaron un

TABLA 2. Eventos

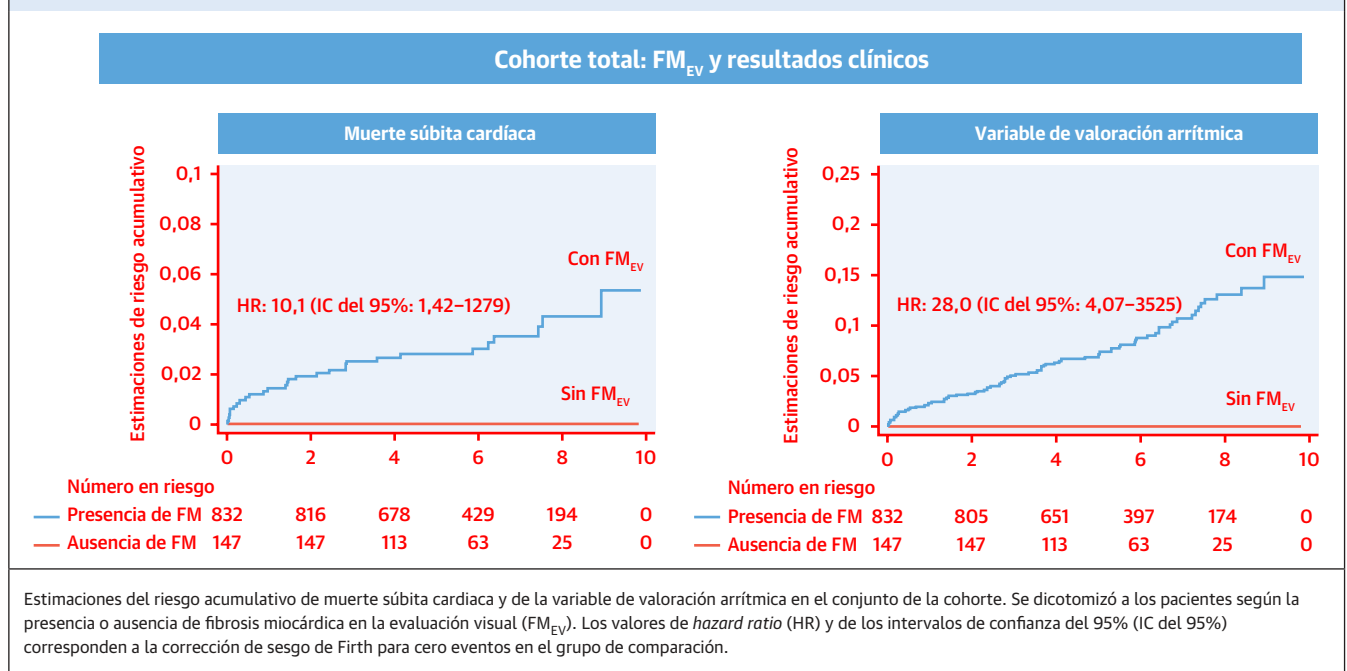
	Todos los pacientes (N = 979)	Subcohorte de FM _{EV} ⁺ (n = 832)	Ausencia de FM [*] (n = 147)
Criterio de valoración principal			
Muerte súbita cardíaca	29 (2,96)	29 (3,49)	0 (0,0)
Criterio de valoración secundario			
Muerte súbita cardíaca, parada cardíaca reanimada, TV o FV†	80 (8,17)	80 (9,62)	0 (0,0)
TV o FV	51 (5,21)	51 (6,13)	0 (0,0)
Variable de valoración complementaria			
Mortalidad total, trasplante cardíaco o implante de DAVI†	316 (32,3)	284 (34,1)	32 (21,8)
Mortalidad total	310 (31,7)	278 (33,4)	32 (21,8)
Trasplante cardíaco	2 (0,20)	2 (0,24)	0 (0,0)
Implante de DAVI	4 (0,40)	4 (0,48)	0 (0,0)

Los valores se expresan en forma de n (%). * Se agrupó a los pacientes en función de fibrosis miocárdica (FM) según estuviera presente (subcohorte de FM_{EV}⁺) o no en la evaluación visual. † Pacientes en los que se produjo un evento de la variable de valoración combinada, el que sucediera antes.
DAVI = dispositivo de asistencia ventricular izquierda; FV = fibrilación ventricular; TV = taquicardia ventricular.

FIGURA 3. Curvas de características operativas del receptor

Los resultados se expresan en forma de área bajo la curva (AUC) para (A) la cohorte total y (B) la subcohorte de pacientes con fibrosis miocárdica en la evaluación visual (FM_{EV}). Los valores de sensibilidad y especificidad corresponden a un valor de corte de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) del 35% y a un valor de corte de 5,0 g para la masa de fibrosis de la zona gris con el empleo del método de 3DE (FZG_{3DE}). Este último valor se obtuvo con el empleo del índice de Youden en los análisis de la muerte súbita cardíaca *p < 0,001 para todas las comparaciones de las AUC con la prueba de De Long.

FIGURA 4. Eventos observados en la cohorte total según la FM_{EV}



valor de $p < 0,10$ en los análisis univariantes para una determinada variable de valoración se incluyeron en los modelos multivariantes. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el empleo del programa informático Stata15 (StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos) (paquete “incrisk” para los índices de reclasificación y paquete “stcrreg” para los modelos de Fine y Gray, respectivamente). Se utilizó el paquete “coxphf” del programa R (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria) (en la versión de R 3.6.5) para la corrección de probabilidad parcial penalizada de Firth.

