

Controversias para una nueva era en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca

Después del DANISH, ¿a qué pacientes indicar un desfibrilador implantable?

Carolina Ortiz Cortés

Hospital Universitario San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

Palabras clave:

Muerte súbita
Desfibrilador automático implantable
Miocardiopatía dilatada no isquémica
Estratificación del riesgo

RESUMEN

Un tercio de los pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica (MCDNI) mueren de muerte súbita (MS). Las guías actuales recomiendan el uso de desfibrilador automático implantable (DAI) en pacientes con MCDNI e insuficiencia cardiaca (IC) sintomática y FEVI \leq 35%. Sin embargo, si bien la evidencia del beneficio pronóstico es clara para los pacientes con etiología isquémica, los resultados no son tan consistentes para el grupo de origen no coronario. Los resultados del estudio DANISH (*Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients With Non-Ischemic Systolic Heart Failure on Mortality*) indican que el DAI en pacientes con MCDNI no aumenta la supervivencia. Hasta ahora, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la clase funcional de la *New York Heart Association* han sido los marcadores utilizados para seleccionar a los pacientes con MCDNI candidatos a DAI en prevención primaria. Actualmente se dispone de nuevos fármacos que podrían proporcionar una mayor reducción del riesgo de MS y marcadores alternativos más específicos para una aproximación más precisa al riesgo de los pacientes. En este capítulo, se revisan y discuten los trabajos que han evaluado el uso del DAI en pacientes con MCDNI y se analiza el uso de marcadores de riesgo, clásicos y emergentes. Finalmente se aporta una propuesta futura para la estratificación individualizada del riesgo de MS.

Información sobre el suplemento: este artículo forma parte del suplemento titulado «Controversias para una nueva era en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca», que ha sido patrocinado por Novartis.

After the DANISH study, which patients should be given an implantable cardioverter-defibrillator?

ABSTRACT

One third of patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy (NIDCM) experience sudden cardiac death (SCD). Current guidelines recommend that an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) is used in NIDCM patients with symptomatic heart failure and a left ventricular ejection fraction \leq 35%. However, although there is clear evidence of prognostic benefits in patients with an ischemic etiology, findings are not so consistent in those whose symptoms have a non-coronary origin. Results from the DANISH study (*Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-Ischemic Systolic Heart Failure on Mortality*) suggest that ICDs do not increase survival in patients with NIDCM. To date, left ventricular ejection fraction and New York Heart Association functional class have been the key indicators for identifying NIDCM patients who are candidates for primary prevention using an ICD. Today, there are new drugs that could provide a greater reduction in the risk of SCD and alternative, more-specific markers that could give better risk estimates in patients. The aims of this article were to review and discuss studies on the use of ICDs in patients with NIDCM and to analyze the application of classical and newly emergent risk markers. Finally, an individualized SCD risk stratification is proposed for future use.

Supplement information: this article is part of a supplement entitled "Questions on a new era for heart failure treatment" which is sponsored by Novartis

Keywords:

Sudden death
Implantable cardioverter-defibrillator
Non-ischemic dilated cardiomyopathy
Risk stratification

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía dilatada no isquémica (MCDNI) es, después de la cardiopatía isquémica, una de las principales causas de muerte súbita junto con los trastornos eléctricos primarios¹, y las arritmias ventriculares son su principal causa desencadenante².

Un 35% de los pacientes con MCDNI fallecen de muerte súbita (MS)³. El tratamiento con DAI es actualmente la principal herramienta para la prevención de MS en pacientes con alto riesgo, y por ello las guías de práctica clínica, tanto europeas como americanas, recomiendan el

implante de un desfibrilador automático implantable (DAI) en prevención primaria en pacientes con miocardiopatía dilatada que, tras un tratamiento médico óptimo (TMO), presentan síntomas en clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) II-III y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida (recomendación de clase I)^{4,5}. Sin embargo, es conocido que la evidencia que justifica el beneficio es más consistente en los pacientes con etiología isquémica que en la MCDNI, lo cual se refleja en el nivel de recomendación que se establece en la propia guía europea de insuficiencia cardiaca (IC), clase I nivel A, para los pacientes con cardiopatía isquémica (datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis) y clase I nivel B en el caso de la MCDNI (datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados).

Autor para correspondencia: Avda. de la Constitución 26, 2D, 10195 Cáceres, España.
Correo electrónico: carol.ortizcortes@gmail.com (C. Ortiz Cortés).

