

Artículo de revisión

Predicción del riesgo de muerte súbita cardiaca: el papel de la resonancia magnética cardiaca



Pieter van der Bijl, Tomaž Podlesnikar, Jeroen J. Bax y Victoria Delgado*

Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos

Historia del artículo:

On-line el 3 de septiembre de 2018

Palabras clave:

Muerte súbita cardiaca
Exploración por imagen
Resonancia magnética cardiaca

RESUMEN

La muerte súbita cardiaca (MSC) suma más de 4 millones de muertes anuales en el mundo. Si bien su causa más común es la enfermedad coronaria, las diferentes etiologías comparten un mecanismo de arritmias común. El desfibrilador automático implantable (DAI) es la estrategia de prevención primaria y secundaria más efectiva. La decisión de implantar un DAI en prevención primaria se basa en gran medida en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 35\%$, pero este criterio por sí solo no es sensible ni específico. Los nuevos parámetros de imagen son prometedores para mejorar la selección de candidatos a un DAI. La resonancia magnética cardiaca (RMC) es una técnica poderosa y versátil, con la capacidad de evaluar exhaustivamente la estructura y la función cardiaca. Diversas variables basadas en técnicas de RMC (realce tardío de gadolinio, mapeo T_1 , relaxometría T_2^* , imagen por deformación) se han asociado con arritmias ventriculares y riesgo de MSC. En este artículo se revisa el papel de la RMC en la estimación del riesgo de las arritmias ventriculares y de la MSC en la enfermedad coronaria, las miocardiopatías no isquémicas, el trasplante cardiaco, la miocardiopatía por sobrecarga de hierro y la cardiopatía valvular. Antes de que se pueda recomendar su uso habitual para guiar las estrategias de prevención de la MSC, se necesitan estudios prospectivos aleatorizados y la estandarización de las técnicas de RMC.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Sudden Cardiac Death Risk Prediction: The Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging

ABSTRACT

Sudden cardiac death (SCD) accounts for more than 4 million global deaths per year. While it is most commonly caused by coronary artery disease, a final common pathway of ventricular arrhythmias is shared by different etiologies. The most effective primary and secondary prevention strategy is an implantable cardioverter-defibrillator (ICD). The decision to implant an ICD for primary prevention is largely based on a left ventricular ejection fraction $\leq 35\%$, but this criterion in isolation is neither sensitive nor specific. Novel imaging parameters hold promise to improve ICD candidate selection. Cardiac magnetic resonance (CMR) imaging is a powerful and versatile technique, with the ability to comprehensively assess cardiac structure and function. A range of variables based on CMR techniques (late gadolinium enhancement, T_1 mapping, T_2^* relaxometry, deformation imaging) have been associated with ventricular arrhythmias and SCD risk. The role of CMR in the estimation of ventricular arrhythmias and SCD risk in coronary artery disease, nonischemic cardiomyopathies, cardiac transplant, iron-overload cardiomyopathy and valvular heart disease is reviewed in this article. Prospective, randomized trials and standardization of CMR techniques are required before its routine use can be recommended for guiding SCD prevention strategies.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Sudden cardiac death
Imaging
Cardiac magnetic resonance

INTRODUCCIÓN

La muerte súbita cardiaca (MSC) se define como «una muerte no traumática e inesperada que tiene lugar en la primera hora tras el inicio de los síntomas en un individuo aparentemente sano»¹. La MSC es la causa de una quinta parte de todas las muertes y excede los 4 millones anuales¹. Aunque las causas son variadas (enferme-

dad coronaria, miocardiopatías, miocarditis, cardiopatía congénita y valvular, así como enfermedades electrofisiológicas primarias), las distintas etiologías comparten las arritmias ventriculares (AV) como vía final común. La inserción de un desfibrilador automático implantable (DAI) es la estrategia más eficaz en prevención tanto primaria como secundaria. En la práctica actual, la decisión de implantar un DAI en prevención primaria se basa en gran medida en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 35\%$ ¹. Sin embargo, apenas 1/5 pacientes que sufren MSC tienen una FEVI $\leq 35\%$, y las terapias apropiadas de DAI ocurren en menos de un tercio de los receptores de DAI con FEVI $\leq 35\%$ ²⁻⁴. Por lo tanto, basar

* Autor para correspondencia: Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, Países Bajos.
Correo electrónico: v.delgado@lumc.nl (V. Delgado).

Abreviaturas

AV: arritmias ventriculares
 DAI: desfibrilador automático implantable
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
 MCD: miocardiopatía dilatada
 MCH: miocardiopatía hipertrófica
 MSC: muerte súbita cardiaca
 RMC: resonancia magnética cardiaca
 RTG: realce tardío de gadolinio

la decisión de implantar un DAI solo en la FEVI no es ni sensible ni específico. El reciente estudio DANISH (estudio danés para evaluar la eficacia de los DAI sobre la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca no isquémica) ha vuelto a poner el énfasis en la necesidad de mejorar la selección de los candidatos a un DAI, pues no pudo confirmar un claro beneficio del DAI en la prevención primaria para pacientes con insuficiencia cardiaca no isquémica⁵. Además, para los pacientes con miocardiopatías, que con frecuencia tienen la FEVI conservada (> 50%) y un sabido mayor riesgo de AV y MSC, la decisión de implantar un DAI como prevención primaria se basa en otros parámetros, como las dimensiones de la aurícula izquierda, el grosor del miocardio en el ventrículo izquierdo (VI) y la obstrucción del tracto de salida del VI (p. ej., en la miocardiopatía hipertrófica [MCH])⁶. No obstante, estas variables no se han probado en ensayos clínicos aleatorizados y siguen siendo mayormente empíricas.

Las nuevas técnicas de diagnóstico por la imagen cardiaca se muestran prometedoras en cuanto a una mejor predicción de la MSC y la precisión de los criterios para la inserción de un DAI. La resonancia magnética cardiaca (RMC) es una técnica potente y versátil, que sirve para evaluar exhaustivamente la estructura y la función cardiacas. Son varias las técnicas de RMC (realce tardío de gadolinio [RTG], mapeo T₁, relaxometría T₂^{*}, imagen por deformación [*strain*]) asociadas con riesgo de AV y MSC. En el presente artículo se revisa el papel de la RMC para estimar el riesgo de AV y MSC, relacionando las técnicas de la RMC con: a) la evaluación del sustrato arritmógeno; b) la evidencia clínica, y c) las implicaciones terapéuticas.

TÉCNICAS DE RMC: VISUALIZACIÓN DEL SUSTRATO ARRITMÓGENO

Realce tardío de gadolinio: cicatriz focal/fibrosis

La cicatriz focal del miocardio es eléctricamente inerte, pero está rodeada por una «zona gris» en la que los miocardiocitos normales se entremezclan con densos haces de fibrosis⁷. La conducción lenta del impulso en la zona gris permite establecer los circuitos de reentrada, causantes de las AV⁷. La cicatriz densa, así como la zona gris a su alrededor, puede visualizarse en la RMC con RTG. El gadolinio se acumula en el espacio extracelular, que es mayor en las zonas de cicatriz o fibrosis⁸. Las imágenes de la secuencia inversión-recuperación se consiguen entre 10 y 20 min después de la administración del gadolinio, y la señal del miocardio normal se anula eligiendo un tiempo apropiado de inversión, que proporciona contraste entre las zonas de acumulación de gadolinio (cicatriz focal/fibrosis) y el tejido normal⁸. La cicatriz densa se diferencia de la zona gris por la aplicación de un umbral en la intensidad de señal, por ejemplo, ≥ 50% para la cicatriz densa, entre el 30 y el 50% para la zona gris y < 30% para el miocardio normal⁷. Tanto la presencia como la extensión del RTG (masa o porcentaje de masa/volumen miocárdico) se han asociado con riesgo de AV y MSC⁹.