RESULTADOS

La población de análisis, formada por 979 pacientes, se seleccionó de un total de 7603 pacientes examinados entre julio de 2010 y agosto de 2017 (figura 2). En todos los pacientes se dispuso de un seguimiento completo hasta mayo de 2020. Esto supuso un periodo máximo de seguimiento de 9,8 años. Se solicitaron exploraciones de CRM para la evaluación de la viabilidad antes de la revascularización (439 [44,8%]), la etiología (349 [35,6%]), la viabilidad antes del tratamiento con implante de un dispositivo (117 [12,0%]), la función ventricular (66 [6,74%]) o para descartar un trombo ventricular izquierdo (8 [0,82%]). La FEVI fue del $46,2 \pm 17,9\%$ y 278 (28,4%) pacientes tenían una FEVI $< 35\%$ (tabla 1). La subcohorte con FM_{EV} la formaron 832 (84,9%) pacientes. En la mayoría de ellos (567 [68,1%]), la FM seguía una distribución transmural en la evaluación visual.

COHORTE TOTAL. A lo largo de una mediana de seguimiento de 5,82 años (rango intercuartílico: 4,1 a 7,3 años) fallecieron 310 (31,7%) pacientes, 221 (22,6%) por causas conocidas y 89 (9,09%) por causas desconocidas. Se realizó un trasplante cardíaco en 2 pacientes y se implantó un dispositivo de asistencia ventricular izquierda en 4 (0,40%). Un total de 29 (2,96%) pacientes sufrieron una MSC y 80 (8,17%) presentaron un evento de la variable de valoración arrítmica. Los demás eventos se muestran en la tabla 2.

En los análisis ROC, el área bajo la curva (AUC) para la FZG_{3DE} fue superior a la FEVI, por lo que respecta a la MSC (AUC: 0,85 y 0,68, respectivamente; $p < 0,001$ en ambos casos) y a la variable de valoración arrítmica (AUC: 0,85 y 0,75, respectivamente; $p < 0,001$ en ambos casos) ($p = 0,001$ para la diferencia) (figura 3). En los análisis ROC de la variable de valoración principal, una FEVI $< 50\%$ se asoció a un índice de Youden superior (0,29; sensibilidad: 89,3% [IC del 95%: 71,8 a 97,7]; especificidad: 40,0% [IC del 95%: 36,8 a 43,2]) al de la FEVI $< 35\%$ (0,27; sensibilidad: 57,1% [IC del 95%: 37,2 a 75,5]; especificidad: 70,1% [IC del 95%: 67,1 a 73,1]).

No hubo ningún paciente sin FM_{EV} en el que se diera la variable de valoración principal de MSC o la variable de valoración arrítmica (tabla 2). En los análisis univariantes de Cox con corrección del sesgo para cero eventos en el grupo sin FM_{EV}, la FM_{EV} mostró una asociación intensa con la MSC (*hazard ratio* [HR]: 10,1; IC del 95%: 1,42 a 1279; $p = 0,013$) y con la variable de valoración arrítmica (HR: 28,0; IC del 95%: 4,07 a 3525; $p < 0,001$) (figura 4).

TABLA 3. Análisis de riesgos competidores

	Cohorte total (n = 979)			Subcohorte de FM _{EV} (n = 832)		
	sHR	IC del 95%	Valor de p	sHR	IC del 95%	Valor de p
Muerte súbita cardíaca						
Fibrosis total, por g						
Fibrosis total _{ACSM}	1,04	1,03-1,05	< 0,001	1,03	1,02-1,04	< 0,001
Fibrosis total _{2DE}	1,03	1,02-1,03	< 0,001	1,02	1,01-1,03	< 0,001
Fibrosis total _{3DE}	1,02	1,02-1,03	< 0,001	1,02	1,01-1,03	< 0,001
Fibrosis total _{5DE}	1,02	1,01-1,03	< 0,001	1,02	1,01-1,03	0,001
FZG, por g						
FZG _{ACSM}	1,07	1,04-1,10	< 0,001	1,06	1,03-1,09	< 0,001
FZG _{3DE}	1,36	1,26-1,47	< 0,001	1,34	1,24-1,46	< 0,001
FZG _{5DE}	1,10	1,07-1,13	< 0,001	1,10	1,07-1,13	< 0,001
FEVI, por %	0,96	0,94-0,98	< 0,001	0,97	0,95-0,99	0,002
Variable de valoración arrítmica						
Fibrosis total, por g						
Fibrosis total _{ACSM}	1,04	1,03-1,05	< 0,001	1,04	1,03-1,05	< 0,001
Fibrosis total _{2DE}	1,03	1,02-1,03	< 0,001	1,03	1,02-1,03	< 0,001
Fibrosis total _{3DE}	1,03	1,02-1,03	< 0,001	1,02	1,02-1,03	< 0,001
Fibrosis total _{5DE}	1,03	1,02-1,03	< 0,001	1,02	1,02-1,03	< 0,001
FZG, por g						
FZG _{ACSM}	1,07	1,05-1,09	< 0,001	1,06	1,04-1,08	< 0,001
FZG _{3DE}	1,36	1,30-1,43	< 0,001	1,35	1,28-1,41	< 0,001
FZG _{5DE}	1,10	1,09-1,12	< 0,001	1,10	1,08-1,12	< 0,001
FEVI, por %	0,95	0,94-0,96	< 0,001	0,96	0,94-0,97	< 0,001

Los resultados de los análisis de riesgos competidores para la cohorte total y para la subcohorte de pacientes con fibrosis miocárdica en la evaluación visual (FM_{EV}) se expresan en forma de *hazard ratio* de subdistribución (sHR) e intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). Los subíndices de la FZG y de la fibrosis total indican el método utilizado, es decir, 2DE, 3DE y ACSM.
Abreviaturas como en la **tabla 1**.