Abreviaturas

DAI: desfibrilador automático implantable
 IC: insuficiencia cardiaca
 MCDNI: miocardiopatía dilatada no isquémica
 MS: muerte súbita
 NYHA: *New York Heart Association*
 TMO: tratamiento médico óptimo

Por otra parte, la publicación de las guías de práctica clínica actuales fue previa a la publicación del estudio DANISH³, por lo que, a la hora de establecer las recomendaciones, no se consideraron los resultados de este trabajo. En él, como se analiza más adelante, se cuestiona la indicación de DAI en prevención primaria en pacientes con MCDNI.

DAI EN PREVENCIÓN PRIMARIA EN LA MCDNI: ¿LA INDICACIÓN ACTUAL ESTÁ JUSTIFICADA POR LA EVIDENCIA?

Son muchos los trabajos de investigación que han evaluado la utilidad del DAI en prevención primaria en el grupo de pacientes con MCDNI. En la tabla 1 se resumen el diseño, las características y los resultados de los 5 principales ensayos clínicos clásicos que han servido para sustentar la indicación de las guías junto con las características del más reciente estudio DANISH³.

Es destacable que la mayoría de la evidencia científica generada en este campo se ha desarrollado durante un periodo corto de 4 años (de 2002 a 2005) y con una separación de 15 años del estudio DANISH.

Al analizar aspectos interesantes en cuanto al diseño, se observa que los primeros 3 trabajos, CAT⁶, AMIOVIRT⁷ y DEFINITE⁸ tienen un tamaño muestral pequeño (CAT, n = 104; AMIOVIRT, n = 103; DEFINITE, n = 458). Estos estudios iniciales se siguieron de ensayos clínicos multicéntricos, el estudio SCD-HeFT⁹ y COMPANION¹⁰, que incluyeron muestras más grandes. Estos 2 últimos no fueron, sin embargo, trabajos diseñados exclusivamente para pacientes con MCDNI, sino que se trata de estudios mixtos, que incluyeron a pacien-

tes con y sin enfermedad coronaria, y en ambos trabajos más de la mitad de los pacientes tenían una miocardiopatía dilatada de origen isquémico, por lo que a la hora de considerar sus resultados se estaría realmente ante un análisis de subgrupo.

Si se analiza cada uno de los trabajos en cuanto a resultados, el CAT y el AMIOVIRT no consiguieron demostrar beneficio del DAI en reducción de mortalidad total, posiblemente por unas tasas de mortalidad muy bajas en el grupo de control. El estudio DEFINITE tampoco demostró diferencias significativas en mortalidad total, aunque sí en MS (*hazard ratio* [HR] = 0,20; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,06-0,71; p = 0,006). Valorando los ensayos clínicos de mayor tamaño muestral, en el caso del COMPANION, sí se demostró una reducción de la mortalidad total en el grupo de intervención frente al TMO; sin embargo, la intervención no era exclusivamente con DAI, sino con DAI-terapia de resincronización cardiaca (TRC), por lo que tampoco se puede extrapolar los resultados a la población con DAI solo. En el caso del estudio SCD-HeFT, trabajo que posiblemente terminó de asentar la indicación en las guías, se demostró una reducción del 23% del riesgo relativo (RR) en la mortalidad por cualquier causa a los 5 años de seguimiento; sin embargo, cuando se evaluaron los resultados de este objetivo primario exclusivamente en el subgrupo de pacientes con MCDNI, no se consiguió alcanzar la significación estadística (HR = 0,73; IC95%, 0,50-1,07; p = 0,06).

Finalmente, otro aspecto destacable es que, al tratarse de estudios antiguos, los pacientes no tenían tasas adecuadas de TMO (sobre todo de bloqueadores beta e inhibidores del receptor de mineralocorticoides) y tampoco se disponía de nuevos fármacos con los que se cuenta en el arsenal terapéutico actual, como sacubitrilo-valsartán, de los que se han demostrado mejoría pronóstica y un efecto protector contra las arritmias ventriculares¹¹.

Por lo tanto, teniendo en cuenta este contexto de ensayos clínicos que respaldan la evidencia actual sobre la indicación de DAI en prevención primaria para pacientes con MCDNI, que se puede resumir en estudios antiguos, pequeños o mayores pero mixtos, sin tratamiento adecuadamente optimizado y que no demuestran de manera firme el beneficio del DAI en esta población de pacientes no isquémicos, surge la necesidad, más de una década después, de desarrollar un nuevo ensayo clínico que replantee la utilidad del DAI en estos pacientes y, en este contexto se publicó en 2016 el estudio DANISH³.

