

ATENEO BIBLIOGRÁFICO

GASTON SAINT ANDRÉ

1/8/22



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

Arrhythmic risk prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: external validation of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy risk calculator

Paloma Jordà ^{1,2,3†}, Laurens P. Bosman^{4†}, Alessio Gasperetti⁵, Andrea Mazzanti^{6,7,8}, Jean-Baptiste Gourraud⁹, Brianna Davies¹⁰, Tanja Charlotte Frederiksen^{11,12}, Zoraida Moreno Weidmann¹³, Andrea Di Marco¹⁴, Jason D. Roberts^{15,16,17}, Ciorsti MacIntyre¹⁸, Colette Seifer¹⁹, Antoine Delinière ²⁰, Wael Alqarawi²¹, Deni Kukavica ^{6,7,8}, Damien Minois ⁹, Alessandro Trancuccio ^{6,7,8}, Marine Arnaud ⁹, Mattia Targetti²², Annamaria Martino²³, Giada Oliviero²³, Daniel C. Pipilas²⁴, Corrado Carbucicchio²⁵, Paolo Compagnucci²⁶, Antonio Dello Russo²⁶, Iacopo Olivotto²², Leonardo Calò ²³, Steven A. Lubitz²⁴, Michael J. Cutler²⁸, Philippe Chevalier ²⁰, Elena Arbelo ^{2,3,29,30}, Silvia Giuliana Priori ^{6,7,8}, Jeffrey S. Healey^{15,16}, Hugh Calkins ⁵, Michela Casella ²⁷, Henrik Kjærulf Jensen^{11,12}, Claudio Tondo^{25,31}, Rafik Tadros ¹, Cynthia A. James⁵, Andrew D. Krahn¹⁰, and Julia Cadrin-Tourigny ^{1*}

INTRODUCCIÓN

- La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (ARVC) es una causa importante de arritmias ventriculares sostenidas (AV) y muerte súbita cardíaca (SCD), especialmente en pacientes jóvenes y atletas.
- El cardio-desfibrilador implantable (CDI) es la piedra fundamental en la profilaxis de estos fenómenos pero dado los inconvenientes que representan en la población joven y activa, la selección apropiada de los pacientes es mandatoria.

INTRODUCCIÓN

- Numerosos estudios han identificado predictores de AV y SD siendo integrados por los consensos a los algoritmos de decisión para el uso de CDI.
- En este contexto, recientemente un *modelo predictor de riesgo* de AV y SD en ARVC fue desarrollado en una corte multinacional (n: 528) siendo utilizado mas de 20.000 veces en la práctica clínica, reflejando su importancia.
- Este modelo ha sido validado interna y externamente en pequeños estudios.

INTRODUCCIÓN

Objetivos:

- Realizar una validación externa del *modelo predictor de riesgo* en una cohorte distinta, con poder estadístico adecuado y geográficamente diversa.
- Comparar la “*performance*” del nuevo modelo predictor de riesgo frente a recomendaciones de guías y consensos de expertos en el uso de CDI.

MÉTODOS

- Diseño: estudio de cohorte longitudinal, observacional y retrospectivo.
- Población: fue obtenida de 29 centros de 6 países de Norteamérica y Europa.
- Criterios de inclusión:
 - Diagnóstico definitivo de ARVC (según “2010 Task Force Criteria”).
 - Vivos al momento del diagnóstico.
 - No haber presentado AV sostenida o paro cardíaco súbito (SCA).

MÉTODOS

- Definiciones:

- “Cohorte de validación”: fue obtenida de 29 centros de 6 países de Norteamérica y Europa.
- “Cohorte de derivación”: fue con la que se desarrollo el modelo originalmente.

MÉTODOS

- Punto final:
 - Primer episodio de VA sostenida:
 - Muerte súbita (SD)
 - Paro cardíaco súbito (SCA)
 - Taquicardia ventricular sostenida (TV; ≥ 30 s a ≥ 100 lpm o con compromiso hemodinámico que requiere cardioversión)
 - Fibrilación o flutter ventricular
 - Descarga apropiada del CDI

MÉTODOS

■ Variables predictoras:

Se determinaron en cada paciente las variables predictoras propuestas para el *modelo predictor de riesgo*, 1 año antes hasta un año después del diagnóstico de ARVC y previo a la aparición del punto final primario.