Los resultados de los análisis de riesgos en competencia para las mediciones de la FM y para la FEVI se presentan en la **tabla 3**. Los análisis de regresión univariantes para las demás variables se muestran en el **Suplemento tabla 1**.

Cuando se consideró la muerte distinta de la MSC como un riesgo competidor, la FZG_{3DE} > 5,0 g mostró una asociación intensa con la MSC (*hazard ratio* de subdistribución [sHR]: 13,7; IC del 95%: 4,75 a 39,3) (**figura 5**). Cuando se consideró la muerte distinta de la MSC y sin AV como un riesgo competidor, la FZG_{3DE} > 5,0 g mostró una asociación intensa con la variable de valoración arrítmica (sHR: 9,36; IC del 95%: 5,42 a 16,1). En cambio, la FEVI < 35% tuvo una asociación más débil con la MSC (sHR: 2,99; IC del 95%: 1,42 a 6,31) y con la variable de valoración arrítmica (sHR: 4,71; IC del 95%: 2,97 a 7,47).

Como se muestra en el **Suplemento tabla 2**, la FEVI mostró una intensa asociación con la variable de valoración de mortalidad tanto en los análisis univariantes como en los multivariantes (HR ajustada: 0,97; IC del 95%: 0,97 a 0,98; p < 0,001). Algunas de las mediciones de la fibrosis total y la FZG mostraron una asociación con la variable de valoración de mortalidad en los análisis univariantes del grupo total, pero no en los análisis multivariantes.

PACIENTES CON FIBROSIS MIOCÁRDICA. Un total de 832 pacientes presentaron una FM_{EV}. Al considerar las muertes distintas de la MSC un riesgo competidor en esta subcohorte de FM_{EV}, la masa de FZG_{3DE} mostró una asociación tanto con la MSC (sHR: 1,34; IC del 95%: 1,24 a 1,46; p < 0,001) como con la variable de valoración arrítmica (sHR: 1,35; IC del 95%: 1,28 a 1,41; p < 0,001) más intensa que la de las mediciones de la fibrosis total, otras mediciones de la FZG o la FEVI (**tabla 3**).

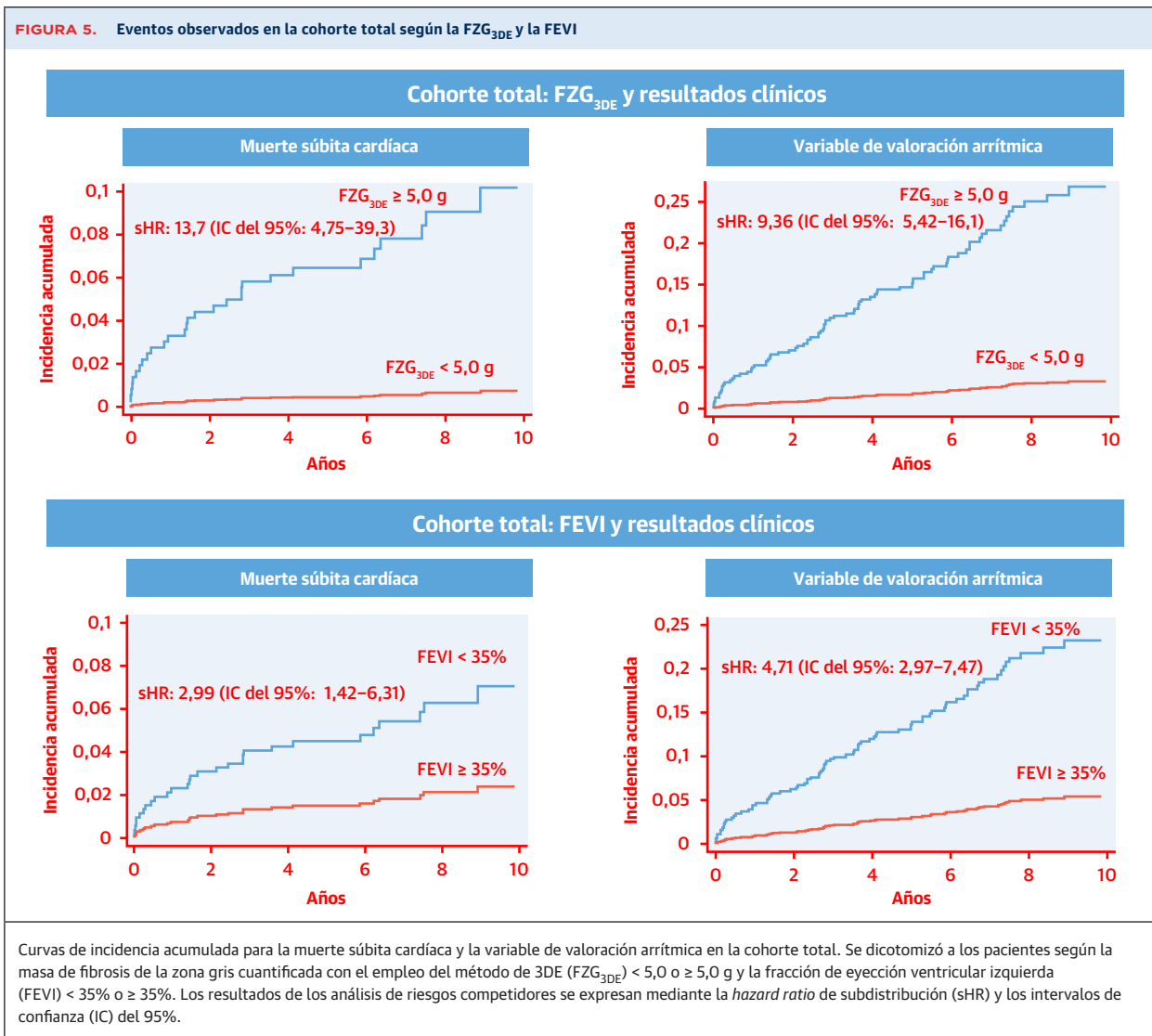
En los análisis ROC, el área bajo la curva para la FZG_{3DE} fue mayor que para la FEVI, por lo que respecta a la MSC (AUC: 0,83 y 0,65, respectivamente; p < 0,001 en ambos casos) y por lo que respecta a la variable de valoración arrítmica (AUC: 0,82 y 0,73, respectivamente; p < 0,001 en ambos casos) (p < 0,001 para la diferencia) (**figura 3**).

