

Artículo original

Asociación del genotipo con la respuesta al tratamiento y pronóstico de la miocardiopatía dilatada



Nerea Mora-Ayestarán^{a,b,c}, Juan Pablo Ochoa^d, María Ángeles Espinosa-Castro^{b,c,e,f,g}, Marina Navarro-Peñalver^{b,c,h}, Eduardo Villacorta^{b,i,j}, María G. Crespo-Leiro^{b,k}, Vicente Climent-Payá^{l,m}, Gemma Lacuey-Lecumberri^{n,o}, María Luisa Peña-Peña^{c,p}, Francisco J. Bermúdez-Jiménez^q, José M. García-Pinilla^{b,r,s}, María Victoria Mogollón-Jiménez^t, Javier Limeres-Freire^{b,c,u}, Ana García-Álvarez^{b,d,v}, Antoni Bayés-Genís^{b,w}, Julián Palomino-Doza^{b,x}, Coloma Tirón^{b,y,z}, Tomás Ripoll-Vera^{aa}, Javier López^{b,ab}, María Brion^{b,ac}, Silvia Vilches-Soria^{b,c,e,f,g}, María Sabater-Molina^{b,c,h}, Belén García-Berrocal^{ad}, José M. Larrañaga-Moreira^{ae}, María I. García-Álvarez^{l,m}, María Teresa Basurte-Elorz^{n,o}, Helena Llamas-Gómez^{c,p}, Irene Méndez-Fernández^{b,c,e,f,g}, Iris Paula Garrido-Bravo^{b,c,h}, Esther González-López^{a,b,c}, María Gallego-Delgado^{b,i,j}, Roberto Barriales-Villa^{b,ae}, Enrique Lara-Pezzi^d, Pablo García-Pavía^{a,b,c,d,af} y Fernando Domínguez^{a,b,c,d,*}

^a Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Instituto Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana (IDIPHISA), Majadahonda, Madrid, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^c European Reference Network for Rare, Low Prevalence, and Complex Diseases of the Heart (ERN GUARD-Heart), Ámsterdam, Países Bajos

^d Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España

^e Unidad de Cardiopatías Familiares, Departamento de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^f Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, España

^g Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España

^h Unidad de Enfermedades Cardíacas Hereditarias, Hospital University Hospital Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

ⁱ Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Salamanca, España

^j Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

^k Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Universidade da Coruña (UDC), Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

^l Unidad de Enfermedades Cardiovasculares Hereditarias, Departamento de Cardiología, Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, Institute of Health and Biomedical Research, Alicante, España

^m Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica (ISABIAL), Alicante, España

ⁿ Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^o Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, Navarra, España

^p Unidad de Enfermedades Cardíacas Hereditarias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^q Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, España

^r Unidad de Enfermedades Cardíacas Hereditarias e Insuficiencia Cardíaca, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Departamento de Medicina y Dermatología, Málaga, España

^s Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA) -Plataforma BIONAND, Málaga, España

^t Departamento de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres, Cáceres, España

^u Unidad de Enfermedades Cardíacas Hereditarias, Departamento de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^v Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^w Instituto del Corazón, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^x Unidad de Enfermedades Cardíacas Hereditarias, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España

^y Departamento de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Girona, Girona, España

^z Unidad de Enfermedades Cardíacas Hereditarias, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona, España

^{aa} Unidad de Enfermedades Cardíacas Hereditarias, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Son Llàtzer e Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Islas Baleares, España

^{ab} Departamento de Cardiología, Instituto de Ciencias del Corazón, Hospital Clínico Universitario Valladolid, Valladolid, España

^{ac} Genética Cardiovascular, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago, Unidad de Cardiopatías Familiares, Departamento de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^{ad} Unidad de Enfermedades Cardíacas Hereditarias, Sección de Genética Molecular y Farmacogenética, Departamento de Bioquímica Clínica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario de Salamanca, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Salamanca, España

^{ae} Unidad de Enfermedades Cardíacas Hereditarias, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

^{af} Universidad Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2025.11.013>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fdominguezrodriguez@gmail.com (F. Domínguez).