MÉTODOS

- Variables predictoras:
 - Sexo
 - Edad
 - Sincope reciente
 - TV no sostenida
 - Numero de EV en holter de 24hs
 - Extensión de la inversión de la onda T en derivaciones anteriores e inferiores.
 - Fracción de eyección del ventrículo derecho

MÉTODOS

■ Score de riesgo:

$$P(\text{VA at 5 years}) = 1 - 0.8396^{\text{exp}(\text{LP})}$$

$$\begin{aligned} \text{LP} = & 0.488 \times \text{male sex} - 0.022 \times \text{age} + 0.657 \\ & \times \text{history of recent cardiac syncope} + 0.811 \times \text{history of NSVT} \\ & + 0.170 \times \ln(\text{24-h PVC count}) + 0.113 \\ & \times \text{sum of anterior and inferior leads with TWI} - 0.025 \\ & \times \text{RVEF.} \end{aligned}$$

MÉTODOS

■ Análisis estadístico:

- El enfoque de la validación externa sigue el método sugerido por Royston y Altman para los modelos de pronóstico de Cox
- Para evaluar la *utilidad clínica* del score de riesgo este fue comparado con otros 3 algoritmos propuestos por consensos de expertos mediante análisis de curva de decisión:
 - 2015 International Task Force Consensus for the treatment of ARVC (ITFC).
 - 2017 American Heart Association (AHA) guidelines for the management of VA and prevention of SCD.
 - 2019 Heart Rhythm Society (HRS) consensus on arrhythmogenic cardiomyopathy.

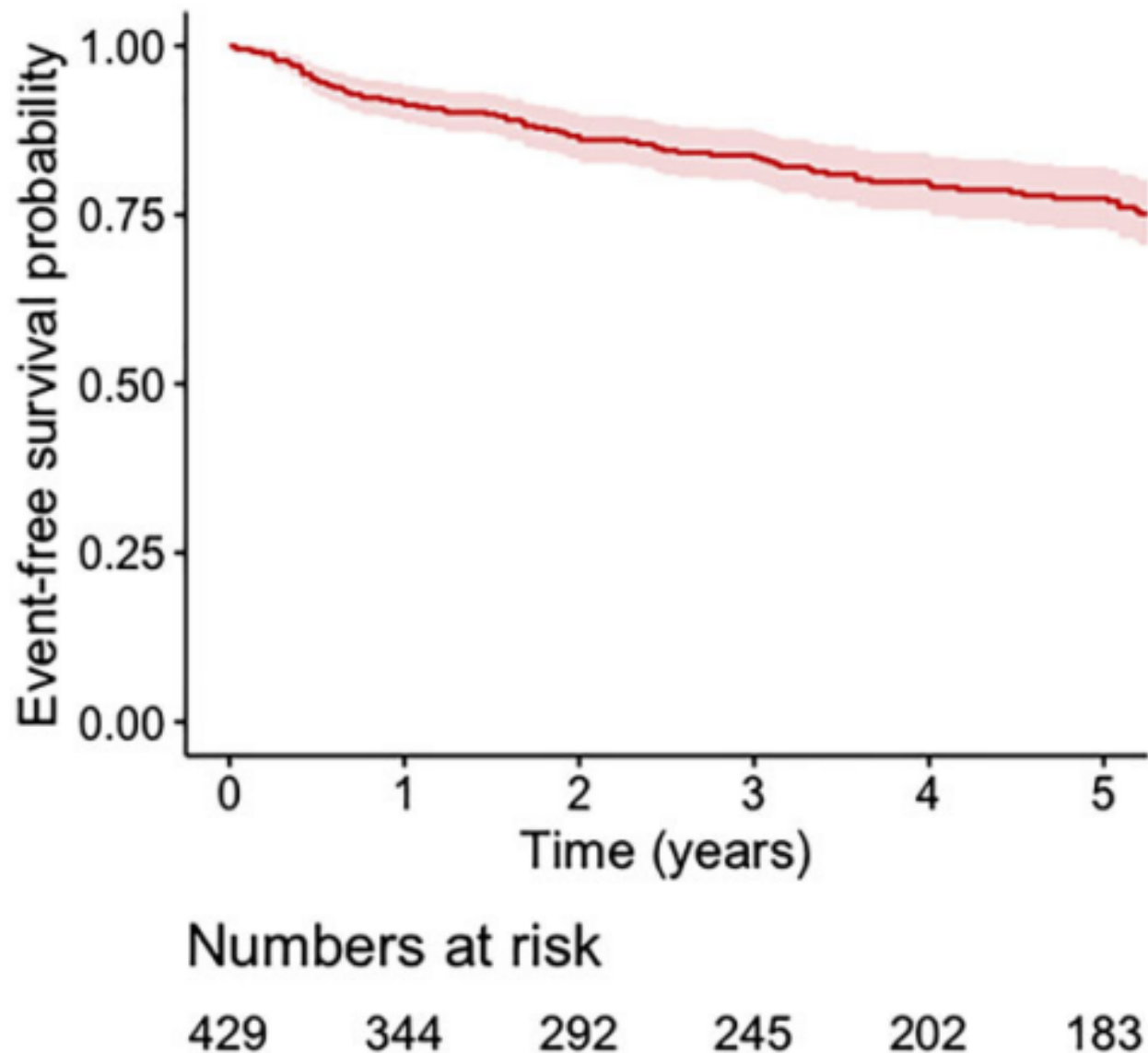
Table 1 Baseline clinical characteristics