Tabla 1

Principales ensayos clínicos que han evaluado el uso del DAI en pacientes con MCDNI

	CAT	AMIOVIRT	DEFINITE	COMPANION	SCD-HeFT	DANISH
Pacientes totales/MCDNI	104/100	103/100	458/100	1.520/682	2.521/792	1.116/1.116
Año	2002	2003	2004	2004	2005	2016
Criterios de inclusión	FEVI ≤ 30%, NYHA II-III	FEVI ≤ 35%, NYHA I-III, TVNS	FEVI ≤ 35%, NYHA II-III, EV o TVNS	FEVI < 35%, NYHA III-IV, QRS > 120 ms	FEVI ≤ 35%, NYHA II-III	FEVI ≤ 35% NYHA II-III (IV si TRC) NT-proBNP > 200 pg/ml
Diseño	DAI frente a TMO	DAI frente a TMO	DAI frente a amiodarona	TMO frente a TRC-P frente a TRC-D	DAI frente a amiodarona frente a TMO	DAI frente a TMO
Objetivo primario	Mortalidad total	Mortalidad total	Mortalidad total	Mortalidad total/hospitalización	Mortalidad total	Mortalidad total
Tratamiento médico	IECA, 94% BB, 4% ARM, —	IECA, 85% BB, 51,5% ARM, 20%	IECA, 97% BB, 86% ARM, —	IECA, 89% BB, 67% ARM, 55%	IECA, 94% BB, 69% ARM, 20%	IECA, 96% BB, 92% ARM, 59%
Resultado principal	DAI no reduce mortalidad (p = 0,5)	DAI no reduce mortalidad (p = 0,8)	Reducción del RR un 35% a favor del DAI (p = 0,08)	Reducción del RR un 36% con DAI-TRC (p = 0,001)	Reducción del RR un 23% a favor del DAI (p = 0,007)	DAI no reduce mortalidad total (p = 0,28). Reducción del 50% del RR de muerte súbita (p = 0,005)

ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BB: bloqueadores beta; DAI: desfibrilador automático implantable; EV: extrasístoles ventriculares; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; MCDNI: miocardiopatía dilatada no isquémica; NR-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral; NYHA: *New York Heart Association*; RR: riesgo relativo; TMO: tratamiento médico óptimo; TRC-D: terapia de resincronización cardiaca-desfibrilador; TRC-P: terapia de resincronización cardiaca-pacing; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.
 Elaboración propia.

El estudio DANISH aleatorizó a 1.116 pacientes, todos con MCDNI y FEVI $\leq 35\%$ y sintomática (NYHA II-IV) a implante de DAI frente a TMO, con un objetivo primario de mortalidad total. Como objetivos secundarios se incluyeron la MS y la muerte cardiovascular. Tras un periodo de seguimiento medio de 67,6 meses, no se consiguió demostrar reducción de mortalidad total ni de mortalidad cardiovascular en el grupo de DAI, a pesar de que sí se redujo de forma contundente y estadísticamente significativa la MS (el 4,3% en el grupo de DAI y el 8,2% en el grupo de control; HR = 0,5; IC95%, 0,31-0,82; $p = 0,005$). En el análisis de subgrupos destacó una interacción clara de la mortalidad total con la edad, ya que fue significativamente más baja en los pacientes del grupo de DAI menores de 68 años (HR = 0,64; IC95%, 0,45-0,9; $p = 0,01$), especialmente entre los menores de 59 años.

Entre los principales argumentos que explican estos hallazgos, se puede considerar los bajos riesgos de MS (el 8,2% anual) y de otras causas de mortalidad cardiovascular (el 8,8% anual), lo cual hace difícil que un tratamiento adicional como el DAI, dirigido a reducir la MS arrítmica, pueda demostrar un beneficio en reducción de la mortalidad total.

La publicación de estos resultados ha supuesto una auténtica revolución que hace necesario replantear la indicación actual del DAI y su indicación en guías clínicas.

¿LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO DANISH DEBERÍAN CAMBIAR LA INDICACIÓN DE DAI EN PREVENCIÓN PRIMARIA EN LAS GUÍAS?