✉ @fernidom

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2025.09.014>

0300-8932/© 2025 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Historia del artículo:

Recibido el 5 de junio de 2025

Palabras clave:

Miocardiopatía dilatada

Genética

Remodelado

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Pronóstico

RESUMEN

Introducción y objetivos: El remodelado inverso del ventrículo izquierdo (RIVI) es un objetivo terapéutico en la miocardiopatía dilatada (MCD). Se desconocen sus predictores genéticos y su impacto pronóstico a largo plazo.

Métodos: Se analizó a pacientes con MCD genotipada del estudio español con ecocardiogramas seriados. El objetivo principal fue evaluar la influencia del genotipo en el RIVI, definido como mejoría de la fracción de eyección en 12 ± 6 meses. Los objetivos secundarios incluyeron eventos cardiovasculares mayores, insuficiencia cardíaca (IC) avanzada y arritmias ventriculares mayores.

Resultados: Se incluyó a 711 pacientes (el 67% varones, edad media de 50,8 años, fracción de eyección inicial del 31%, y el 44% de genotipo positivo). El RIVI se observó en el 39% de los portadores y el 47% de los no portadores ($p = 0,036$). En el análisis multivariado, variantes en TTN, menor fracción de eyección basal y hospitalización por IC al diagnóstico se asociaron con mayor probabilidad de RIVI, mientras que mutaciones desmosómicas, de membrana nuclear y sarcoméricas, con menor RIVI. Tras un seguimiento de 4,5 años, el 26% de los pacientes con RIVI inicial presentaron deterioro posterior de la fracción de eyección, más frecuente en portadores (el 32 frente al 22%; $p = 0,054$). Estos pacientes tuvieron peor pronóstico que aquellos con RIVI mantenido: más eventos cardiovasculares mayores (el 25 frente al 7%), IC avanzada (el 18 frente al 1%) y arritmias ventriculares (el 12 frente al 4%) (todos, $p < 0,05$).

Conclusiones: El genotipo es determinante del RIVI inicial y sostenido. La pérdida de mejoría funcional es frecuente y se asocia con un peor pronóstico.

© 2025 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Association of genotype with treatment response and prognosis in dilated cardiomyopathy

ABSTRACT

Introduction and objectives: Left ventricular reverse remodeling (LVRR) is a key therapeutic goal in dilated cardiomyopathy (DCM). However, its genetic predictors and prognostic impact remain uncertain.

Methods: We analyzed genotyped DCM patients with serial echocardiograms from the Spanish DCM study. The main objective was to assess the influence of genotype on LVRR, defined by improvement in ejection fraction within 12 ± 6 months. Secondary endpoints included major adverse cardiovascular events, end-stage heart failure (HF), and major ventricular arrhythmias.

Results: A total of 711 patients were included (67% male, mean age 50.8 years, baseline ejection fraction 31%, 44% genotype positive). LVRR occurred in 39% of genotype-positive vs 47% of genotype-negative patients ($P = .036$). Independent predictors of LVRR were TTN variants, lower baseline ejection fraction, and HF admission at diagnosis. In contrast, desmosomal, nuclear envelope and motor sarcomeric gene variants were associated with a lower likelihood of LVRR. During a median follow-up of 4.5 years, 26% of patients with initial LVRR showed subsequent deterioration, which was more frequent among genotype-positive individuals (32% vs 22%, $P = .054$). Compared with patients with sustained LVRR, those with deterioration had worse outcomes, including higher rates of major cardiovascular events (25% vs 7%), end-stage HF (18% vs 1%), and ventricular arrhythmia (12% vs 4%) (all $P < .05$).

Conclusions: Genotype is a major determinant of both initial and long-term LVRR. Loss of ejection fraction improvement is common and strongly associated with adverse outcomes.