	Overall (n = 429)	Non-sustained VA (n = 326)	Sustained VA (n = 103)	P-value
ECG/continuous ECG monitoring				
TWI in ≥ 3 precordial leads (n = 409)	250 (58.3)	187 (57.4)	63 (61.2)	0.295
TWI in ≥ 2 inferior leads (n = 403)	109 (25.4)	81 (24.8)	28 (27.2)	0.589
PVC count (n = 324)	1434 (439–3601)	1354 (400–3719)	1676 (602–3492)	0.160
NSVT (n = 359)	148 (34.5)	105 (32.2)	43 (41.7)	0.001
Imaging				
RVEF (%) (n = 410)	45 (36–53)	47 (38–53)	40 (35–48.5)	<0.001
LVEF (%) (n = 404)	57 (51–60)	57 (51–61)	57 (50–60)	0.049
Treatment at baseline				
ICD	175 (40.8)	113 (34.7)	62 (60.2)	<0.001
Anti-arrhythmic drugs (n = 408)				0.041
Amiodarone	23 (6.0)	16 (4.9)	10 (9.8)	
Sotalol	79 (18.4)	55 (16.9)	24 (23.3)	
Propafenone/flecainide	15 (3.5)	9 (2.8)	6 (5.8)	
β -blockers (n = 407)	206 (48.0)	156 (47.9)	50 (48.5)	0.50
Follow-up	5.02 (2.05–7.90)	4.48 (1.86–7.32)	6.12 (2.60–10.08)	0.002