Esta ha sido una de las principales cuestiones de debate desde que se conocieron los datos del DANISH. Incluso en un editorial posterior al estudio, en el que se comentaba la publicación de la guía europea de IC de 2016, se postulaba que estos resultados supondrían un cambio drástico en la indicación de DAI¹², pero en la guías americanas publicadas posteriormente, tanto en la de arritmias ventriculares y prevención de la MS¹³ como en la actualización americana de la guía de IC¹⁴, se ha mantenido una indicación similar. Es cierto que estas últimas guías reflejan una serie de matices o puntualizaciones que desescalan el nivel de evidencia pero, pese a ello, la indicación general se mantiene sin grandes cambios respecto a la establecida antes del DANISH y continúan recomendando el DAI en prevención primaria para pacientes con IC y MCDNI con FEVI $\leq 35\%$ a pesar de TMO (IA)¹⁴.

Sin embargo, más recientemente, en el documento de consenso publicado por la *Heart Failure Association* (HFA) en 2019¹⁵, que supone una actualización de la guía europea de IC previa, sí se recogen los resultados del DANISH para hacer una recomendación práctica y se señala que se puede considerar no implantar un DAI en prevención primaria para pacientes con IC y MCDNI de edad avanzada (> 70 años), en NYHA III-IV o con comorbilidades graves que impliquen corta expectativa de vida, ya que la probabilidad de que estos pacientes mueran de MS es mucho menor que por otras causas.

El motivo fundamental por el cuál en las últimas guías americanas no haya variado de forma sustancial la indicación de DAI tras el estudio DANISH posiblemente sea la publicación de varios metanálisis¹⁶⁻¹⁸ posteriores, con resultados heterogéneos entre ellos, pero que en general siguen demostrando una reducción de la mortalidad total y la MS en el grupo de DAI frente a TMO.

Sin embargo, es importante analizar la composición y las características de estos metanálisis, en los que se agruparon los datos de todos los estudios clásicos mencionados más los resultados del estudio DANISH, de manera que se debe ser cautelosos a la hora de interpretar sus resultados, ya que podrían ser el residuo de agrupar los datos de varios de estos estudios, con las limitaciones previamente comentadas, junto con el DANISH.

Otro aspecto que es necesario tener en cuenta a la hora de valorar la utilidad del DAI en prevención primaria es el tratamiento que recibe el grupo de control, no solo en cuanto al mayor o menor uso y a las dosis alcanzadas de los fármacos clásicos empleados con beneficio pronóstico demostrado en este perfil de pacientes (inhibidores de

la enzima de conversión de la angiotensina [IECA], antagonistas del receptor de la angiotensina II [ARA-II], bloqueadores beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides), sino que hay que tener en cuenta que en ninguno de los estudios clásicos descritos, incluido el más reciente DANISH, se contaba con fármacos actuales como sacubitrilo-valsartán, con el que se ha demostrado una mejoría pronóstica adicional en estos pacientes y, además, parece tener impacto en la reducción de arritmias ventriculares y MS¹¹, lo cual nos lleva a una nueva reflexión.

¿TENEMOS NUEVAS OPCIONES FARMACOLÓGICAS PARA REDUCIR EL RIESGO DE MUERTE SÚBITA DE LOS PACIENTES CON IC Y FEVI REDUCIDA?

En los últimos años y, de manera más significativa en las últimas 2 décadas, hemos asistido a una reducción progresiva de la MS en los pacientes con IC y FEVI reducida, como resultado del beneficio acumulado de los diferentes tratamientos. Se ha pasado de tasas de MS en la población de estudios más antiguos —como el RALES¹⁹ con espironolactona— del 6,5% anual a tasas del 3,3% anual en el reciente ensayo clínico PARADIGM²⁰ con sacubitrilo-valsartán. En el trabajo de Li Shen et al.²¹, con más de 40.000 pacientes con IC y FEVI reducida portadores de DAI, se observó una reducción de las tasas de MS en pacientes ambulatorios del 44% en 19 años (desde 1995 hasta 2014), resultados acordes con el beneficio pronóstico acumulado con estos fármacos (IECA, ARA-II, bloqueadores beta y antagonistas del receptor de mineralocorticoides).