Mapeo T₁ y fracción del volumen extracelular: fibrosis difusa

Aunque la fibrosis miocárdica difusa causa AV de un modo parecido a la cicatriz/fibrosis, no puede visualizarse con el RTG convencional. El mapeo T₁ representa la constante de tiempo de relajación longitudinal del miocardio sobre un mapa de distintos colores píxel por píxel. La presencia de fibrosis difusa se pone de manifiesto en los mapas T₁ nativos (sin contraste con gadolinio) y en los posteriores a la administración de contraste mediante varias secuencias de RMC, por ejemplo, inversión-recuperación de *look-locker* modificada (MOLLI) y versión corta de MOLLI (ShMOLLI)¹⁰. El aumento de la fibrosis miocárdica difusa da como resultado valores más altos en el T₁ nativo, mientras que tras la administración del medio de contraste con gadolinio los valores T₁ son más bajos que en el miocardio normal. El mapeo T₁ nativo se ha relacionado de forma independiente con la presencia de AV en las miocardiopatías de etiología isquémica y no isquémica¹¹. Además, la fracción del volumen extracelular (FVE) del miocardio puede calcularse a partir de valores T₁ sanguíneos y miocárdicos anteriores y posteriores a la administración de contraste. La FVE refleja el tamaño del espacio extracelular¹². Puesto que el colágeno de tipo I es el elemento principal del espacio extracelular en ausencia de edema o amiloidosis, la FVE constituye también un marcador de la fibrosis difusa⁸.

Relaxometría T₂^{*}: hierro

Los depósitos de hierro en el miocardio son arritmógenos, aunque el mecanismo específico aún no está claro^{13,14}. El hierro es paramagnético, por lo que influye en el tiempo de relajación T₂^{*} alterando la homogeneidad del campo magnético y provocando el desfase de los espines de los protones, con lo que se acorta el tiempo T₂^{*}. Las secuencias eco de gradiente multiecho en apnea sirven para establecer una curva de relajación T₂^{*} con una serie de imágenes a tiempos eco cada vez mayores¹⁵. A continuación, se ajusta una función exponencial a los puntos de datos según la fórmula siguiente: $y = Ke^{-TE/T_2^*}$, donde y es la intensidad de señal, K es una constante, TE es el tiempo eco y T_2^* el tiempo de relajación T₂^{*}, que refleja la cantidad de hierro depositado en el miocardio^{15,16}.

TÉCNICAS DE RMC: DEMOSTRACIÓN INDIRECTA DEL SUSTRATO ARRITMÓGENO

Imágenes por deformación (*strain*)

Tanto la fibrosis focal como la difusa causan rigidez del miocardio, que puede ponerse de manifiesto como la deformación anómala (*strain* longitudinal y circunferencial) mediante varias técnicas de marcado de la RMC¹⁷. Las anomalías en el *strain* circunferencial, puestas de manifiesto con el *tagging*, se relacionan con la AV inducible y la identificación de la zona gris, que desempeña un papel crucial en la arritmogénesis¹⁸⁻²⁰. A diferencia del *tagging* de la RMC, la técnica de «rastreo de marcas», o *feature tracking*, identifica los bordes epicárdicos o endocárdicos y sigue su movimiento durante el ciclo cardiaco²¹. No se requieren otras secuencias, el procesado de los datos es automático por medio de imágenes de cine, lo que hace la técnica muy factible²¹. El análisis de *feature tracking* se ha aplicado a la medición global del *strain* longitudinal como marcador del riesgo de AV y MSC²². Además, la dispersión mecánica del VI, calculada como la desviación estándar del tiempo hasta alcanzar el nivel máximo de *strain* circunferencial (análisis de *feature tracking*) de 16 segmentos del VI, es un marcador de la falta de homogeneidad electromecánica debida a la fibrosis/cicatriz miocárdica, que se ha asociado con AV y MSC^{23,24}.

Tabla 1

Estudios que informan del riesgo de arritmias ventriculares o muerte súbita cardiaca asociado con el realce tardío de gadolinio en pacientes con enfermedad coronaria

Estudio	Año de publicación	Pacientes (n)	Tipo de estudio	Parámetro de la RMC	Asociación entre RTG y AV/MSC
Demirel et al. ²⁸	2014	99	Prospectivo de cohorte	Razón periferia del infarto/foco del infarto	HR=2,01 (IC95%, 1,17-3,44; p=0,01)*
Alexandre et al. ²⁵	2013	66	Retrospectivo de cohorte	Masa del RTG (g)	HR=3,15 (IC95%, 1,35-7,33; p < 0,001)*
De Haan et al. ²⁶	2011	55	Retrospectivo de cohorte	Núcleo de la masa del RTG (g) Periferia del infarto (g)	ABC del núcleo de la cicatriz, 0,721 ABC de la periferia del infarto, 0,812
Scott et al. ²⁷	2011	64	Retrospectivo de cohorte	Porcentaje de RTG Número de segmentos transmurales	Porcentaje cicatriz, HR/10%= 1,75 (IC95%, 1,09-2,81; p=0,02) Número de segmentos transmurales, HR/segmento = 1,40 (IC95%, 1,15-1,70; p=0,001)*
Boyé et al. ²⁹	2011	52	Prospectivo de cohorte	Transmuralidad relativa del infarto (%)	OR=22,10 (IC95%, 1,64-297,58; p=0,02)
Roes et al. ⁷	2009	91	Retrospectivo de cohorte	Zona gris del infarto (g)	HR/10 g=1,49 (IC95%, 1,01-2,20; p=0,04)*
Kwong et al. ³⁰	2006	195	Retrospectivo de cohorte	Presencia de RTG	HR=5,98 (IC95%, 2,68-13,3; p < 0,0001)*

ABC: área bajo la curva; AV: arritmias ventriculares; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MSC: muerte súbita cardiaca; OR: *odds ratio*; RMC: resonancia magnética cardiaca; RTG: realce tardío de gadolinio.

* Asociación independiente en el análisis multivariable.

ETIOLOGÍAS DE LA MUERTE SÚBITA CARDIACA: SUSTRATOS ARRITMÓGENOS Y EVIDENCIA DE LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CON LA RMC

Enfermedad coronaria

La enfermedad coronaria es la causa más habitual de MSC, debida a la arritmogenicidad de la cicatriz posterior al infarto⁷. Las pruebas que vinculan la presencia y la carga del RTG a la AV/MSA en el contexto crónico posterior al infarto proceden de varios estudios (tabla 1, figura 1)^{7,25-30}. En 195 pacientes con enfermedad coronaria sospechada sometidos a RMC, la presencia de RTG se relacionó de manera independiente con el desenlace clínico, incluidas las AV que requerían la descarga apropiada del DAI (*hazard ratio* [HR] = 5,98; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 2,68-13,3; p < 0,0001)³⁰. La carga del RTG (calculada como masa cicatricial) se relacionó de manera independiente con el tratamiento apropiado del DAI en 66 pacientes con enfermedad coronaria crónica (HR = 3,15; IC95%, 1,35-7,33; p < 0,001)²⁵. El RTG también se relaciona con AV y MSC en el contexto posterior al infarto agudo^{31,32}. En una cohorte de pacientes con enfermedad coronaria, se vio que la proporción entre la zona alrededor del infarto y la zona central (como medida de la zona gris: cicatriz densa) se relacionaba de modo independiente con la AV sostenida y el tratamiento apropiado del DAI (HR = 2,01; IC95%, 1,17-3,44; p = 0,01)²⁸. En pacientes que han sufrido infarto, las anomalías del *strain* circunferencial (en las secuencias de *tagging*) se relacionan con AV inducible y caracterizan la zona gris alrededor del infarto¹⁸⁻²⁰. La dispersión mecánica del VI se relacionó independientemente con la mortalidad y la MSC, incluida la AV y el tratamiento apropiado del DAI (HR = 1,39; IC95%, 1,20-1,62; p < 0,001) en una cohorte de 130 pacientes que habían sufrido infarto de miocardio con elevación del segmento ST (figura 1)²³.