Full English text available from: www.revvespcardiologia.org/en

© 2025 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abreviaturas

AVM: arritmias ventriculares mayores

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

ICt: insuficiencia cardíaca terminal

MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores

MCD: miocardiopatía dilatada

RIVI: remodelado inverso del ventrículo izquierdo

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía dilatada (MCD) no isquémica se caracteriza por la dilatación del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica que

no pueden atribuirse a condiciones anómalas de carga ni a una arteriopatía coronaria¹. Tiene una prevalencia estimada de 1:250 a 1:2.500 en la población general y es la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca en jóvenes, el principal motivo de trasplante cardíaco en todo el mundo, y una entidad habitual en las arritmias ventriculares y la muerte cardíaca súbita (MCS)^{1–3}.

La recuperación de la función del ventrículo izquierdo es un objetivo primordial de los tratamientos farmacológicos en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, ya que la ausencia de remodelado inverso del ventrículo izquierdo (RIVI) es un predictor precoz de mortalidad⁴. No todos los pacientes responden al tratamiento farmacológico e incluso algunos, entre los que inicialmente consiguen el RIVI, a la larga experimentan empeoramiento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)⁵.

Por esto, es esencial evaluar la respuesta al tratamiento, ya que las decisiones clínicas sobre estrategias terapéuticas, como la idoneidad para someterse a un abordaje con desfibrilador auto-

mático implantable (DAI), siguen basándose en su mayor parte en la presencia de disfunción significativa del VI.

En un porcentaje que oscila entre el 25 y el 40% de los casos de MCD⁶ no isquémica, puede identificarse una base genética, y cada vez hay más indicios que sugieren que el genotipo subyacente tiene un impacto sustancial en la respuesta al tratamiento y la evolución clínica^{7–11}. No obstante, el impacto del genotipo a largo plazo tras la recuperación inicial sigue sin estar claro, y poco se sabe sobre la evolución clínica y el pronóstico de los pacientes que recuperan pronto la función del ventrículo izquierdo.

Por lo tanto, el objetivo fue evaluar la influencia del genotipo durante el seguimiento inicial, identificar los factores asociados al RIVI y evaluar la función sistólica a largo plazo tras la recuperación inicial en una cohorte amplia formada por pacientes con MCD genotipada.

MÉTODOS

Población de estudio

Estudio longitudinal y observacional, retrospectivo y multicéntrico con pacientes consecutivos con MCD, evaluados genéticamente, procedentes de las unidades de enfermedades cardíacas hereditarias y de insuficiencia cardíaca de 19 hospitales españoles, entre 2015 y 2022. A los pacientes se les realizó ecocardiografías sucesivas al inicio del estudio y a los 12 ± 6 meses (ecocardiograma intermedio). Siempre que fue posible, se obtuvo otro ecocardiograma al final del seguimiento.

Se determinó MCD cuando la FEVI era < 50% en la ecocardiografía, en ausencia de condiciones anómalas de carga, arteriopatía coronaria, consumo excesivo de alcohol u otras causas identificables¹. Se excluyó a los pacientes diagnosticados en la infancia (< 1 año de edad), ya que la etiología, la evolución natural y los resultados de las miocardiopatías de inicio en esta etapa de la vida difieren sustancialmente de las de los niños mayores, adolescentes y adultos¹².

Se analizó genéticamente a cada uno de los participantes con paneles dirigidos de secuenciación de nueva generación (SNG) en los centros participantes o en un laboratorio genético acreditado. Aunque los paneles de SNG podían diferir en el número de genes, todos incluían > 50 genes relacionados con miocardiopatías. Además, para seleccionar el número de pacientes con MCD con un genotipo positivo, se incluyó a los parientes con MCD consecutivos (n = 93) y portadores de una variante patógena o probablemente patógena identificados anteriormente en un probando de MCD mediante un panel de SNG con > 50 genes causantes de enfermedades asociadas a miocardiopatías. La información demográfica, sobre los síntomas, el electrocardiograma de 12 derivaciones y el ecocardiograma transtorácico se obtuvieron de las historias clínicas de los centros participantes utilizando una metodología estandarizada.

El comité de ética del Hospital Universitario Puerta de Hierro aprobó el estudio y prescindió del consentimiento informado. El estudio se hizo conforme a los principios descritos en la Declaración de Helsinki. Los investigadores de cada uno de los centros participantes garantizaron la integridad de los datos.