Más recientemente, la combinación de tratamiento con sacubitrilo y valsartán ha supuesto una mayor reducción del riesgo de MS comparado con el enalapril¹¹. Sacubitrilo-valsartán es un complejo supramolecular con un mecanismo de acción que afecta a varias vías biológicas. Una de ellas es la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), con los beneficios conocidos que se obtienen al contrarrestar la hiperactivación compensadora de este eje en IC; la segunda vía es la inhibición de la neprilisina, que supone una inhibición de la degradación de péptidos natriuréticos, que aumentan en sangre. El aumento de péptidos natriuréticos conlleva una serie de efectos cardioprotectores: vasodilatación, natriuresis y reducción de la fibrosis, hipertrofia e inflamación. Todo ello implica una reducción del sustrato (fibrosis) para el desarrollo de arritmias ventriculares y una reducción del estrés de la pared²². Esto se ha evaluado en estudios preliminares y observacionales que han demostrado que la inhibición del SRAA junto con la inhibición de la vía de la neprilisina, comparado con la inhibición exclusivamente del SRAA, supone una mayor reducción del remodelado cardíaco y de la fibrosis²³, que es uno de los marcadores de riesgo de arritmias ventriculares más reconocidos.

Como consecuencia de esta reducción de la MS demostrada con sacubitrilo-valsartán¹¹, tanto la guía europea⁵ como la americana¹⁴ han incluido su uso con indicación de clase IA para la reducción de las arritmias ventriculares y la MS en pacientes con IC y FEVI reducida. Posteriormente, nuevos estudios de investigación han intentado profundizar en estos hallazgos y valorar el impacto del tratamiento con sacubitrilo-valsartán en la MS y su mecanismo. De Diego et al.²⁴ encontraron en 120 pacientes con IC y FEVI reducida sintomáticos, portadores de DAI y con monitorización a distancia que sacubitrilo-valsartán es superior en la reducción de las arritmias ventriculares y choques apropiados comparado con el tratamiento previo con IECA o ARA-II. Aunque no se trata de un ensayo aleatorizado, sus resultados indican que el fármaco podría tener un efecto antiarrítmico, bien directo, bien a través de la modulación del remodelado cardíaco y el sistema neurohormonal. Esto se ha confirmado con los resultados recientemente publicados del estudio PROVE-HF, con 794 pacientes con IC y FEVI reducida tratados con sacubitrilo-valsartán, en el que se ha demostrado que el fármaco mejora todos los parámetros de remodelado (FEVI, volúmenes ventriculares, volumen de la aurícula izquierda y relación e/e'), con un seguimiento a 1 año²⁵. Estos datos

justifican el efecto en la reducción de eventos cardiovasculares y la muerte súbita demostrados previamente con sacubitrilo-valsartán.

Otro aspecto importante que no se puede dejar de reflejar y que hay que tener en cuenta en la balanza a la hora de decidir si se implanta o no un DAI es lo relacionado con la seguridad del dispositivo, las complicaciones y los costes asociados. Aunque son mucho menos frecuentes que en la década previa, la incidencia de choques inapropiados se asocia con mayor morbimortalidad y peor calidad de vida³. Las infecciones asociadas con el dispositivo están presentes hasta en un 4,9% de los casos³, y además todo ello supone un aumento del coste sanitario.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, se puede resumir en:

- Evidencia científica cuestionada del beneficio del DAI en prevención primaria en la reducción de la mortalidad total de los pacientes con MCDNI.
- Una importante y progresiva reducción de la MS en los últimos años con la suma de los beneficios pronósticos de los fármacos clásicos.
- Reducción adicional y superior que con el enalapril de la MS con sacubitrilo-valsartán (cuyo efecto además no se consideró en los estudios clásicos).
- Posibles efectos adversos y complicaciones con el uso del desfibrilador.
- Costes.

Con todo ello, el umbral de beneficio del DAI queda mucho más reducido y es necesario ser más selectivos a la hora de determinar qué pacientes son los que tendrán mayor riesgo de MS y, por lo tanto, más se van a beneficiar del tratamiento con DAI. Esto lleva a la necesidad de buscar estrategias que permitan hacer una mejor aproximación a la estratificación del riesgo de los pacientes.

¿CÓMO SE ESTRATIFICA EL RIESGO DE MUERTE SÚBITA EN LA MCDNI?

La MCDNI está constituida por un grupo heterogéneo de enfermedades en las que el beneficio del DAI depende del riesgo individual de MS.