Miocardiopatía dilatada

La miocardiopatía dilatada (MCD) se caracteriza por dilatación y disfunción del VI o de ambos ventrículos que no se explican por condiciones de sobrecarga hemodinámica o la enfermedad coronaria³³. Se han identificado multitud de etiologías genéticas y ambientales, además de más de 50 genes patógenos³³. La fibrosis (tanto focal como difusa) causa reentrada relacionada con la cicatriz y AV³⁴⁻³⁷. El riesgo de AV y MSC relacionado con el RTG se ha documentado ampliamente en este

grupo heterogéneo de pacientes (tabla 2)^{9,24,34,35,38-46}. Se han descrito varios patrones de RTG distintos, con algunos estudios que correlacionan el RTG de la pared media con un riesgo mayor, aunque este hallazgo no fue tan claro en otros estudios (tabla 2)^{35,41,43,44,47,48}. En determinadas MCD genéticas, se han podido observar las implicaciones pronósticas del RTG para la AV/MSA; por ejemplo, mutaciones de la lamina A/C y distrofia muscular de Duchenne y Becker^{49,50}. Según varios estudios, cada vez hay más indicios pronósticos de la presencia y la extensión del RTG en la «miocardiopatía no isquémica», que se superpone a la MCD^{36,38,48,51,52}. También se observó que el FVE es un predictor independiente de una variable combinada (incluida la AV) en la MCD no isquémica (figura 2A)^{12,53}. En la distrofia muscular de Becker, el aumento de la FVE se ha relacionado con AV (*odds ratio* [OR] = 1,97; IC95%, 1,21-32,22; p = 0,032)⁵⁴. La alteración del *strain* longitudinal global del VI (HR = 1,27; IC95%, 1,06-1,52; p < 0,02), evaluada por medio de *feature tracking*, se relacionó de modo independiente con una variable combinada que incluía AV y MSC en un estudio con 210 pacientes con MCD (figuras 2B-D)²².

Miocardiopatía hipertrófica

La miocardiopatía hipertrófica es una miocardiopatía genética, identificada por un aumento inexplicable del grosor de la pared del VI con una cámara no dilatada⁵⁵. Se han descrito más de 1.400 mutaciones, que se acompañan de varios fenotipos⁵⁵. El engrosamiento de la pared del VI es más habitual en el septo basal del VI, pero también tiene lugar en patrones apicales y medioventriculares (figura 3D). Un engrosamiento de la pared del VI ≥ 30 mm en cualquier segmento es un factor de riesgo de MSC (figura 3D)⁵⁶. La formación de aneurisma apical se asocia con obstrucción medioventricular, probablemente a causa de la exposición crónica del ápice del VI a la elevada tensión parietal causada por el aumento de la presión sistólica^{57,58}. Esto origina isquemia y fibrosis de sustitución focal del ápice del VI⁵⁸. La obstrucción medioventricular con un gradiente ≥ 30 mmHg (HR = 3,19; IC95%, 1,62-6,29; p < 0,001), con o sin formación de aneurisma apical, fue un determinante independiente de AV y MSC en un estudio llevado a cabo en 490 pacientes japoneses⁵⁸. Varios estudios han proporcionado pruebas sobre la asociación del RTG con las AV y la MSC (tabla 3)⁵⁹⁻⁷³. No solo la presencia, sino también la extensión del RTG, se relaciona con el riesgo de AV/MSA (figuras 3 A y B)^{59,61,62,66,67,70,71}. Además, el patrón del RTG tiene

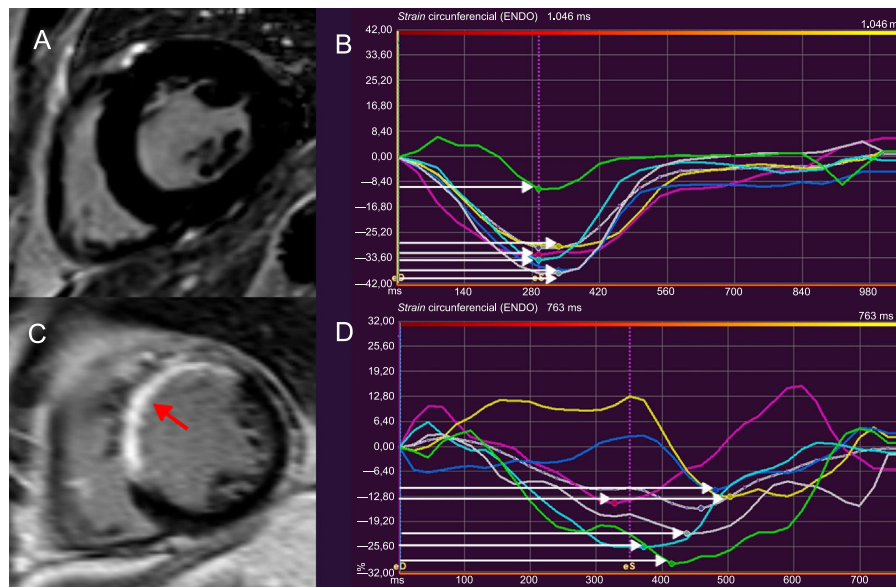


Figura 1. Resonancia magnética cardíaca de rastreo de características para evaluar la DMVI. La DMVI se define como la desviación estándar del tiempo hasta alcanzar el *strain* circunferencial máximo, expresada como porcentaje de la longitud del ciclo cardíaco. La imagen A muestra el corte medioventricular de eje corto del VI de un sujeto sano, en el que se observa ausencia de RTG. Se constata que la DMVI del paciente es normal (A) por medio de la deformación sincronizada de los distintos segmentos del VI (señalados con distintos colores) y del tiempo hasta alcanzar el nivel máximo de *strain* circunferencial, indicado con flechas blancas (B). La imagen C muestra el adelgazamiento y la extensión del RTG en el septo interventricular y la pared anterior del VI tras sufrir un infarto de miocardio (flecha). Aumento de la DMVI (11,8%) en el paciente (C), que refleja la disincronía en los segmentos del VI (D). La DMVI > 9,79% se relaciona con arritmias ventriculares y riesgo de muerte súbita cardíaca tras sufrir un infarto. DMVI: dispersión mecánica del ventrículo izquierdo; RTG: realce tardío de gadolinio; VI: ventrículo izquierdo. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

implicaciones pronósticas: aunque la presencia de RTG en los puntos de inserción del ventrículo derecho es característica del diagnóstico de MCH, no parece que pronostique un mayor riesgo de MSC (figura 3C)⁷⁴.