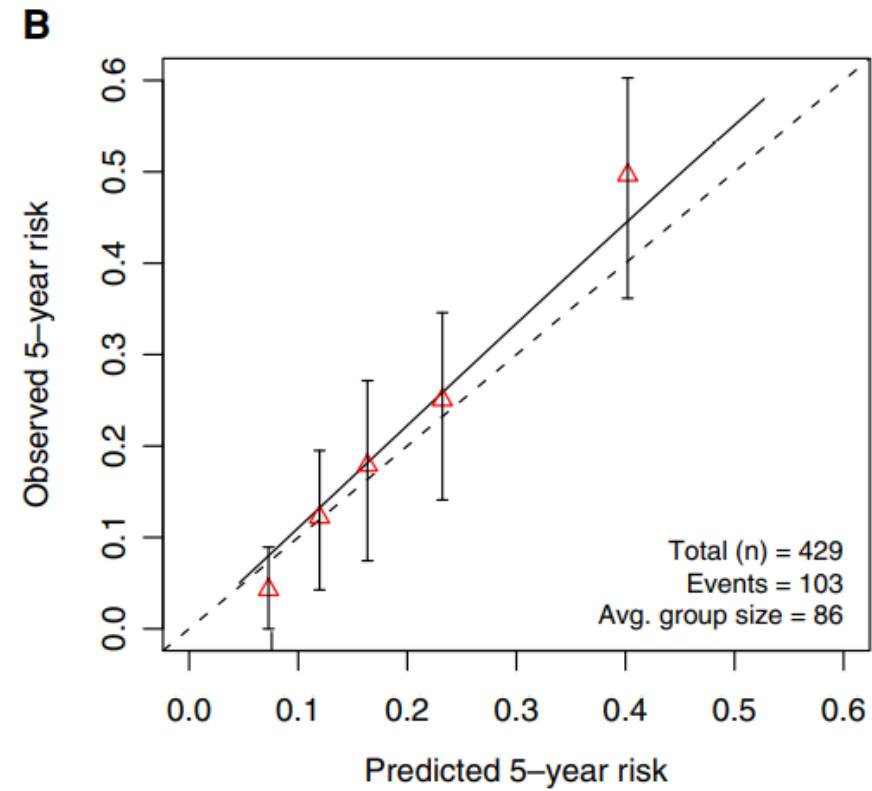
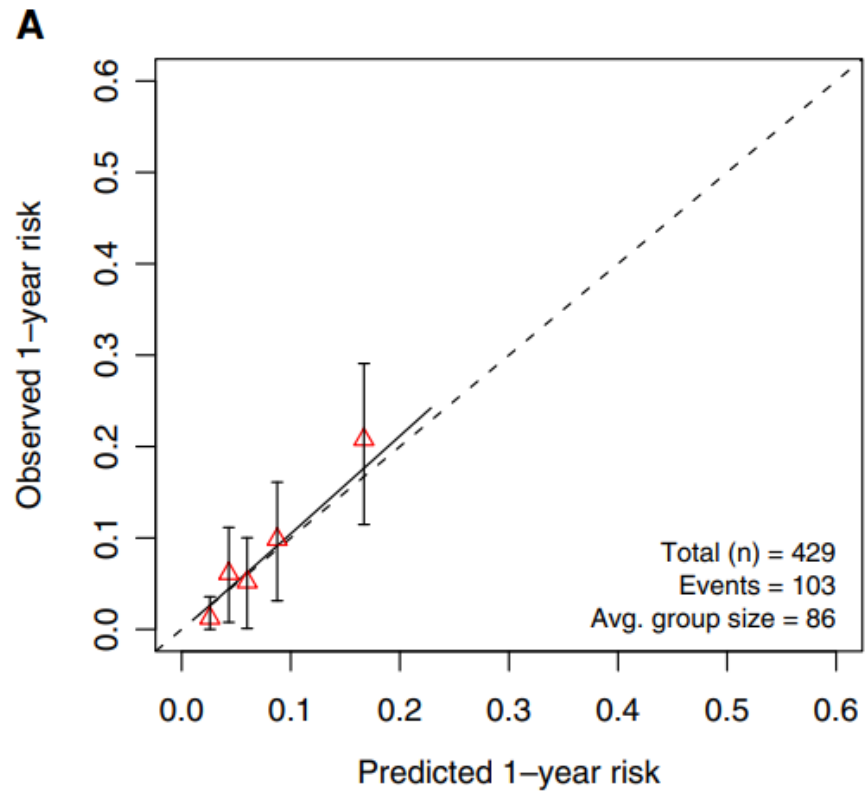
RESULTADOS

- Sobrevida libre de eventos en el seguimiento:

Evento	Nro (%)
Descarga CDI por VA	61 (59,2%)
TV sostenida	32 (31,1%)
SCA	7 (6,8%)
SCD	3 (2,9%)