Están disponibles diferentes marcadores que permiten una aproximación a este riesgo. Los marcadores clásicos más usados, que son los indicados en las guías de práctica clínica para discriminar el riesgo de MS y tomar la decisión de implantar un DAI, son la clase funcional medida con la escala de la NYHA y la FEVI. Sin embargo, estos parámetros no son buenos marcadores del riesgo del paciente, pues la clase funcional se relaciona más con el riesgo de muerte no súbita y la FEVI tiene poca sensibilidad y especificidad para identificar adecuadamente el riesgo de los pacientes³. De los pacientes con DAI que tenían una FEVI $\leq 35\%$ y miocardiopatía dilatada, el 80% no tuvo ninguna intervención para arritmias ventriculares durante un periodo de seguimiento de 5 años²⁶.

Para mejorar la aproximación al riesgo de los pacientes, se han desarrollado diferentes calculadoras de riesgo, como el modelo de Seattle (*Seattle Heart Failure Model*²⁷), validado en múltiples cohortes, que intenta mejorar la predicción del riesgo de MS con un modelo multivariante que incluye variables clínicas, FEVI, datos de laboratorio y tratamientos, entre otras.

Actualmente hay evidencia científica disponible que posiciona nuevos marcadores (biomarcadores, de imagen, de inestabilidad eléctrica, moleculares...) como mejores predictores del riesgo de MS que, por lo tanto, se debe conocer e incorporar a la hora de realizar la evaluación del riesgo de los pacientes.

- **Biomarcadores.** Varios biomarcadores se han asociado con estrés miocárdico y fibrosis, como el péptido natriurético cerebral, la tro-

ponina, la galectina-3 y el ST-2 soluble. Algunos de estos marcadores se han relacionado más con la muerte no súbita por disfunción cardíaca que con la muerte arritmica; de hecho, en el análisis por subgrupos del DANISH³, los pacientes con DAI y valores de NT-pro-BNP > 1.177 pg/ml tuvieron una mortalidad por cualquier causa similar a la del grupo de control. Otros trabajos sí han postulado una clara asociación entre concentraciones de ST2 aumentadas y MS y han demostrado que la combinación de ST2 elevado con NT-proBNP elevado es la estrategia que mejor predice la MS²⁸.

- **Marcadores electrocardiográficos de inestabilidad eléctrica.** Se han evaluado diferentes marcadores de inestabilidad eléctrica como predictores del riesgo de MS, entre los que destacan la duración del QRS, el QRS fragmentado, la alternancia de la onda T, el bloqueo de rama izquierda, la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la taquicardia ventricular no sostenida. De ellos, los marcadores con mayor evidencia y más prometedores en cuanto a la predicción del riesgo son los QRS fragmentados y la alternancia de la onda T²⁹.
- **Marcadores genéticos.** De entre todas las mutaciones relacionadas con la aparición de la miocardiopatía dilatada, la mutación en la lamina A/C (*LMNA*) confiere peor pronóstico y mayor riesgo de MS que otras formas de cardiomiopatía³⁰. Otros genes asociados con un riesgo aumentado son mutaciones en el gen *PLN*³¹ y mutaciones o truncamientos en el gen de la filamina³¹ (*FLNC*).
- **Marcadores de cardioponencia.** La identificación de fibrosis miocárdica por la presencia de realce tardío de gadoleno en la resonancia cardíaca posiblemente sea uno de los marcadores de riesgo más consolidados. Múltiples estudios^{33,34} han demostrado una fuerte asociación entre la presencia y el grado de fibrosis miocárdica y el riesgo de arritmias ventriculares. En un metaanálisis de 9 estudios con 1.488 pacientes con miocardiopatía dilatada, la presencia de realce tardío aumentó el riesgo de MS o arritmias ventriculares frente al grupo de control sin gadolinio³⁵ (*odds ratio* [OR] = 5,32; $p < 0,00001$). En la MCDNI, la presencia de realce tardío medioventricular se ha asociado con mayor riesgo de arritmias y MS³⁶ incluso en pacientes con FEVI $> 40\%$. La GPC vigente¹⁴ respalda el uso de cardioponencia en pacientes con miocardiopatías no isquémicas específicas como la sarcoidosis, para guiar la toma de decisiones en el implante de DAI. Otra técnica emergente dentro de las técnicas de imagen con cardioponencia es el mapeo T1, que proporciona una evaluación cuantitativa de la fibrosis difusa. Recientemente Chen et al.³⁷ mostraron, en una población de 130 pacientes con IC y FEVI reducida con DAI, que la fibrosis intersticial difusa evaluada con mapeo T1 antes de implantar el DAI predice las descargas apropiadas durante el seguimiento. Por lo tanto, estos hallazgos respaldan la utilización de cardioponencia para la estratificación del riesgo de MS, especialmente en aquellos con función sistólica límite o no reducida (FEVI $> 40\%$).
- **Medicina nuclear.** La activación sostenida del sistema nervioso simpático en la IC es un factor que contribuye a la progresión de la enfermedad y al aumento de eventos adversos, incluida la MS. La determinación del estado de inervación simpática mediante técnicas no invasivas de medicina nuclear con metayodobencilguanidina (MIBG) con ¹²³I se perfila como un nuevo marcador de riesgo de arritmias ventriculares y MS en pacientes con IC y FEVI reducida^{38,39}.