SARCOIDOSIS CARDIACA

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa y multisistémica que en el 2-5% de los casos afecta al corazón^{75,76}. La

Tabla 2

Estudios que informan del riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca asociado con el realce tardío de gadolinio en pacientes con miocardiopatía dilatada

Estudio	Año de publicación	Pacientes, n	Diseño del estudio	Localización del RTG	Asociación entre RTG y AV/MSC
Halliday et al. ⁴⁶	2017	399	Prospectivo de cohorte	Pared media, subepicárdica	Presencia de RTG, HR = 9,3 (IC95%, 3,9-22,3; p < 0,0001) [*]
Di Marco et al. ⁹	2016	2.948	Metanálisis	Diversa	Presencia de RTG, OR = 4,9 (IC95%, 3,3-7,3; p < 0,001) Extensión del RTG, OR = 3,4 (IC95%, 1,6-7,7; p < 0,002)
Buss et al. ²²	2015	210	Prospectivo de cohorte	Pared media, epicardio, difusa	Extensión del RTG, HR = 1,20 (IC95%, 1,08-1,33; p < 0,001) [*]
Chimura et al. ⁴⁴	2015	175	Retrospectivo de cohorte	Septal/lateral subendocárdica, pared media, subepicárdica, músculo papilar	Presencia de RTG, HR = 23,1 (IC95%, 2,88-184,9; p = 0,003) [*]
Piers et al. ⁴⁵	2015	87	Retrospectivo de cohorte	Basal, no basal	Presencia de RTG, p < 0,001 (sin HR; todos los eventos en el grupo de RTG) [*] Extensión del RTG, HR = 1,90 (IC95%, 1,35-2,67; p < 0,001) [*]
Yamada et al. ⁴³	2014	57	Retrospectivo de cohorte	Pared media, epicardio, focal, difusa	Presencia de RTG, HR = 4,87 (IC95%, 1,01-23,4; p = 0,048) [*]
Gulati et al. ³⁴	2013	472	Prospectivo de cohorte	Pared media	Presencia de RTG, HR = 4,61 (IC95%, 2,75-7,74; p < 0,001) [*] Extensión del RTG, HR = 1,10 (IC95%, 1,05-1,16; p < 0,001) [*]
Neilan et al. ⁴¹	2013	162	Prospectivo de cohorte	Pared media, epicardio, focal, difusa	Presencia de RTG, HR = 14,00 (IC95%, 4,39-45,65; p < 0,0001) [*] Extensión del RTG, HR = 1,17% (IC95%, 1,12-1,22; p < 0,0001) [*]
Nabeta et al. ⁴²	2013	75	Retrospectivo de cohorte	ND	Extensión del RTG, HR = 1,06 (IC95%, 1,02-1,10; p < 0,01) [*]
Leyva et al. ⁴⁰	2012	97	Prospectivo de cohorte	Pared media	Presencia de RTG, HR = 16,1 (IC95%, 1,81-144,8; p = 0,0128)
Lehrke et al. ³⁵	2011	184	Prospectivo de cohorte	Pared media, epicardio, focal, difusa	Presencia de RTG, HR = 3,37 (IC95%, 1,26-9,0; p = 0,015) [*]
Assomull et al. ³⁹	2006	101	Prospectivo de cohorte	Pared media	Presencia de RTG, HR = 5,2 (IC95%, 1,0-26,9; p = 0,03) [*]

AV: arritmias ventriculares; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MSC: muerte súbita cardíaca; ND: no disponible; OR: odds ratio; RTG: realce tardío de gadolinio.

^{*} Asociación independiente en el análisis multivariable.

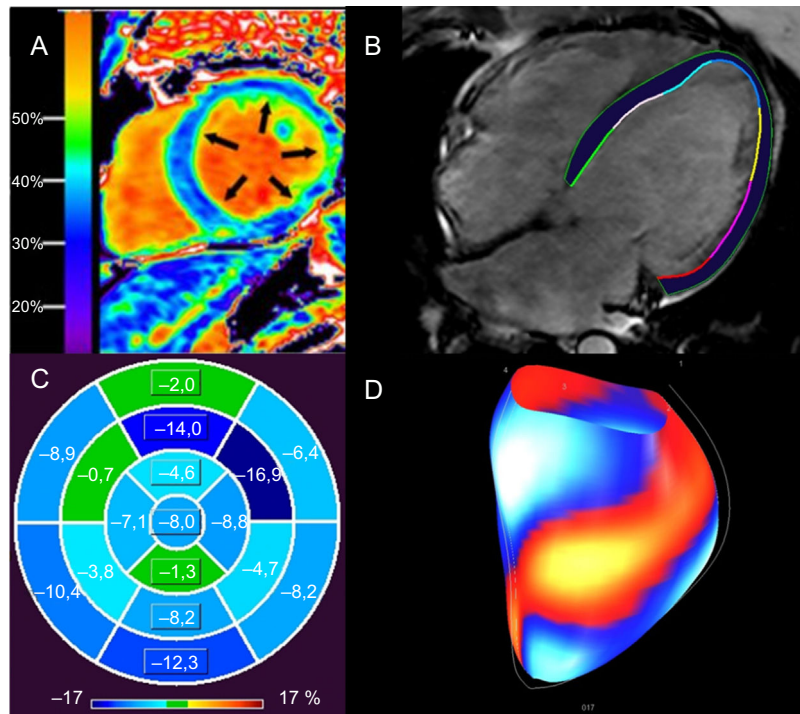


Figura 2. Evaluación de la fibrosis miocárdica difusa y consecuencias funcionales con resonancia magnética cardiaca de pacientes con MCD. A: elevación de la FVE del 37% en un paciente con MCD no isquémica; una FVE alta se relaciona con arritmias ventriculares en la MCD no isquémica¹². B: contornos epicárdicos y endocárdicos del VI en una imagen de precesión libre en estado estacionario, horizontal y de eje largo, de un paciente con MCD idiopática (FEVI < 10%) a partir de la cual se calcula el *strain* longitudinal global con rastreo de características. C: mapa polar del *strain* longitudinal segmentario del VI en el paciente (B), que muestra alteración del *strain* longitudinal global (-4,4%); los segmentos del ventrículo izquierdo se señalan con distintas tonalidades de azul (los tonos más oscuros indican mejor *strain* segmentario) y verde (peor *strain* segmentario); el *strain* longitudinal global superior a -12,5% se relaciona con muerte súbita cardiaca en la MCD no isquémica, independientemente de la FEVI²². D: visualización de la superficie del *strain* segmentario del VI de (B), con segmentos azul/blanco que representan el mejor *strain* respecto a los segmentos rojo/amarillo (peor *strain*). FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FVE: fracción del volumen extracelular; MCD: miocardiopatía dilatada; VI: ventrículo izquierdo. La imagen A se ha reproducido con autorización de Schelbert et al.⁵³. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

inflamación miocárdica evoluciona a granulomas no caseosos y, a la larga, a zonas de fibrosis focal. Aunque la reentrada subyace a la AV relacionada con la cicatriz en las últimas fases, se han documentado actividad provocada y automaticidad anómala⁷⁷. Se cree que el RTG refleja la actividad inflamatoria y la fibrosis y, en consecuencia, la fase aguda no puede diferenciarse de la fase crónica de la enfermedad (figura 4)⁷⁸. Son múltiples los estudios (tabla 4)⁷⁹⁻⁸⁴ que proporcionan indicios de las implicaciones del RTG en la AV y la MSC.