Cuando se tomó la muerte distinta de la MSC como riesgo competidor, una FZG_{3DE} > 5,0 g mostró una asociación intensa con la MSC (sHR: 10,8; IC del 95%: 3,74 a 30,9; p < 0,001) (**figura 6**). Cuando se consideró la muerte distinta de la MSC y sin AV como un riesgo competidor, la FZG_{3DE} > 5,0 g mostró una asociación intensa con la variable de valoración arrítmica (sHR: 7,40; IC del 95%: 4,29 a 12,8; p < 0,001). En cambio, la FEVI < 35% tuvo una asociación más débil con la MSC (sHR: 2,62; IC del 95%: 1,24 a 5,52; p = 0,011) y con la variable de valoración arrítmica (sHR: 4,14; IC del 95%: 2,61 a 6,57; p < 0,001).

La mejora de reclasificación neta con la adición de la FZG_{3DE} > 5,00 g a la FEVI < 35% en los pacientes con FM_{EV} fue de 0,25 (IC del 95%: 0,01 a 0,71) para la MSC, con lo que hubo un 36,8% (IC del 95%: 13,8 a 52,5) de reclasificación del total de casos (**Suplemento tabla 3A**). De forma análoga, la mejora de reclasificación neta con la adición del valor > 5,00 g a la FEVI < 35% para la variable de valoración arrítmica fue de 0,29 (IC del 95%: -0,05 a 0,70), con lo que hubo un 52,5% (IC del 95%: 21,3% a 83,7%) de reclasificación del total de casos (**Suplemento tabla 3B**).

En los análisis multivariantes de la subcohorte con FM_{EV}, se introdujeron por orden como variables independientes la edad, el sexo, la FEVI y los antecedentes de infarto de miocardio, intervención coronaria percutánea o cirugía de bypass arterial coronario. Una FZG_{3DE} > 5,00 g se asoció a un riesgo superior de MSC (sHR: 11,2; IC del 95%: 3,93 a 31,7; p < 0,001), tras un ajuste respecto a la edad (sHR: 1,04; IC del 95%: 1,00 a 1,08, p = 0,027). Otras variables no alcanzaron significación estadística. Una FZG_{3DE} > 5,0 g se asoció a un riesgo superior de la variable de valoración arrítmica (sHR: 5,57; IC del 95%: 3,05 a 10,2; p < 0,001), tras un ajuste respecto a la FEVI (sHR: 2,54; IC del 95%: 1,52 a 4,23; p < 0,001). Otras variables no alcanzaron significación estadística.