Clasificación basada en los genotipos y grupos de genes

Tras una revisión sistemática siguiendo criterios modificados del *American College of Medical Genetics and Genomics*¹³, un cardiólogo experto en genética cardiovascular clasificó de forma centralizada las variantes genéticas como patógenas (P), probablemente patógenas (PP) o variantes de significación desconocida.

Se consideró que una variante causaba enfermedad si afectaba a un gen relacionado con la MCD; entonces se clasificaba como P o PP. Se consideró a los pacientes portadores de variantes P/PP «genotipos positivos» (G +), y a los portadores de una variante de significación desconocida o con un panel de SNG negativo, «genotipos negativos» (G –).

Los genes se agruparon en grupos funcionales de genes basándose en funciones habituales similares, su participación en los procesos biológicos, su localización en los compartimentos subcelulares y otras propiedades compartidas según pruebas científicas consolidadas en la literatura médica y en bases de datos biológicos disponibles, tal como se ha explicado anteriormente¹⁴. Por sus características específicas de frecuencia en la MCD, el gen *TTN* se consideró un grupo aparte. Los grupos de genes funcionales eran: a) del citoesqueleto y del disco Z; b) desmosómicos; c) de la membrana nuclear; d) sarcoméricos motores; e) el *TTN*, y f) otros genes. Se excluyó del análisis de grupos de genes funcionales a las personas con > 1 variante patógena o probablemente patógena (n = 8) para mantener un enfoque conservador.

Definición de RIVI

El RIVI se definió como una normalización del ventrículo izquierdo (mejora de la FEVI ≥ 50% con un aumento absoluto de la FEVI ≥ 5% desde la evaluación inicial con ecocardiograma) o como un aumento absoluto de la FEVI ≥ 10%, tal como ya se ha explicado^{8,15–17}. En aquellos pacientes cuya respuesta inicial fue favorable, el RIVI persistente a largo plazo se definió como la mejora o estabilidad (±5%) de la FEVI en el último ecocardiograma de seguimiento, comparado con la evaluación a medio plazo.

Resultados

El principal objetivo del estudio fue analizar el impacto del genotipo en el RIVI y evaluar los factores asociados al mismo.

Además, se midió el impacto clínico de la persistencia del RIVI a largo plazo. Los resultados clínicos se valoraron según la presencia o ausencia de RIVI a los 12 ± 6 meses. Entre los pacientes con un RIVI positivo a los 12 ± 6 meses, volvieron a evaluarse los resultados en función de la persistencia o pérdida del RIVI al final del seguimiento. Los objetivos clínicos tenidos en cuenta fueron un compuesto de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), uno de arritmias ventriculares mayores (AVM) y otro de insuficiencia cardíaca terminal (ICt). El objetivo compuesto de MACE comprendía muerte cardiovascular, ICt y AVM. La ICt incluía el implante de un dispositivo de asistencia ventricular para la insuficiencia cardíaca resistente, el trasplante cardíaco y la mortalidad relacionada con la ICt. Las AVM abarcaban MCS o MCS abortada, taquicardia ventricular sostenida e intervenciones apropiadas con DAI. Para el propósito de este estudio solo se tuvieron en cuenta las descargas necesarias con DAI para finalizar los episodios de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular (la estimulación antitaquicardia no se tuvo en cuenta).

Todos los pacientes tenían revisiones planificadas en los centros participantes cada 6–12 meses o con mayor frecuencia si estaba indicado por razones clínicas. En la [figura 1](#), se muestra un diagrama de flujo detallado del estudio.