MIOCARDITIS VIRAL

Las causas más frecuentes de miocarditis viral son los herpesvirus 6 (HH6) y los parvovirus B19 (PVB19) humanos. La MSC tiene lugar en un 2-8,6%, y puede atribuirse a AV^{85,86}. Aunque la cicatriz focal causa AV y MSC, otros mecanismos pueden entrar en juego en el contexto agudo, como la actividad provocada y la automaticidad anómala⁸⁷. En un estudio llevado a cabo en 405 pacientes con sospecha de miocarditis, se constató RTG en el 80% de las muertes, MSC recuperadas o descargas del DAI apropiadas, frente al 27% de aquellos sin ellas ($p < 0,001$)⁸⁵. En el estudio ITAMY (*Italian multicenter study on Acute MYocarditis*), sobre pacientes con miocarditis aguda, el patrón del RTG que afectaba a la pared anteroseptal del VI se relacionó con un peor desenlace clínico (incluido el tratamiento apropiado del DAI y la reanimación tras parada cardiaca) que otros patrones (inferolateral, «otros») y ausencia de RTG⁸⁸. El tropismo viral relaciona mecánicamente el patrón del RTG con el riesgo de AV/MS⁸⁸. El HHV6 infecta el sistema de conducción cardiaca, que da cuenta tanto de la distribución del RTG

septal como del alto riesgo de AV^{88,89}. Además, el HHV6 se reactiva repetidamente tras una infección en la infancia y causa alteraciones tisulares miocárdicas y de la conducción recurrentes^{88,90}. Por contra, el PVB19 infecta el pericardio y la pared subyacente del VI, representada por una localización lateral del RTG, con consecuencias menos perniciosas^{88,91}.

TRASPLANTE CARDIACO

La fibrosis miocárdica en los receptores de trasplante cardiaco probablemente sea multifactorial y conlleva isquemia, inflamación, rechazo subclínico e infección⁹². Tanto la masa absoluta del RTG (HR = 1,042; IC95%, 1,018-1,067; $p = 0,0007$) como el porcentaje de RTG en el VI (HR = 1,083; IC95%, 1,038-1,120; $p = 0,0002$) se relacionaron con una variable combinada que incluía las AV en un estudio con 48 receptores de trasplante cardiaco ortotópico⁹².

MIOCARDIOPATÍA POR SOBRECARGA DE HIERRO

Las alteraciones genéticas del metabolismo del hierro (hemocromatosis primaria), que causan una excesiva absorción intestinal de hierro, así como las repetidas transfusiones de eritrocitos en los casos de anemia dependiente de transfusión, como por ejemplo en la talasemia mayor (hemocromatosis secundaria), causan depósito miocárdico de hierro¹⁵. Los pacientes con miocardiopatía por sobrecarga de hierro pueden sufrir AV¹³. El grado de acortamiento del T₂* se correlaciona con el riesgo de arritmias como las AV. En un estudio llevado a cabo con 652 pacientes con talasemia mayor, el

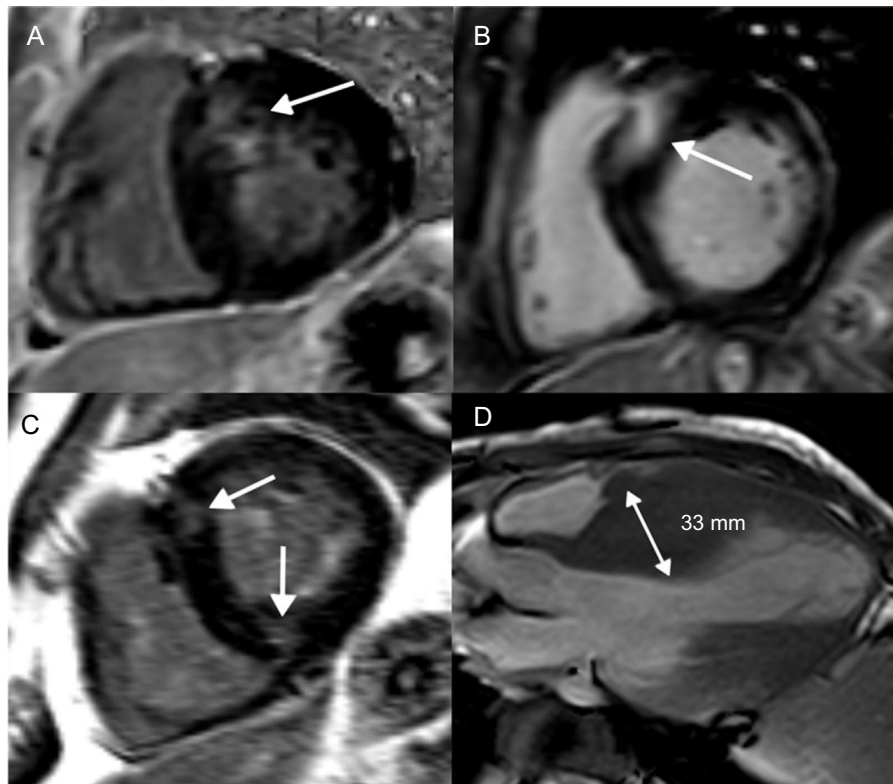


Figura 3. Fibrosis focal en la miocardiopatía hipertrófica. Cortes del ventrículo izquierdo de eje corto (A-C) y un corte apical de eje largo (D) que muestran distintos patrones de RTG y engrosamiento de la pared del VI en la miocardiopatía hipertrófica. A: engrosamiento basal y septal del VI y colocalización del RTG. B: localización basal y septal más extensa del RTG, lo que representa un mayor riesgo de MSC. C: RTG en las uniones anterior e inferior derechas del VI, lo que no se relaciona con un aumento del riesgo de MSC. D: patrón medioventricular de engrosamiento del VI, con un septo interventricular de 33 mm; tanto la hipertrofia medioventricular como el engrosamiento del VI ≥ 30 mm son marcadores del riesgo de MSC. MSC: muerte súbita cardiaca; RTG: realce tardío de gadolinio; VI: ventrículo izquierdo.

Tabla 3

Estudios que informan del riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita cardiaca asociado con el RTG en pacientes con miocardiopatía hipertrófica

Estudio	Año de publicación	Pacientes (n)	Diseño del estudio	Asociación entre RTG y AV/MS
Weng et al. ⁵⁹	2016	2.993	Metanálisis	Presencia de RTG, OR=3,41 (IC95%, 1,97-5,94; $p < 0,001$) [*] Extensión del RTG, OR=1,56/10% (IC95%, 1,33-1,82; $p < 0,0001$) [*]
Haland et al. ⁶⁰	2016	96	Transversal	Presencia de RTG, OR=8,50 (IC95%, 1,83-40,5; $p < 0,01$)
Briasoulis et al. ⁷³	2015	3.067	Metanálisis	Presencia de RTG, OR=2,52; (IC95%, 1,44-4,4; $p=0,001$)
Chan et al. ⁶¹	2014	1.293	Retrospectivo de cohorte	Extensión del RTG, HR=1,46/10% (IC95%, 1,12-1,92; $p=0,002$) [*]
Ismail et al. ⁶²	2014	711	Prospectivo de cohorte	Extensión del RTG, HR=1,24/5% (IC95%, 1,06-1,45; $p=0,007$)
Prinz et al. ⁶³	2013	87	Prospectivo de cohorte	Presencia de RTG, $\beta=0,6$; $p < 0,01$) [*]
Green et al. ⁶⁴	2012	1.063	Metanálisis	Presencia de RTG, OR=2,39 (IC95%, 0,87-6,58; $p=0,091$)
Rubinshtein et al. ⁶⁵	2010	424	Retrospectivo de cohorte	Presencia de RTG, $p=0,002$ (sin HR; todos los eventos en el grupo de RTG) [*]
Bruder et al. ⁶⁶	2010	220	Prospectivo de cohorte	Presencia de RTG, OR=5,14 (IC95%, 0,65-41,0; $p=0,10$) Masa del RTG, OR=1,02 (IC95%, 1,01-1,04; $p < 0,001$) Extensión del RTG, OR=1,06 (IC95%, 1,02-1,11; $p < 0,01$)
O'Hanlon et al. ⁶⁷	2010	217	Prospectivo de cohorte	Extensión del RTG, HR=1,30 (IC95%, 1,05-1,61; $p=0,014$)
Aquaro et al. ⁶⁸	2010	100	Prospectivo de cohorte	Extensión del RTG > 4,9%, 100% de sensibilidad y 86% de especificidad
Maron et al. ⁷²	2008	202	Prospectivo de cohorte	Presencia de RTG, HR=1,45 (IC95%, 0,43-4,97; $p=0,5$)
Adabag et al. ⁶⁹	2008	177	Retrospectivo de cohorte	Presencia de RTG, RR=7,3 (IC95%, 2,6-20,4; $p < 0,0001$) [*]
Kwong et al. ⁷⁰	2008	68	Retrospectivo de cohorte	Presencia de RTG, OR=14,00 ($p < 0,001$) Extensión del RTG, $p=0,03$ [*]
Suk et al. ⁷¹	2008	25	Retrospectivo de cohorte	Masa del RTG > 7 g, 75% de sensibilidad y 82% de especificidad