FIGURA 5. Eventos observados en la cohorte total según la FZG_{3DE} y la FEVI



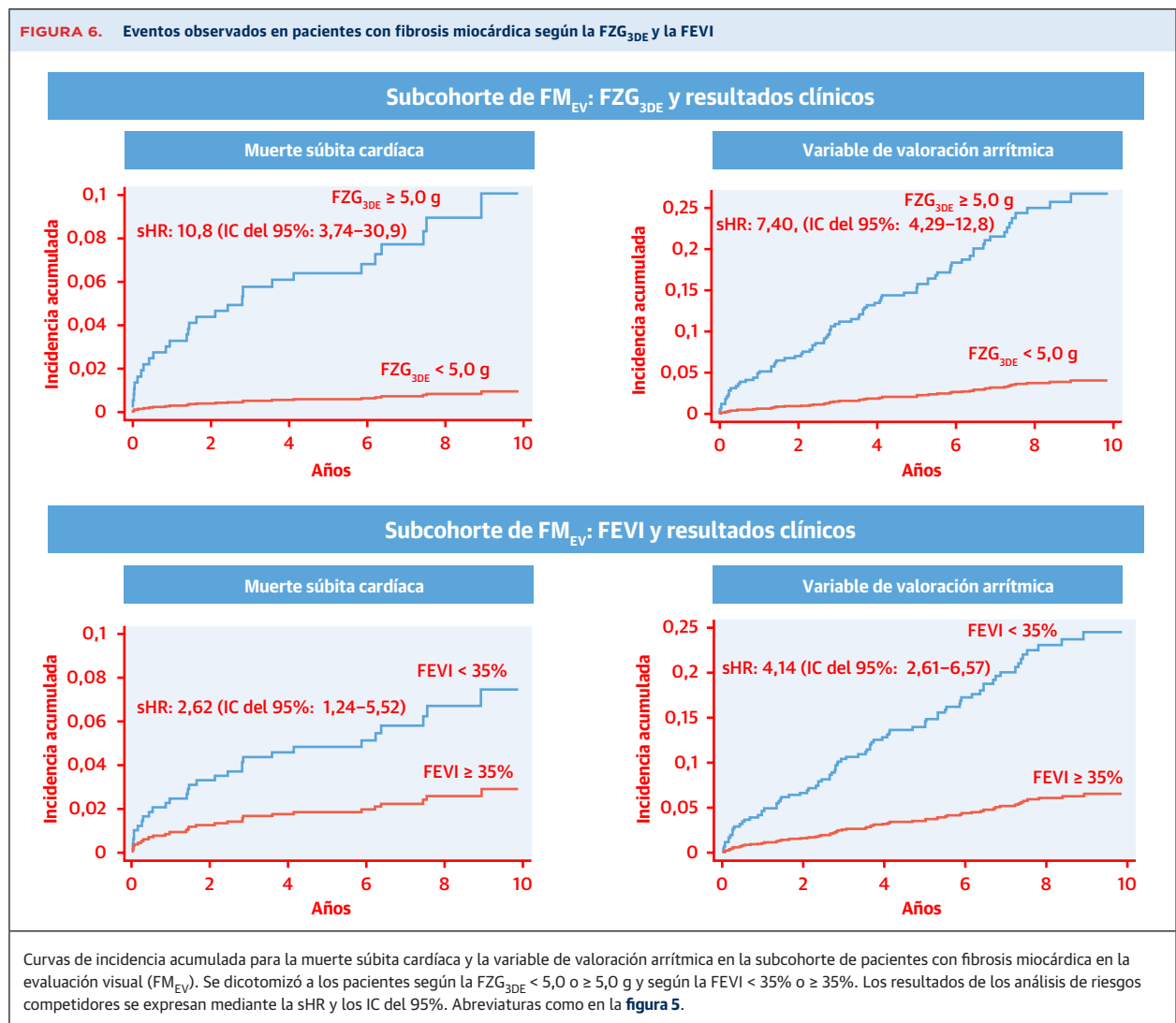
Al igual que en el conjunto de la cohorte, la FEVI no se asoció a la variable de valoración de mortalidad en los análisis univariantes ni en los multivariantes (HR ajustada: 0,98; IC del 95%: 0,97 a 0,98; $p < 0,001$) (Suplemento **tabla 2**). Tan solo la FZG_{3DE} y la FZG_{5DE} se asociaron a la variable de valoración de mortalidad en los análisis univariantes, pero no así en los análisis multivariantes.

DISCUSIÓN

Este es el estudio con variables de valoración clínicas más grande que se ha realizado para explorar la utilidad de la FZG en relación con la MSC y las AV en pacientes con EC (14). El objetivo fue determinar si las mediciones de la fibrosis total o de la FZG son mejores que la FEVI para la estratificación del riesgo arrítmico. Un aspecto único de este estudio fue la inclusión de pacientes con una amplia variedad de valores de

FEVI. Se han obtenido varios resultados de interés. En primer lugar, la FM_{EV} mostró una asociación intensa con la MSC o las AV, de tal manera que todos los pacientes que sufrieron eventos tenían una FM_{EV} . En segundo lugar, en los pacientes con FM_{EV} , la masa de FZG_{3DE} mostró una asociación más intensa que la de la FEVI tanto con la MSC como con la variable de valoración arrítmica. Por último, el valor de corte óptimo de la FEVI para diferenciar el riesgo de MSC fue $< 50\%$, en vez del umbral convencional de $< 35\%$.

FIBROSIS TOTAL. Numerosos estudios han puesto de relieve la existencia de una relación entre la fibrosis total y las AV en los pacientes con EC (21,22) o con una miocardiopatía no isquémica (22,23). Sin embargo, en la mayoría de ellos, tan solo se tuvo en cuenta la presencia de FM_{EV} , sin cuantificarla. Nosotros observamos que, en los pacientes con EC, la FM_{EV} tenía una asociación intensa con la MSC y con la variable de valoración arrítmica, de tal manera