RESULTADOS: VALIDACIÓN EXTERNA



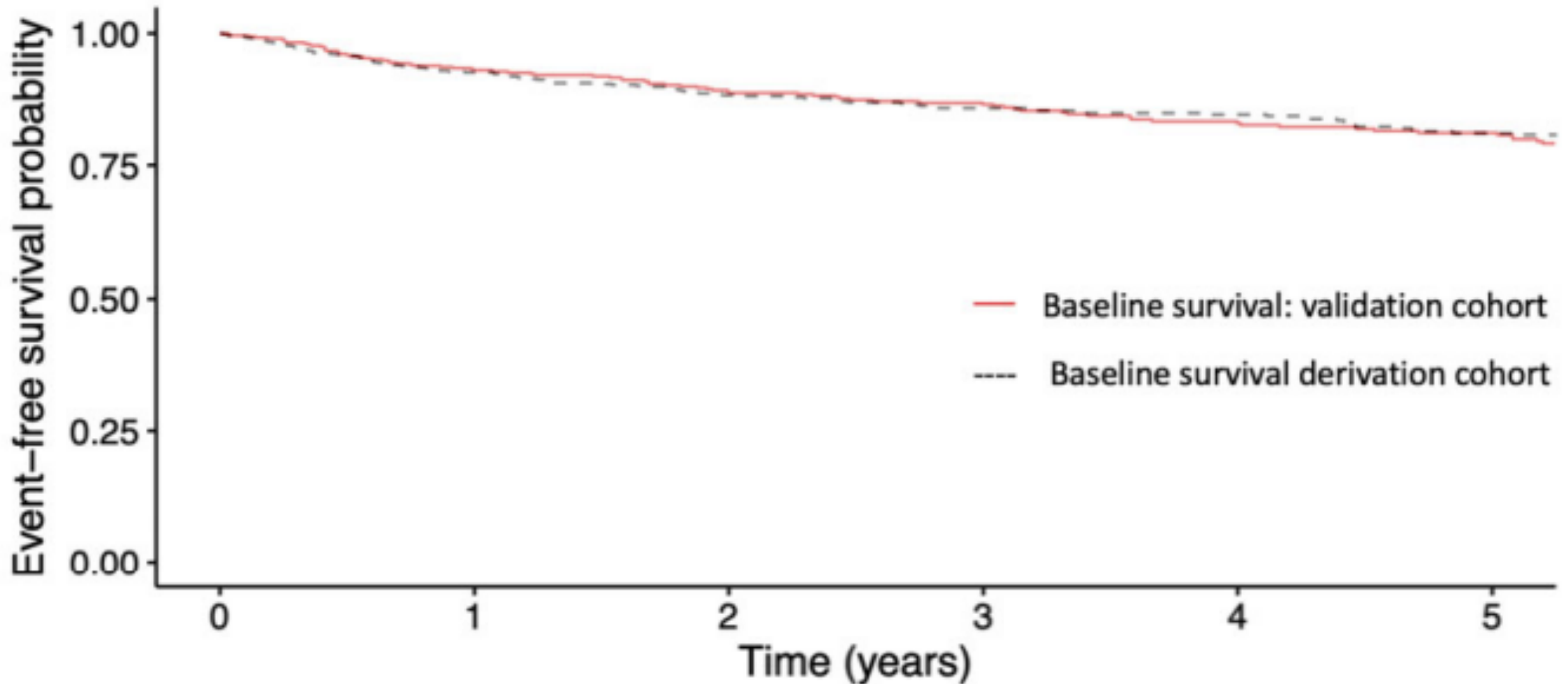
- Índice C de Harrell de 0.70 (95% CI 0.65–.75). Pendiente de calibración 1.01 (95% CI 0.99–1.03)

RESULTADOS: VALIDACIÓN EXTERNA

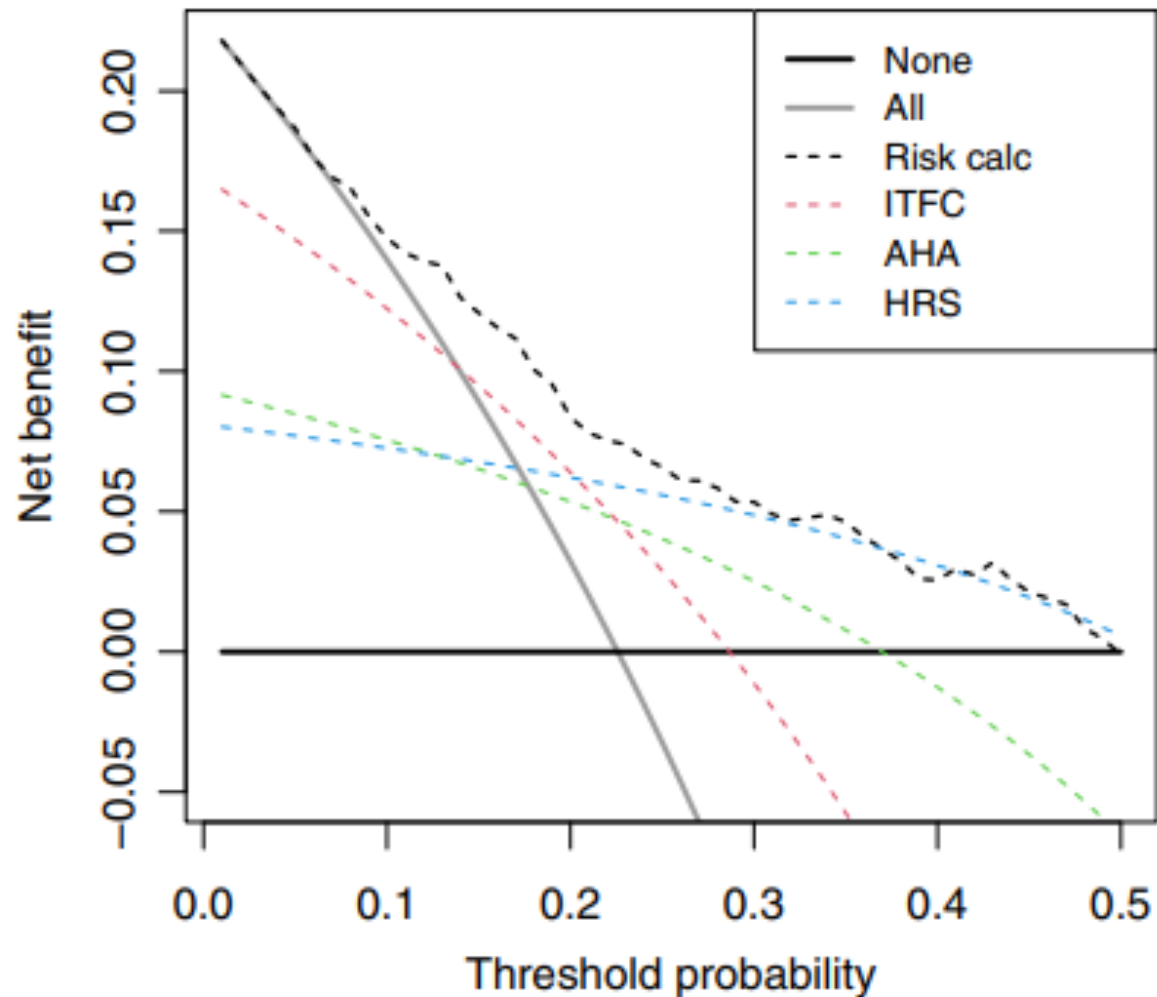
	Individual predictor coefficients	
Predictors	Coefficient	P value
Sex	0.305	0.188
Age	0.013	0.051
PVC count	-0.117	0.595
NSVT	-0.361	0.171
Leads with TWI	-0.062	0.156
Cardiac Syncope	0.321	0.225
RVEF	0.001	0.946