Para terminar, teniendo en cuenta toda esta información e intentando responder a la pregunta ¿a qué pacientes indicar un DAI en la actualidad?, la respuesta más razonable posiblemente sea que no a todos, sino que, por una parte, es necesario contar con la mayor reducción del riesgo de MS que aportan nuevos fármacos como sacubitrilo-valsartán (que posiblemente estreche aún más el umbral de beneficio del DAI) y, por otra, es fundamental hacer una adecuada estratificación del riesgo individual del paciente, teniendo en cuenta

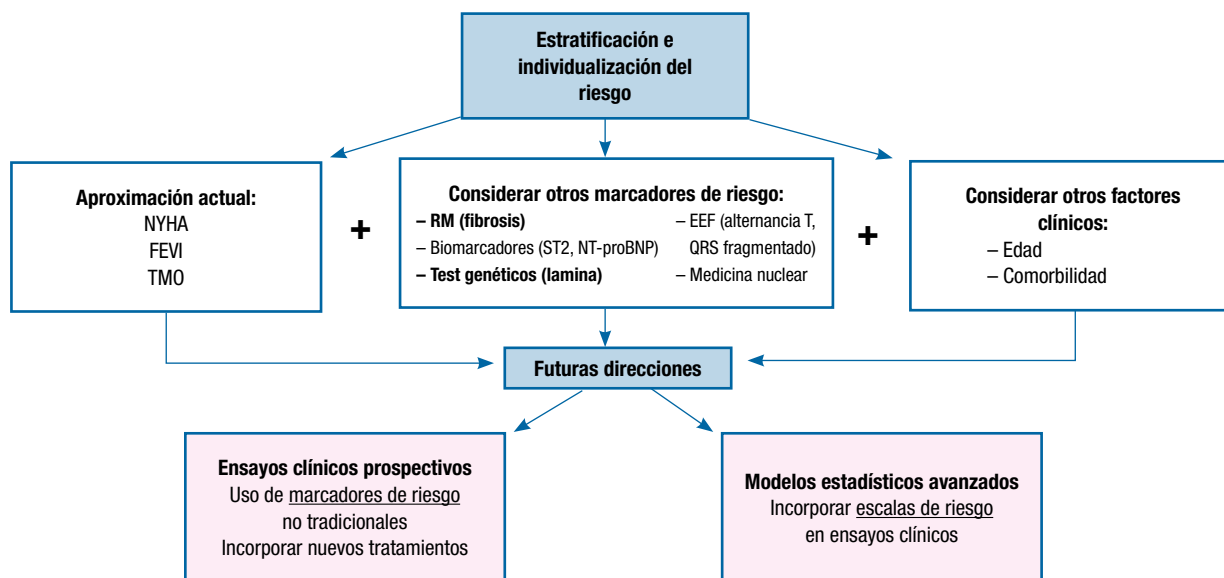


Figura 1. Una propuesta para una posible futura estratificación e individualización del riesgo de muerte súbita. EEF: estudio electrofisiológico; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NYHA: *New York Heart Association*; RM: resonancia magnética; TMO: tratamiento médico óptimo.

no solamente marcadores clásicos como la clase funcional o la FEVI, sino otros nuevos, tanto emergentes como con evidencia consolidada (figura 1), entre los que destacan la identificación de fibrosis por resonancia o determinadas mutaciones como la de la lamina.

El futuro en este campo posiblemente esté orientado al desarrollo de estudios multicéntricos y prospectivos que incorporen todos estos marcadores para una mejor aproximación al riesgo, con el objetivo de crear modelos estadísticos para desarrollar escalas de riesgo multivariadas que ayuden a perfilar mejor el riesgo individual de cada paciente.