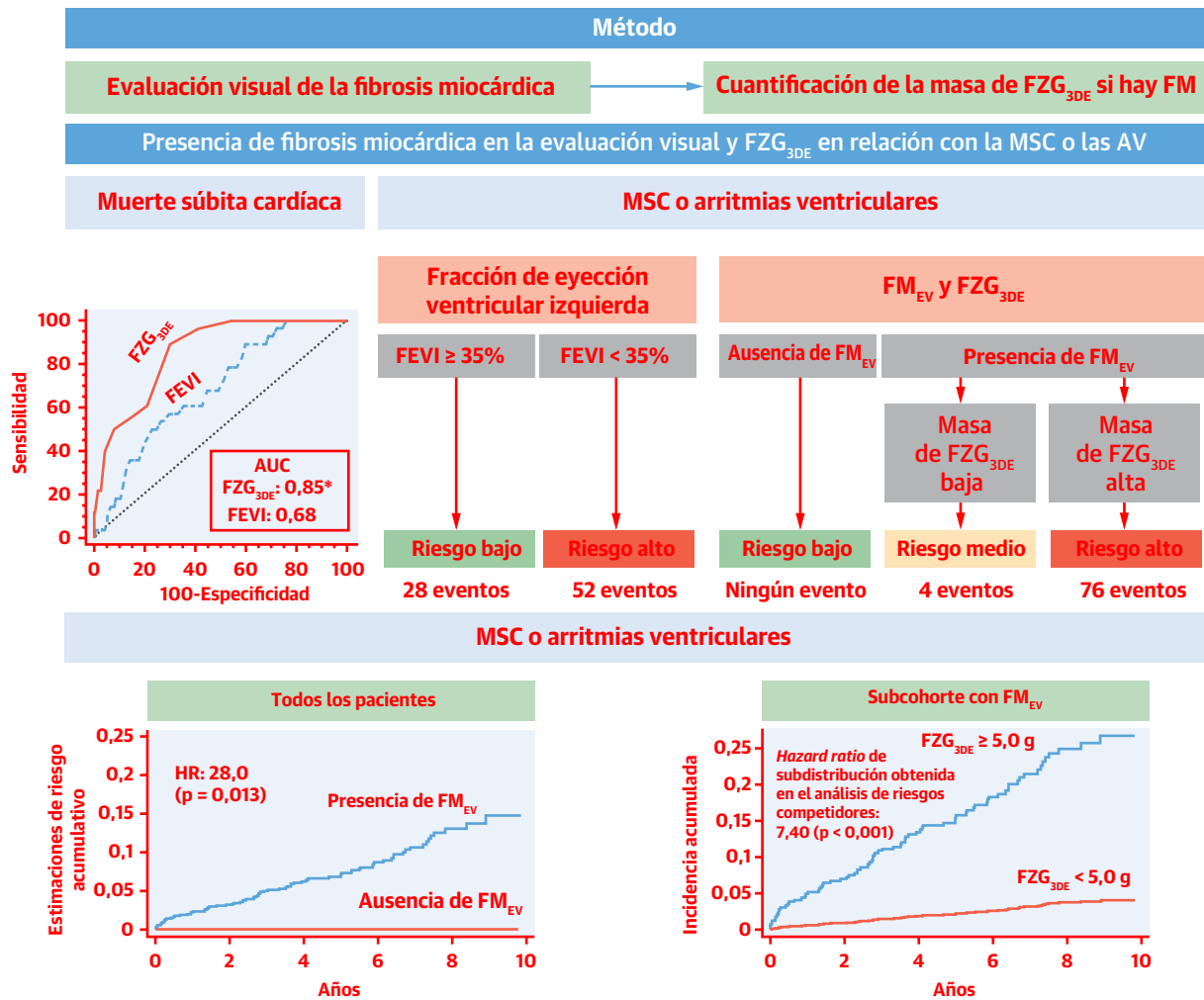
FIGURA 6. Eventos observados en pacientes con fibrosis miocárdica según la FZG_{3DE} y la FEVI

que todos los pacientes que presentaron eventos mostraban una FM_{EV} . La masa de fibrosis total mostró una asociación tanto con la MSC como con la variable de valoración arrítmica, pero no en el mismo grado que la de la FZG_{3DE} .

FIBROSIS MIOCÁRDICA DE LA ZONA GRIS. Podemos preguntarnos si la masa de la FZG añade algo al valor predictivo de la CRM, más allá del que aporta la FM_{EV} . A este respecto, los estudios electrofisiológicos iniciales sugirieron que la FZG constituye un sustrato para las AV (24). Posteriormente, varios estudios pequeños, en los que se incluyó principalmente a pacientes con EC a los que se trató con el implante de un DAI (25-29), han respaldado la existencia de una relación entre la FZG y las AV. Roes *et al.*, (25) en un estudio de 91 pacientes con un infarto de miocardio previo que fueron remitidos a un tratamiento con DAI, observaron que la FZG era el predictor más potente de la activación del DAI a lo largo de una mediana de seguimiento de 8,5 meses. de Haan *et al.* (26), en 55 pacien-

tes remitidos para un DAI con fines de prevención primaria que fueron objeto de un seguimiento durante más de 2 años (mediana), obtuvieron un AUC para la FZG de 0,81 en la predicción de las AV. Demirel *et al.* (27), en 99 pacientes con EC a los que se implantó un DAI, observaron que el cociente de la FZG respecto a la FM predecía la TV sostenida y/o la descarga apropiada del DAI. En 125 pacientes a los que se aplicó una terapia de resincronización cardíaca, Acosta *et al.* (28) observaron que la masa de la FZG era un predictor potente de las descargas apropiadas del DAI o la MSC. Aunque estos estudios respaldan la existencia de una relación entre la FZG y las AV, se limitaron tan solo a pacientes remitidos para el implante de un DAI. Se plantea la duda de si esto es aplicable también a una población más amplia de pacientes con EC, y específicamente a los pacientes que quedan fuera de las indicaciones clínicas para el tratamiento con un DAI, con valores de FEVI $> 35\%$. En el presente estudio de pacientes con EC

ILUSTRACIÓN CENTRAL Cardiorresonancia magnética para predecir la muerte súbita cardíaca y los eventos arrítmicos



Zegard, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(1):29-41.

El estudio utilizó una evaluación visual de la fibrosis miocárdica (FM) y una ulterior cuantificación de la fibrosis de la zona gris con el empleo del método de 3DE (FZG_{3DE}) en pacientes con FM_{EV} (arriba). En el conjunto del grupo de estudio, el área bajo las curvas de características operativas del receptor para la FZG_{3DE} (0,85) fue superior a la obtenida para la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) (0,68) (izquierda centro). La presencia de fibrosis miocárdica en la evaluación visual (FM_{EV}) y una masa de FZG_{3DE} elevada (≥ 5 g) dio mejores resultados que la FEVI < 35% para diferenciar a los pacientes con riesgo de sufrir un evento de la variable de valoración arrítmica formada por la muerte súbita cardíaca (MSC) o las arritmias ventriculares (taquicardia ventricular o fibrilación ventricular) (derecha centro). Tal como se muestra en el panel inferior izquierdo, todos los pacientes que fallecieron por MSC o presentaron AV tenían una FM_{EV}. Una masa de FZG_{3DE} elevada (≥ 5 g) en los pacientes con FM_{EV} mostró una asociación intensa con la variable de valoración arrítmica. *p < 0,001. HR = hazard ratio.

y una amplia variedad de valores de FEVI, nosotros observamos que la masa de FZG_{3DE} mostraba una asociación intensa con la MSC y con la variable de valoración arrítmica. Considerados en conjunto, estos resultados sugieren que, en los pacientes con EC, la mejor forma de realizar la estratificación del riesgo arrítmico es identificar la presencia de FM_{EV} y a continuación cuantificar la masa de FZG_{3DE}, en vez de basarse en la FEVI.