Análisis estadísticos

Las variables continuas expresan media ± desviación estándar (DE) o mediana (intervalo intercuartílico [IQR]), según convenga. Los grupos se compararon con la prueba de la t de Student, la de la U de Mann-Whitney, la ANOVA o la de Kruskal-Wallis cuando se

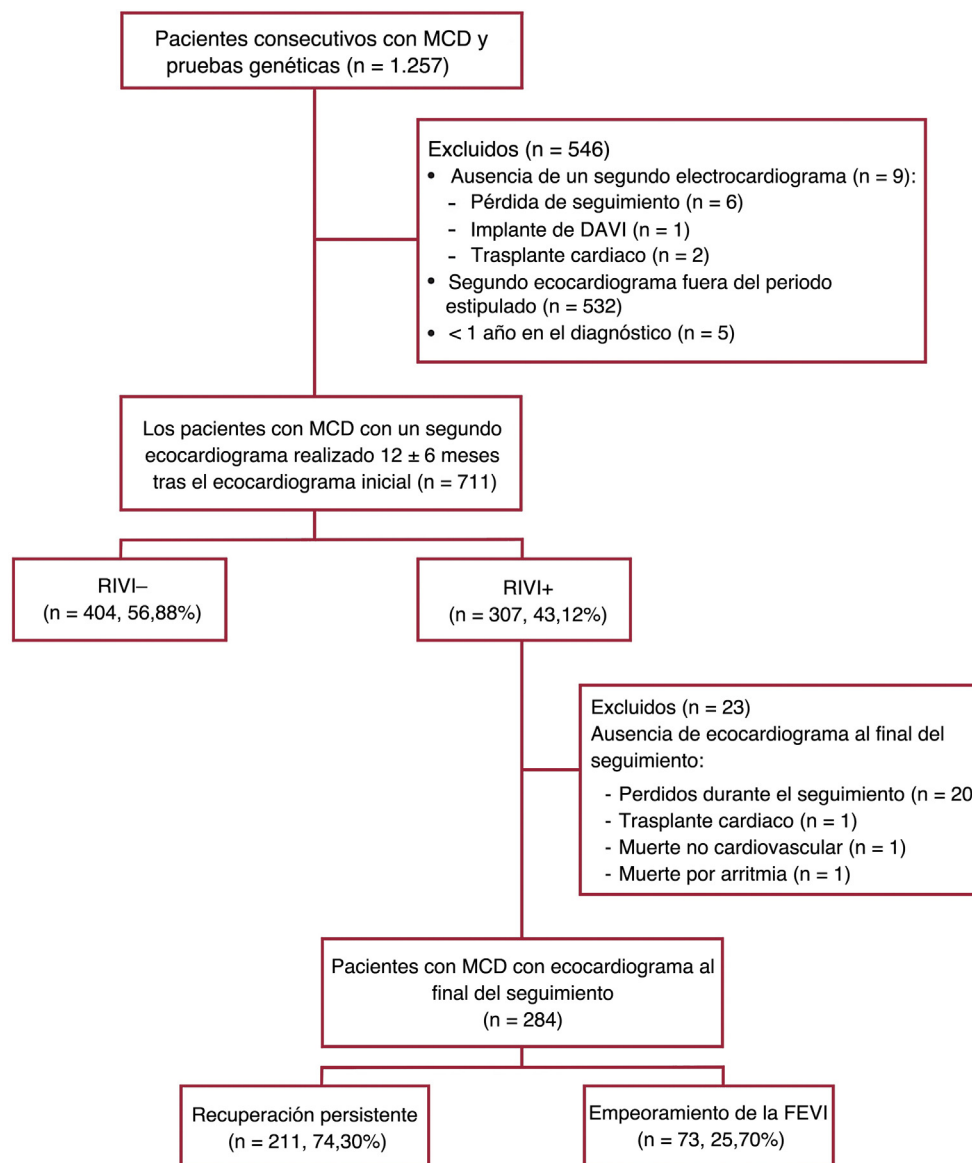


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio. DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MCD: miocardiopatía dilatada; RIVI: remodelado inverso del ventrículo izquierdo.

compararon más de 2 grupos. Las variables categóricas no continuas expresan conteos (porcentajes) y se comparan con la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según convenga.