CONCLUSIONES

Las arritmias ventriculares son una complicación frecuente y grave en pacientes con MCDNI. El DAI es actualmente el principal tratamiento para la prevención de la MS. El estudio DANISH ha cuestionado el beneficio de esta terapia en prevención primaria en pacientes con MCDNI y disfunción ventricular y posiblemente la principal enseñanza que transmite este trabajo es que se debe evitar la indicación generalista y basar la decisión del implante del dispositivo en una adecuada estratificación e individualización del riesgo de los pacientes, incorporando a los marcadores de riesgo clásicos la información de nuevos y mejores marcadores que permitan establecer una aproximación más precisa al riesgo de los pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

C. Ortiz declara que ha recibido honorarios por desarrollo de ponencias de Novartis.

INFORMACIÓN SOBRE EL SUPLEMENTO

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Controversias para una nueva era en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca», que ha sido patrocinado por Novartis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation*. 2012;125:620-637.

- Pathak RK, Sanders P, Deo R. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillator and opportunities for sudden cardiac death risk assessment in non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2018;39:2859-2866.
- Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al.; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2016;375:1221-1230.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240-e327.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
- Bansch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation*. 2002;105:1453-1458.
- Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al.; AMIOVIRT Investigators. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia—AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1707-1712.
- Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al.; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350:2151-2158.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-237.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al.; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-2150.
- Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J*. 2015;36:1990-1997.
- Grupo de Trabajo de la SEC. Comentarios a la guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1119-25.
- 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. *Heart Rhythm*. 2018;15:e73-e189.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2017;23:628-651.
- Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1169-1186.

16. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, McMurray JJV, Gardner RS. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104:144-150.
17. Barakat AF, Saad M, Elgendy AY, et al. Primary prevention implantable cardioverter defibrillator in patients with non-ischaemic cardiomyopathy: A meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2017;7:e016352.
18. Masri A, Hammad M, Adelstein E, Jain S, Saba S. Implantable cardioverter defibrillator in non-ischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7:397-404.
19. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
20. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
21. Shen L, Jhund PS, McMurray JJV. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med*. 2017;377:1794-1795.
22. Sarrias A, Bayes-Genis A. Is sacubitril/valsartan (also) an antiarrhythmic drug? *Circulation*. 2018;138:551-553.
23. Iborra-Egea O, Galvez-Monton C, Roura S, et al. Mechanisms of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach. *NPJ Syst Biol Appl*. 2017;3:12.
24. de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition as compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm*. 2018;15:395-402.
25. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2019;322:1085-1095.
26. Ezekowitz JA, Rowe BH, Dryden DM, et al. Systematic review: implantable cardioverter defibrillators for adults with left ventricular systolic dysfunction. *Ann Intern Med*. 2007;147:251-262.
27. Levy WC, Lee KL, Hellkamp AS, et al. Maximizing survival benefit with primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy in a heart failure population. *Circulation*. 2009;120:835-842.
28. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, et al.; MUSIC Investigators. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2174-2179.
29. Goldberger JJ, Subačius H, Patel T, Cunnane R, Kadish AH. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1879-1889.
30. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1250-1260.
31. Van Rijnsing IA, van der Zwaag PA, Groeneweg JA, et al. Outcome in phospholamban R14 del carriers: results of a large multicentre cohort study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7:455-465.
32. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, et al. Truncating FLNC mutations are associated with high-risk dilated and arrhythmogenic cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2440-2451.
33. Fernandez-Armenta J, Berruezo A, Mont L, et al. Use of myocardial scar characterization to predict ventricular arrhythmia in cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2012;14:1578-1586.
34. Lehrke S, Lossnitzer D, Schob M, et al. Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2011;97:727-732.
35. Kuruwilla 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;7:250-258.
36. Halliday BP, Gulati A, Ali A, et al. Association between midwall late gadolinium enhancement and sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy and mild and moderate left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*. 2017;135:2106-2115.
37. Chen Z, Sohal M, Voigt T, et al. Myocardial tissue characterization by cardiac magnetic resonance imaging using T1 mapping predicts ventricular arrhythmia in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm*. 2015;12:792-801.
38. Verberne HJ, Brewster LM, Somsen GA, van Eck-Smit BL. Prognostic value of myocardial ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *Eur Heart J*. 2008;29:1147-1159.
39. 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*. 2019;72:180-182.