FRACCIÓN DE EYECCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA. Nuestros resultados se han obtenido en el contexto en el

que se prescriben los DAI para prevención primaria cuando hay una FEVI < 35% o < 30%, en consonancia con los criterios de inclusión utilizados en los ensayos del DAI en prevención primaria (7,30). Aunque estos ensayos confirmaron un papel de la FEVI en la selección de los pacientes, no validaron el empleo de la FEVI como predictor del riesgo en poblaciones amplias de pacientes con EC. Además, no aportaron información sobre el riesgo de MSC en los pacientes con una FEVI > 35%. Esto se puso de manifiesto en el estudio REFINE (Risk Estimation Following Infar-

tion, *Noninvasive Evaluation*), en el que la curva ROC para la FEVI como predictor de la MSC fue de tan solo 0,62 (31). En el estudio ISAR-Risk (*Improved Stratification of autonomic Regulation*), en el que participaron 2343 pacientes que habían sobrevivido a un infarto de miocardio, se observó que una FEVI ecocardiográfica $\leq 30\%$ era un predictor de la MSC a los 5 años, pero con una baja sensibilidad (22,1%) y un bajo valor predictivo positivo (12,0%) (32). Por otra parte, la mayor parte de los individuos que sufren una MSC tienen una FEVI $> 35\%$ tanto después de un infarto de miocardio (9) como en la población general (10,11). Nosotros observamos que el 49% de las MSC se produjeron en pacientes con una FEVI $\geq 35\%$. A diferencia de lo que ocurría con las mediciones de la FZG, la FEVI $< 35\%$ mostró una asociación débil con la MSC (AUC 0,68) y con la variable de valoración arrítmica (AUC 0,75), y el valor de corte óptimo de la FEVI para la predicción de la MSC fue el de $< 50\%$ en vez del umbral convencional de $< 35\%$.

Es importante señalar que la FEVI mostró una asociación con la variable de valoración de mortalidad más intensa que la observada para la masa de fibrosis total o de FZG_{3DE}. Tal vez esto no deba sorprendernos, dado que no solo refleja la fibrosis miocárdica, sino también otros factores que pueden influir en la supervivencia, como la contractilidad miocárdica, el metabolismo cardíaco y los trastornos de la conducción cardíaca.

APLICACIÓN CLÍNICA. Todos los parámetros medidos en la CRM que se describen aquí son cuantificables con el empleo de programas informáticos comerciales. Nuestros resultados respaldan un abordaje heurístico en el que se evalúe primero la presencia de FM_{EV} y luego se cuantifique la masa de FZG_{3DE} (**ilustración central**). Por lo que respecta a los métodos empleados para cuantificar la FZG, algunos autores han utilizado la FZG_{3DE} y la FZG_{5DE} (16), mientras que otros (17,29) han empleado el método más reproducible (33) de la FZG_{ACSM}. Nosotros observamos que la FZG_{3DE} mostraba una asociación con los resultados clínicos más intensa que la de otras medidas de la FZG. Globalmente, nuestros resultados respaldan un uso preferente de la FM_{EV} y la masa de la FZG_{3DE} en vez de la FEVI para la estratificación del riesgo de arritmias.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. La principal limitación del presente estudio es su carácter retrospectivo. Sin embargo, con un diseño de estudio prospectivo los resultados de la CRM podrían haber influido en el tratamiento clínico, por ejemplo en cuanto a la prescripción de un DAI. Es importante señalar que este estudio se basó en pacientes remitidos a un centro de CRM de nivel terciario, por lo que es posible que los resultados no sean generalizables a la atención primaria o a la población general, en especial teniendo en cuenta que un diseño retrospectivo comporta un sesgo de selección. Dado que tan solo

en una minoría de los pacientes se habían implantado DAI y que no se incluyó un grupo control, no podemos valorar el posible “beneficio del DAI”. Antes de su aplicación en la práctica clínica, será necesaria una validación externa en un estudio prospectivo, con el empleo de un conjunto de pacientes independiente. También sería necesario un estudio de este tipo para validar los diferentes métodos empleados para el cálculo de la FZG. El número de muertes por causas desconocidas ($n = 89$) podría haber influido de manera importante en los resultados del estudio en comparación con el número muy inferior de pacientes ($n = 29$) que fallecieron por MSC, a pesar de que llevamos a cabo análisis de riesgos competidores. Otra limitación es que no comparamos las variables de la CRM con la amplia gama de variables que se han propuesto anteriormente para la estratificación del riesgo arrítmico (12). Ello incluye la FEVI ecocardiográfica que es más variable. La exclusión de los pacientes con un seguimiento incompleto podría haber influido en los resultados, aunque estos pacientes fueron relativamente poco numerosos ($n = 65$).

CONCLUSIONES

En el presente estudio de pacientes con EC y una amplia variedad de valores de FEVI, la FM_{EV} mostró una asociación intensa con la MSC o las AV. Más allá de la presencia de FM_{EV}, la masa de la FZG_{3DE} mostró una asociación con la MSC y las AV superior a la que tenía la FEVI. Tomando como base este resultado, proponemos que la estratificación del riesgo arrítmico en los pacientes con EC se centre en la presencia de FM_{EV} y luego en la cuantificación de la masa de la FZG_{3DE}, en vez de en la FEVI. Para determinar si esta vía para la toma de decisiones se traduce o no en un beneficio aportado por el DAI será necesario un ensayo controlado y aleatorizado.

DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Medtronic proporcionó apoyo para este estudio a través de una subvención de formación no condicionada. Medtronic proporcionó financiación para el salario del Dr. Zegard como especialista de investigación en formación y no tuvo ninguna participación en el estudio. El Dr. Leyva ha sido consultor y ha recibido financiación para investigación de Medtronic Inc., Boston Scientific, Abbott, Microport y Biotronik. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Prof. Francisco Leyva, Aston Medical Research Institute, Aston University Medical School, Aston University, Birmingham B4 7ET, Reino Unido. Correo electrónico: cardiologists@hotmail.com. Twitter: @cardiologists5.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE

APLICACIÓN DE TÉCNICAS: En pacientes con cardiopatía isquémica, la FM evaluada visualmente y la FZG cuantificada mediante cardiorresonancia magnética se asocian a los eventos arrítmicos y a la muerte súbita de manera más intensa de lo que lo hace la reducción de la FEVI.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos estudios para incorporar la identificación de la FM_{EV} y la cuantificación de la FZG a la selección de los pacientes para el uso de los DAI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality from ischemic heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019;12:e005375.
2. Gillum RF. Geographic variation in sudden coronary death. *Am Heart J* 1990;119:380-9.
3. Nichol G, Thomas E, Callaway CW, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* 2008;300:1423-31.
4. Chugh SS, Jui J, Gunson K, et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1268-75.
5. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1500-5.
6. Byrne R, Constant O, Smyth Y, et al. Multiple source surveillance incidence and aetiology of out-of-hospital sudden cardiac death in a rural population in the West of Ireland. *Eur Heart J* 2008;29: 1418-23.
7. 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.
8. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [published correction appears in *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1760]. *J Am Coll Cardiol* 2018;72: e91-220.
9. Makikallio TH, Barthel P, Schneider R, et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur Heart J* 2005;26: 762-9.
10. 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.
11. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1161-6.
12. Fishman GI, Chugh SS, DiMarco JP, et al. Sudden cardiac death prediction and prevention report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation* 2010;122:2335-48.
13. Wellens HJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur Heart J* 2014;35:1642-51.
14. Haghbayan H, Loughheed N, Deva DP, Chan KKW, Lima JAC, Yan AT. Peri-Infarct quantification by cardiac magnetic resonance to predict outcomes in ischemic cardiomyopathy: prognostic systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e009156.
15. Leyva F, Taylor RJ, Foley PW, et al. Left ventricular midwall fibrosis as a predictor of mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1659-67.
16. Yan A, Shayne A, Brown K, et al. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation* 2006;114:32-9.
17. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 2007;115:2006-14.
18. Firth D. Bias reduction of maximum likelihood estimates. *Biometrika* 1993;80:27-38.
19. Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of monotone likelihood in Cox regression. *Biometrics* 2001;57:114-9.
20. Pencina MJ, D'Agostino RB, Pencina KM, Janssens ACJW, Greenland P. Interpreting incremental value of markers added to risk prediction models. *Am J Epidemiol* 2012;176:473-81.
21. Gräni C, Benz DC, Gupta S, Windecker S, Kwong RY. Sudden cardiac death in ischemic heart disease: from imaging arrhythmogenic substrate to guiding therapies. *J Am Coll Cardiol* 2019; 13:2223-38.
22. Disertori M, Rigoni M, Pace N, et al. Myocardial fibrosis assessment by LGE is a powerful predictor of ventricular tachyarrhythmias in ischemic and nonischemic LV dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016;9:1046-55.
23. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, et al. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2017;5:28-38.
24. Verma A, Marrouche NF, Schweikert RA, et al. Relationship between successful ablation sites and the scar border zone defined by substrate mapping for ventricular tachycardia post-myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16: 465-71.
25. Roes SD, Borleffs CJ, van der Geest RJ, et al. Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2: 183-90.
26. de Haan S, Meijers TA, Knaapen P, Beek AM, van Rossum AC, Allaart CP. Scar size and characteristics assessed by CMR predict ventricular arrhythmias in ischaemic cardiomyopathy: comparison of previously validated models. *Heart* 2011;97:1951-6.
27. Demirel F, Adiyaman A, Timmer JR, et al. Myocardial scar characteristics based on cardiac magnetic resonance imaging is associated with ventricular tachyarrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014;177: 392-9.
28. Acosta J, Fernandez-Armenta J, Borrás R, et al. Scar characterization to predict life-threatening arrhythmic events and sudden cardiac death in patients with cardiac resynchronization therapy: the GAUDI-CRT study. *J Am Coll Cardiol* 2018;11:561-72.
29. Zeidan-Shwiri T, Yang Y, Lashevsky I, et al. Magnetic resonance estimates of the extent and heterogeneity of scar tissue in ICD patients with ischemic cardiomyopathy predict ventricular arrhythmia. *Heart Rhythm* 2015;12: 802-8.
30. 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.

31. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, et al. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2275-84.

32. Bauer A, Barthel P, Schneider R, et al. Improved stratification of autonomic regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur Heart J* 2009;30:576-83.

33. Flett AS, Hasleton J, Cook C, et al. Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol Img* 2011;4:150-6.

PALABRAS CLAVE cardiorresonancia magnética, masa de zona gris, desfibrilador automático implantable, masa peri-infarto, prevención primaria, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular

APÉNDICE Pueden consultarse las tablas complementarias en la versión *online* de este artículo.