AV: arritmias ventriculares; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MSC: muerte súbita cardiaca; OR: *odds ratio*; RR: riesgo relativo; RTG: realce tardío de gadolinio.

^{*} Asociación independiente en análisis de series bivariantes o multivariantes o regresión logística progresiva.

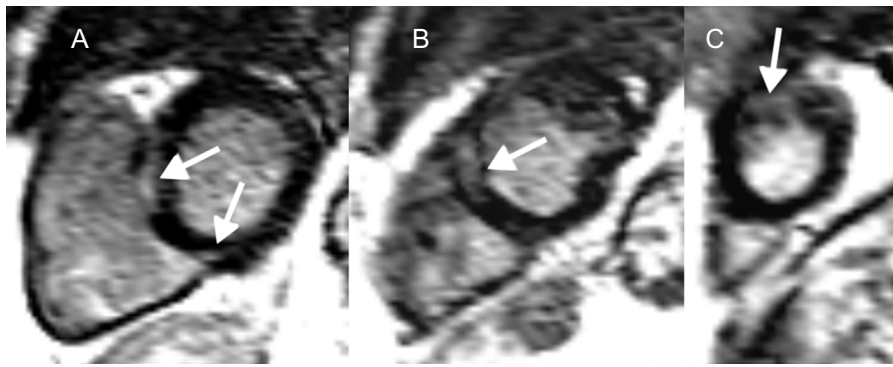


Figura 4. Resonancia magnética cardiaca en la sarcoidosis cardiaca y riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita cardiaca. Cortes del ventrículo izquierdo de eje corto (A-C) que muestran realce tardío de gadolinio en la pared media y el epicardio (flechas) a nivel basal (A), medioventricular (B) y apical (C) en un paciente con sarcoidosis cardiaca. En esta enfermedad, tanto la presencia como la extensión del realce tardío de gadolinio se relacionan con arritmias ventriculares y muerte súbita cardiaca.

Tabla 4

Estudios que informan del riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita cardiaca asociado con el realce tardío de gadolinio en pacientes con sarcoidosis

Estudio	Año de publicación	Pacientes (n)	Diseño del estudio	Asociación entre RTG y AV/MSC
Coleman et al. ⁸³	2016	760	Metanálisis	Presencia de RTG, OR = 10,74 (IC95%, 4,12-27,90; p < 0,000001)
Hulten et al. ⁸⁴	2016	694	Metanálisis	Presencia de RTG, RR = 19,5 (IC95%, 2,68-143,00; p = 0,003) [*]
Murtagh et al. ⁷⁹	2016	205	Retrospectivo de cohorte	Extensión del RTG, HR = 1,08/% (IC95%, 1,02-1,14; p = 0,01) [*]
Nadel et al. ⁸⁰	2015	106	Retrospectivo de cohorte	Presencia de RTG, HR 12,52 (IC95%, 1,35-116,18; p = 0,03) [*]
Crawford et al. ⁸²	2014	176	Retrospectivo de cohorte	Extensión del RTG, HR = 1,1 (IC95%, 1,0-1,2; p = 0,0043)
Greulich et al. ⁸¹	2013	155	Prospectivo de cohorte	Presencia de RTG, HR = 31,6 (IC95%, ND; p = 0,0014) [*]

AV: arritmias ventriculares; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MSC: muerte súbita cardiaca; ND: no disponible; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo; RTG: realce tardío de gadolinio.

^{*} Asociación independiente en el análisis multivariable.

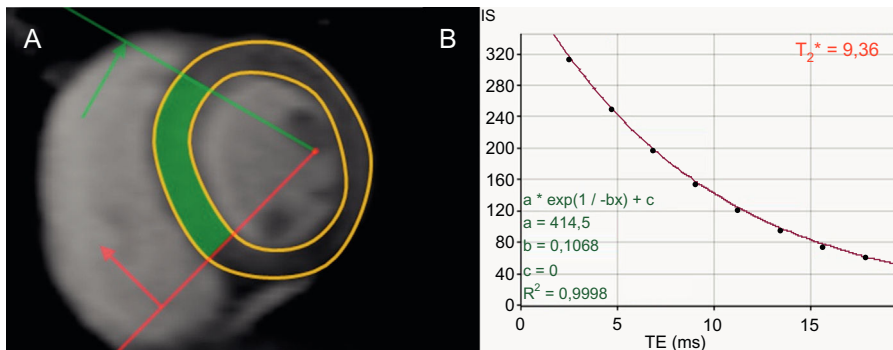


Figura 5. Evaluación del riesgo de muerte súbita cardiaca en la miocardiopatía por sobrecarga de hierro. A: corte del ventrículo izquierdo de eje corto a nivel de los músculos papilares, adquirido con una secuencia en T₂*. B: curva de relajación en T₂* que traza la intensidad de señal frente al tiempo de eco desde la región septal de interés (indicada en verde en la imagen A), que muestra un tiempo de relajación T₂* reducido, de 9,36 ms, debido a la sobrecarga de hierro miocárdica; un T₂* < 20 ms se relaciona con arritmias ventriculares⁹³. Adaptado con autorización de Gupta et al.⁹⁴. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.



Figura 6. Realce tardío de gadolinio en la resonancia magnética cardiaca de pacientes con prolapso de la válvula mitral. A: imagen de precesión libre en estado estacionario horizontal de eje largo, que muestra el prolapso de ambas valvas de la válvula mitral. B: proyección de eje corto, con realce tardío de gadolinio de los extremos del músculo papilar, que se ha vinculado a arritmias ventriculares⁹⁵. Reproducido con autorización de Van der Bijl et al.⁴.

riesgo relativo de arritmias fue de 4,60 (IC95%, 2,66-7,95) para los pacientes con un $T_2^* < 20$ ms comparados con aquellos con un $T_2^* > 20$ ms (figura 5)^{93,94}. Cuando el T_2^* se reduce a < 6 ms, el riesgo relativo aumenta hasta 8,79 (IC95%, 4,03-19,2)⁹³.