	Probability of survival	
Time	Derivation cohort	Validation cohort
1 year	0.938	0.938
2 years	0.901	0.899
3 years	0.880	0.880
4 years	0.870	0.850
5 years	0.840	0.831

RESULTADOS: VALIDACIÓN EXTERNA



RESULTADOS: UTILIDAD CLÍNICA

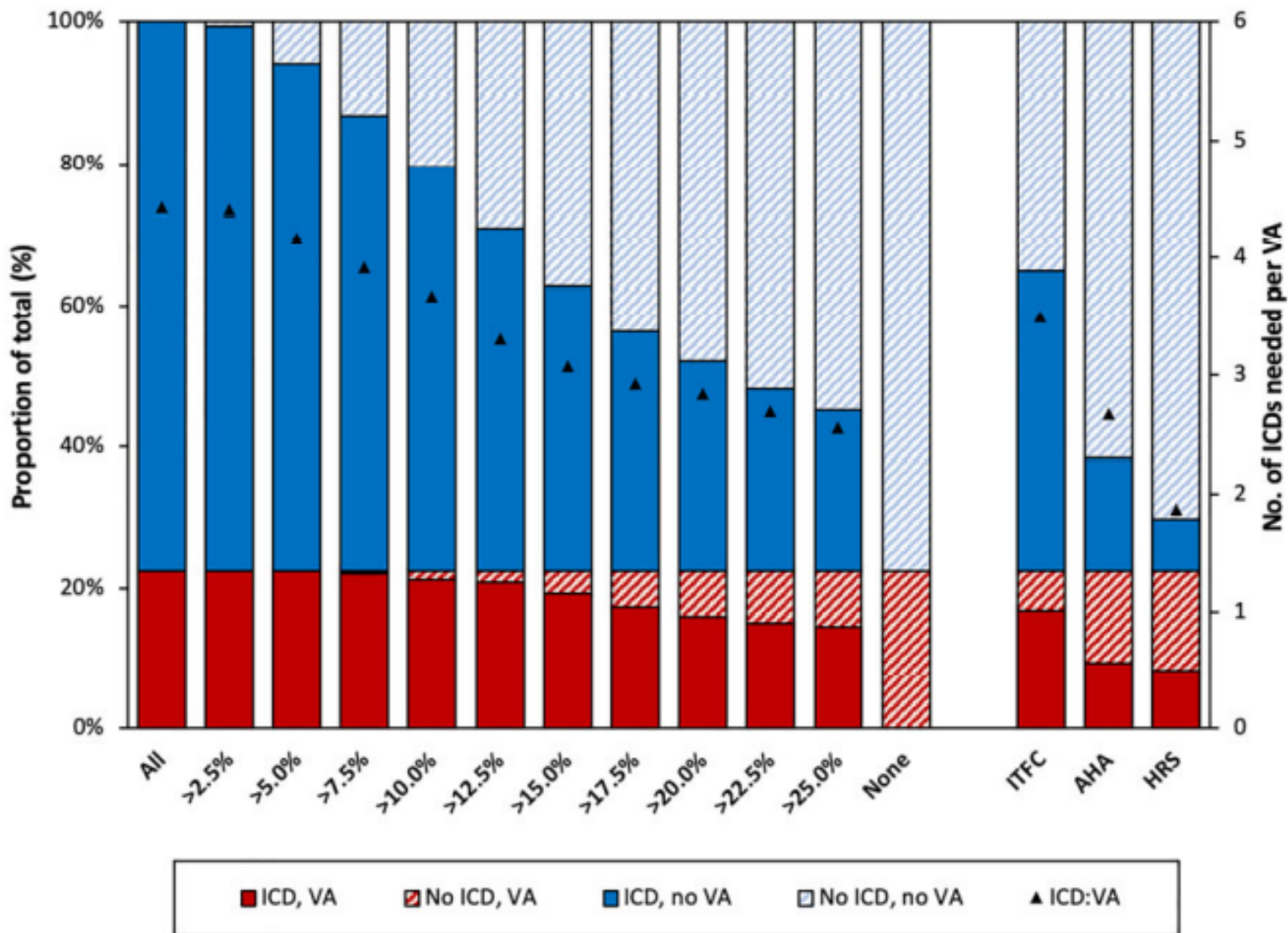


True positives/total sample size

– false positives/total sample size \times (pt/1 – pt)

pt: umbral de probabilidad para el implante de CDI

RESULTADOS:



DISCUSIÓN

- Este trabajo validó el score de riesgo de ARVC recientemente publicado en una cohorte independiente de 29 centros de 6 países de Norteamérica y Europa.
- Entre los hallazgos mas destacados encontramos que:
 - El score es preciso para predecir con adecuada discriminación y calibración en una cohorte con una muestra de tamaño suficiente sin necesidad de recalibración.
 - El score supera en líneas generales los algoritmos publicados para el uso de CDI (ITFC, AHA, HRS).

DISCUSIÓN

- Estos hallazgos apoyan la utilización de este modelo como una herramienta importante para la estratificación de riesgo de AV y SCD en ARCV y consecuentemente guiar la toma de decisiones para la prevención primaria con CDI.

DISCUSIÓN

Comparación de las poblaciones de validación interna y externa

- La validación externa podría haberse visto obstaculizada ya que la validación interna se realizó con una alta proporción de pacientes tratados en centros de referencia de ARVC, con el riesgo de sesgos debido a la posible selección de pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad.
- La inclusión de pacientes de 29 centros de 6 países posiblemente refleje una población más diversa de ARVC.
- Como era de esperar la tasa de eventos anuales en la nueva cohorte fue levemente menor aunque la diferencia fue no significativa. [(4.98%, 95% CI 4.07–6.04) vs (5.6%, 95% CI 4.7–6.6)].

DISCUSIÓN

- Algunas diferencias entre las cohortes que podrían haber limitado la posible discrepancia en los resultados son la mayor proporción de “*probands*” y hombres en la cohorte de validación.

DISCUSIÓN

Utilidad clínica

- El modelo en general mostro un beneficio neto superior comparado con otros enfoques publicados en consensos previos.
- Los consensos de ITFC y HRS sugirieron umbrales de probabilidad para el implante de cardidesbibrilador muy diferentes (10% y 37%).
- Establecer un único umbral perfecto es una tarea delicada, ya que cada punto de corte viene con una compensación entre el uso innecesario del CDI con sus posibles complicaciones versus el potencial de desprotección SCA.