Cardiopatía valvular

La valvulopatía mitral degenerativa puede afectar al engrosamiento de las valvas, la redundancia, la elongación de las cuerdas, la dilatación anular y la dinámica anular anómala^{95,96}. Las fuerzas mecánicas ejercidas por las valvas y las cuerdas posiblemente afecten repetidamente al músculo papilar y el miocardio subyacente, lo que a la larga causa la formación de cicatrices en el miocardio⁹⁵. El RTG en el músculo papilar y la pared inferobasal del VI se correlaciona con la aparición de AV⁹⁵. Se constata RTG en el músculo papilar (en especial en los extremos, junto a la inserción de las cuerdas) en el 63% de los pacientes con prolapso de la válvula mitral y se relaciona con AV (figura 6)^{4,97}.

RMC EN LA PREDICCIÓN DE MSC: IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Los estudios prospectivos en relación con la eficacia del DAI en la prevención primaria y secundaria de la MSC en la enfermedad coronaria y la MCD se basa en la FEVI obtenida mediante ecocardiografía, y aún no puede recomendarse el uso sistemático de parámetros de la RMC, como el RTG⁴. No obstante, el uso de la RMC con RTG para decidir sobre la idoneidad de implantar un DAI a pacientes con MCH en los que la estratificación del riesgo es ambigua se ha incluido en las recomendaciones del *American College of Cardiology/American Heart Association* sobre MCH⁵⁶. Además, la terapia de quelación del hierro guiada mediante relaxometría T_2^* ha reducido la mortalidad en la miocardiopatía por sobrecarga de hierro⁹⁸. Siguen sin estar claras las implicaciones terapéuticas de la RMC en la prevención de la MSC en la sarcoidosis, la miocarditis viral, el trasplante cardiaco y las valvulopatías.

Para establecer un uso sistemático de la RMC en la predicción y prevención de la MSC, se requieren estudios prospectivos y aleatorizados. Un ensayo prospectivo (CMR_GUIDE, NCT01918215) asignará aleatoriamente a los pacientes con miocardiopatía isquémica y no isquémica con FEVI $> 35\%$ a un DAI o un dispositivo de registro de eventos implantable, en función de la presencia de RTG en la RMC⁸⁷. Además, la normalización de varios parámetros de la RMC, como la carga del RTG y el mapeo paramétrico, es requisito para la integración de la RMC en la práctica diaria de prevención de la MSC.

CONCLUSIONES

La RMC es una técnica versátil de diagnóstico por la imagen que sirve para visualizar exhaustivamente alteraciones cardíacas estructurales y funcionales. Varios parámetros de la RMC pueden predecir las AV y la MSC, de modo que la RMC es muy prometedora por los beneficios adicionales y crecientes en la predicción de MSC. Se requieren estudios prospectivos y aleatorizados y normalizar las técnicas de la RMC para que se pueda recomendar su uso sistemático en la prevención de la MSC, como en la selección de candidatos a un DAI en prevención primaria.

CONFLICTO DE INTERESES

El Servicio de Cardiología del Centro Médico de la Universidad de Leiden ha recibido subvenciones de Biotronik, Medtronic,

Boston Scientific y Edwards Lifesciences. V. Delgado ha recibido honorarios de conferenciante de Abbott Vascular.

BIBLIOGRAFÍA

- Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C. 2015 European Society of Cardiology Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death summarized by co-chairs. *Eur Heart J*. 2015;36:2757-2759.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-237.
- Moss AJ, Greenberg H, Case RB, et al. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. *Circulation*. 2004;110:3760-3765.
- Van der Bijl P, Delgado V, Bax JJ. Sudden cardiac death: The role of imaging. *Int J Cardiol*. 2017;237:15-18.
- Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016;375:1221-1230.
- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2733-2779.
- 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;2:183-190.
- Podlesnikar T, Delgado V, Bax JJ. Cardiovascular magnetic resonance imaging to assess myocardial fibrosis in valvular heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34:97-112.
- Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, et al. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2017;5:28-38.
- Jellis CL, Kwon DH. Myocardial T1 mapping: modalities and clinical applications. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014;4:126-137.
- 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.
- Barison A, Del Torto A, Chiappino S, et al. Prognostic significance of myocardial extracellular volume fraction in nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med*. 2015;16:681-687.
- Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, Aronow WS, Jain D, Frishman WH. Cardiac involvement in hemochromatosis. *Cardiol Rev*. 2014;22:56-68.
- Wu VC, Huang JW, Wu MS, et al. The effect of iron stores on corrected QT dispersion in patients undergoing peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:720-728.
- Anderson LJ. Assessment of iron overload with T_2^* magnetic resonance imaging. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;54:287-294.
- Westwood M, Anderson LJ, Firmin DN, et al. A single breath-hold multiecho T_2^* cardiovascular magnetic resonance technique for diagnosis of myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging*. 2003;18:33-39.
- Ibrahim el SH. Myocardial tagging by cardiovascular magnetic resonance: evolution of techniques - pulse sequences, analysis algorithms, and applications. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13:36.
- Wong DT, Weightman MJ, Baumert M, et al. Electro-mechanical characteristics of myocardial infarction border zones and ventricular arrhythmic risk: novel insights from grid-tagged cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2012;22:1651-1658.
- Schuleri KH, Centola M, Evers KS, et al. Cardiovascular magnetic resonance characterization of peri-infarct zone remodeling following myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:24.
- Fernandes VR, Wu KC, Rosen BD, et al. Enhanced infarct border zone function and altered mechanical activation predict inducibility of monomorphic ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy. *Radiology*. 2007;245:712-719.
- Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, Beerbaum P, Kutty S. Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e004077.
- Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, et al. Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:307-315.
- Muser D, Tioni C, Shah R, Selvanayagam JB, Nucifora G. Prevalence, Correlates, and Prognostic Relevance of Myocardial Mechanical Dispersion as Assessed by Feature-Tracking Cardiac Magnetic Resonance After a First ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2017;120:527-533.
- Abd-Elmoniem KZ, Tomas MS, Sasano T, et al. Assessment of distribution and evolution of mechanical dyssynchrony in a porcine model of myocardial infarction by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:1.
- Alexandre J, Saloux E, Dugue AE, et al. Scar extent evaluated by late gadolinium enhancement CMR: a powerful predictor of long term appropriate ICD therapy in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:12.
- 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;97:1951-1956.