DISCUSIÓN

Futuras mejoras en el modelo

- Si bien el modelo demostró un mejor rendimiento en comparación con otros algoritmos de decisión publicados, sigue siendo imperfecto, como lo ilustra una estadística C de 0,70.
- Elementos podrían mejorar potencialmente la predicción en el futuro:
 - Presencia de realce tardío de gadolinio.
 - El genotipo
 - parámetros invasivos adicionales como la estimulación ventricular programada
 - Además, el modelo se basa en la predicción del riesgo desde el momento del diagnóstico de ARVC; un modelo actualizado en el tiempo para la predicción repetida del riesgo puede tener una utilidad clínica práctica.

LIMITANTES

- La mayoría de los eventos reportados fueron descargas apropiadas del CDI, lo cual no representa directamente el riesgo de SCD.
- Los datos faltantes también representan una limitación de esta cohorte retrospectiva.
- Solo se incluyeron pacientes que cumplieran con definitivo de ARVC según “2010 Task Force Criteria. Esto excluye pacientes con variantes dominantes izquierdas o genotípicos malignos poco frecuentes como *TMEM43-p.S358L*.

External Validation Cohort



6

Countries



429

ARVC patients



103

Sustained VA



ARVCrisk.com

ARVC Risk Calculator

Eur. Heart J, 2019



Sex



Age



ECG



PVC



NSVT



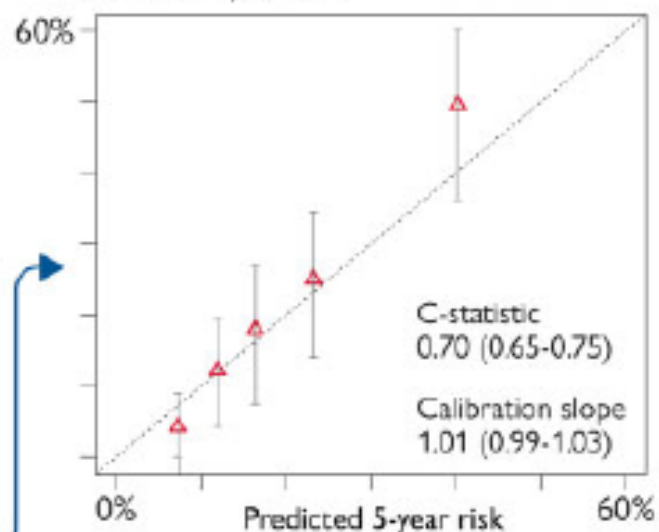
Syncope



RVEF

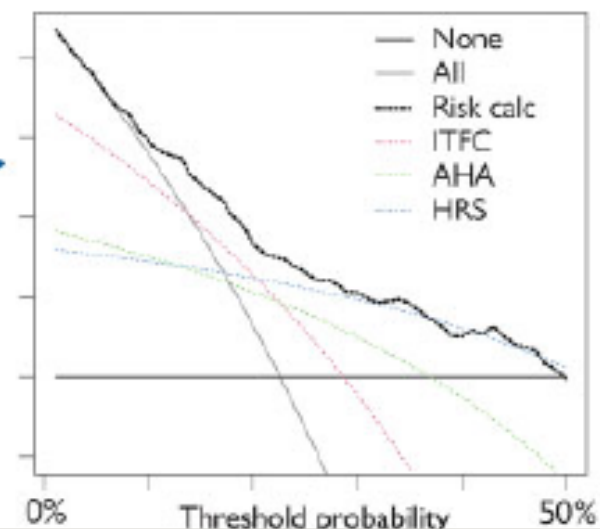
Performance validation

Observed 5-year risk



Compared to published consensus

Net benefit



PICOTS:

- **P:** 429 pacientes, con diagnóstico ARVC (“2010 TFC”) sin historia de AV o paro cardíaco súbito . 43 años promedio, mayoría hombres, 65% *probands*, 46% variante patogénica asociada a ARVC (26% PK2P2).
- **I y C:** estudio de cohorte longitudinal, observacional y retrospectivo que buscó la validación externa de un *modelo predictor de riesgo* de AV sostenida y su utilidad clínica en comparación a algoritmos previos de consensos de expertos sobre CDI (ITFC, AHA, HRS)
- **O:** El modelo de validación reveló un índice C de Harrell de 0.70 (95% CI 0.65–0.75), con una pendiente de calibración de 1.01 (95% CI 0.99–1.03). No fue necesario hacer modificaciones en los coeficientes de los predictores. Utilidad clínica: mostró un beneficio neto superior en líneas generales.
- **T:** seguimiento a 5 años.
- **S:** de 29 centros de 6 países de Norteamérica y Europa.