27. Scott PA, Morgan JM, Carroll N, et al. The extent of left ventricular scar quantified by late gadolinium enhancement MRI is associated with spontaneous ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter-defibrillators. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:324–330.
28. 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;177:392–399.
29. Boye P, Abdel-Aty H, Zacharowsky U, et al. Prediction of life-threatening arrhythmic events in patients with chronic myocardial infarction by contrast-enhanced CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:871–879.
30. Kwong RY, Chan AK, Brown KA, et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113:2733–2743.
31. Robbers LF, Delewi R, Nijveldt R, et al. Myocardial infarct heterogeneity assessment by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging shows predictive value for ventricular arrhythmia development after acute myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:1150–1158.
32. Izquierdo M, Ruiz-Granell R, Bonanad C, et al. Value of early cardiovascular magnetic resonance for the prediction of adverse arrhythmic cardiac events after a first noncomplicated ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:755–761.
33. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37:1850–1858.
34. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*. 2013;309:896–908.
35. 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.
36. Perazzolo Marra M, De Lazzari M, Zorzi A, et al. Impact of the presence and amount of myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance on arrhythmic outcome and sudden cardiac death in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014;11:856–863.
37. De Leeuw N, Ruiter DJ, Balk AH, De Jonge N, Melchers WJ, Galama JM. Histopathologic findings in explanted heart tissue from patients with end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Transpl Int*. 2001;14:299–306.
38. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM, Salerno M. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:250–258.
39. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1977–1985.
40. 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;60:1659–1667.
41. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Danik SB, et al. CMR quantification of myocardial scar provides additive prognostic information in nonischemic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:944–954.
42. Nabeta T, Inomata T, Iida Y, et al. Baseline cardiac magnetic resonance imaging versus baseline endomyocardial biopsy for the prediction of left ventricular reverse remodeling and prognosis in response to therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2014;29:784–792.
43. Yamada T, Hirashiki A, Okumura T, et al. Prognostic impact of combined late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance and peak oxygen consumption in ambulatory patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2014;20:825–832.
44. Chimura M, Kiuchi K, Okajima K, et al. Distribution of ventricular fibrosis associated with life threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:1239–1246.
45. Piers SR, Everaerts K, Van der Geest RJ, et al. Myocardial scar predicts monomorphic ventricular tachycardia but not polymorphic ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2015;12:2106–2114.
46. 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.
47. Almeshadi F, Joncas SX, Nevis I, et al. Prevalence of myocardial fibrosis patterns in patients with systolic dysfunction: prognostic significance for the prediction of sudden cardiac arrest or appropriate implantable cardiac defibrillator therapy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:593–600.
48. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2414–2421.
49. Hasselberg NE, Edvardsen T, Petri H, et al. Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. *Europace*. 2014;16:563–571.
50. Florian A, Ludwig A, Engelen M, et al. Left ventricular systolic function and the pattern of late-gadolinium-enhancement independently and additively predict adverse cardiac events in muscular dystrophy patients. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16:81.
51. Masci PG, Doulaptis C, Bertella E, et al. Incremental prognostic value of myocardial fibrosis in patients with non-ischemic cardiomyopathy without congestive heart failure. *Circ Heart Fail*. 2014;7:448–456.
52. Muller KA, Muller I, Kramer U, et al. Prognostic value of contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in patients with newly diagnosed non-ischemic cardiomyopathy: cohort study. *PLoS One*. 2013;8:e57077.
53. Schelbert EB, Sabbah HN, Butler J, et al. Employing extracellular volume cardiovascular magnetic resonance measures of myocardial fibrosis to foster novel therapeutics. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e005619.
54. Florian A, Ludwig A, Rosch S, Yildiz H, Sechtem U, Yilmaz A. Myocardial fibrosis imaging based on T1-mapping and extracellular volume fraction (ECV) measurement in muscular dystrophy patients: diagnostic value compared with conventional late gadolinium enhancement (LGE) imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:1004–1012.
55. Maron MS. Clinical utility of cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:13.
56. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:e212–e260.
57. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118:1541–1549.
58. Minami Y, Kajimoto K, Terajima Y, et al. Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2346–2355.
59. Weng Z, Yao J, Chan RH, et al. Prognostic Value of LGE-CMR in HCM: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:1392–1402.
60. Haland TF, Almaas VM, Hasselberg NE, et al. Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:613–621.
61. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2014;130:484–495.
62. Ismail TF, Jabbour A, Gulati A, et al. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2014;100:1851–1858.
63. Prinz C, Schwarz M, Ilic I, et al. Myocardial fibrosis severity on cardiac magnetic resonance imaging predicts sustained arrhythmic events in hypertrophic cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2013;29:358–363.
64. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:370–377.
65. Rubinshtein R, Glockner JF, Ommen SR, et al. Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2010;3:51–58.
66. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:875–887.
67. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:867–874.
68. Aquaro GD, Masci P, Formisano F, et al. Usefulness of delayed enhancement by magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy as a marker of disease and its severity. *Am J Cardiol*. 2010;105:392–397.
69. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1369–1374.
70. Kwon DH, Setser RM, Popovic ZB, et al. Association of myocardial fibrosis, electrocardiography and ventricular tachyarrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: a delayed contrast enhanced MRI study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24:617–625.
71. Suk T, Edwards C, Hart H, Christiansen JP. Myocardial scar detected by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is associated with ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy patients. *Heart Lung Circ*. 2008;17:370–374.
72. Maron MS, Appelbaum E, Harrigan CJ, et al. Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2008;1:184–191.
73. Briasoulis A, Mallikethi-Reddy S, Palla M, Alesh I, Alfonso L. Myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance and cardiac outcomes in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. *Heart*. 2015;101:1406–1411.
74. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, et al. Significance of Late Gadolinium Enhancement at Right Ventricular Attachment to Ventricular Septum in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2015;116:436–441.
75. Slart R, Glaudemans A, Lancellotti P, et al. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Cardiol*. 2018;25:298–319.

76. Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation*. 2009;120:1969–1977.
77. Kumar S, Barbhuiya C, Nagashima K, et al. Ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis: characterization of ventricular substrate and outcomes of catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:87–93.
78. Vignaux O. Cardiac sarcoidosis: spectrum of MRI features. *Am J Roentgenol*. 2005;184:249–254.
79. Murtagh G, Laffin LJ, Beshai JF, et al. Prognosis of Myocardial Damage in Sarcoidosis Patients With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: Risk Stratification Using Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e003738.
80. Nadel J, Lancefield T, Voskoboinik A, Taylor AJ. Late gadolinium enhancement identified with cardiac magnetic resonance imaging in sarcoidosis patients is associated with long-term ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:634–641.
81. Greulich S, Deluigi CC, Gloekler S, et al. CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:501–511.
82. Crawford T, Mueller G, Sarsam S, et al. Magnetic resonance imaging for identifying patients with cardiac sarcoidosis and preserved or mildly reduced left ventricular function at risk of ventricular arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:1109–1115.
83. Coleman GC, Shaw PW, Balfour Jr PC et al. Prognostic Value of Myocardial Scarring on CMR in Patients With Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:411–420.
84. Hulten E, Agarwal V, Cahill M, et al. Presence of Late Gadolinium Enhancement by Cardiac Magnetic Resonance Among Patients With Suspected Cardiac Sarcoidosis Is Associated With Adverse Cardiovascular Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e005001.
85. Schumm J, Greulich S, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance risk stratification in patients with clinically suspected myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16:14.
86. Sanguineti F, Garot P, Mana M, et al. Cardiovascular magnetic resonance predictors of clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:78.
87. Wu KC. Sudden Cardiac Death Substrate Imaged by Magnetic Resonance Imaging: From Investigational Tool to Clinical Applications. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e005461.
88. Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, et al. Cardiac MR With Late Gadolinium Enhancement in Acute Myocarditis With Preserved Systolic Function: ITAMY Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1977–1987.
89. De Bolle L, Van Loon J, De Clercq E, Naesens L. Quantitative analysis of human herpesvirus 6 cell tropism. *J Med Virol*. 2005;75:76–85.
90. Zerr DM, Meier AS, Selke SS, et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med*. 2005;352:768–776.
91. Young NS, Brown KE, Parvovirus 19 B. *N Engl J Med*. 2004;350:586–597.
92. Pedrotti P, Vittori C, Facchetti R, et al. Prognostic impact of late gadolinium enhancement in the risk stratification of heart transplant patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:130–137.
93. Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation*. 2009;120:1961–1968.
94. Gupta A, Singh Gulati G, Seth S, et al. Cardiac MRI in restrictive cardiomyopathy. *Clin Radiol*. 2012;67:95–105.
95. Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S, et al. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2015;132:556–566.
96. Antoine C, Mantovani F, Benfari G, et al. Pathophysiology of Degenerative Mitral Regurgitation: New 3-Dimensional Imaging Insights. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11:e005971.
97. Han Y, Peters DC, Salton CJ, et al. Cardiovascular magnetic resonance characterization of mitral valve prolapse. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1:294–303.
98. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:42.