Se aplicó el análisis de regresión logística para determinar la asociación entre el genotipo y las variables clínicas con el RIVI. El análisis multivariante se hizo siguiendo el método de regresión logística gradual hacia delante y con un nivel de significación de 0,05. Solo se analizó a los pacientes con datos completos para todas las covariables incluidas en el modelo final (análisis de casos completos; n = 636). Se incluyeron los parámetros clínicos, ecocardiográficos y genéticos con significación estadística en el análisis univariante ($p < 0,05$). No se incorporó la presencia de ondas T negativas debido a la colinealidad. No se incluyó el tratamiento con inhibidores del SGLT2, ya que el protocolo cuádruple no estaba bien validado en el periodo de inclusión del presente estudio, y no se disponía de información de todos los pacientes.

Se estimó la probabilidad acumulada de un episodio durante el seguimiento con el método de Kaplan-Meier, y se utilizó la prueba del *log-rank* para comparar la supervivencia entre los grupos. Se utilizaron modelos de regresión de Cox para evaluar la asociación

entre la situación del RIVI al final del seguimiento y los objetivos clínicos (MACE, ICT y AVM). Los análisis se hicieron con la versión 15 del *software* Stata Statistics (StataCorp). Un valor p bilateral $< 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

De los 1.257 sujetos con MCD incluidos en el estudio genético español sobre MCD, 711 disponían de un ecocardiograma obtenido 12 ± 6 meses después de la evaluación inicial y satisfacían los criterios de inclusión (figura 1). De estos, 618 (86,9%) eran casos índice, sin ningún parentesco, y 93 (13,1%) eran parientes.

En la tabla 1, se presentan las características demográficas, clínicas y de imagen iniciales. Se impuso el sexo masculino (67,3%), la media de edad al diagnóstico fue de 50,8 años (40,6–61,6) y la mayoría de los pacientes (63,7%) presentaban una clase funcional I o II de la *New York Heart Association*. La FEVI mediana inicial fue del 31% (23–40%).

Un total de 312 individuos (43,9%) presentaban 1 o más variantes P/PP, mientras que 138 (19,4%) tenían 1 variante de

Tabla 1

Características iniciales de los pacientes en función del remodelado inverso del ventrículo izquierdo a medio plazo

Variables	Total (n = 711)	Con RIVI (n = 307)	Sin RIVI (n = 304)	p
Demografía				
Sexo masculino (n = 711)	479 (67,37)	206 (67,10)	273 (67,57)	0,894
Edad al diagnóstico (años) (n = 711)	50,84 [40,62-61,60]	51,67 [42,64-63,40]	50,26 [39,62-60,31]	0,049
Probando (n = 711)	618 (86,92)	281 (91,53)	337 (83,42)	0,001
AF de MCD (n = 711)	362 (50,91)	140 (45,60)	222 (54,95)	0,014
AF de MCS en un pariente de primer grado (n = 711)	88 (12,38)	32 (10,42)	56 (13,86)	0,168
AF de MCS en parientes que no son de primer grado (n = 711)	137 (19,27)	44 (14,33)	93 (23,02)	0,004
Miopatía esquelética (n = 711)	28 (3,94)	10 (3,26)	18 (4,46)	0,416
Hipertensión (n = 711)	221 (31,08)	94 (30,62)	127 (31,44)	0,816
Diabetes mellitus (n = 711)	108 (15,19)	48 (15,64)	60 (14,85)	0,773
Dislipemia (n = 711)	186 (26,16)	79 (25,73)	107 (26,49)	0,821
Tabaquismo (n = 706)	291 (44,22)	138 (45,10)	153 (38,25)	0,067
NYHA (n = 706)				
I	220 (31,16)	76 (24,84)	144 (36,00)	< 0,001
II	230 (32,58)	89 (29,08)	141 (35,25)	
III	187 (30,59)	119 (38,89)	97 (24,25)	
IV	40 (5,67)	22 (7,19)	18 (4,50)	
Arritmia (TVS, MCS) al diagnóstico (n = 706)	29 (4,08)	11 (3,58)	18 (4,46)	0,560
Hospitalización por IC al diagnóstico (n = 706)	213 (30,17)	126 (41,04)	87 (21,80)	< 0,001
ECG inicial				
Fibrilación auricular (n = 711)	114 (16,03)	44 (14,33)	70 (17,33)	0,281
Bloqueo AV (de tercer grado) (n = 708)	16 (2,26)	6 (1,95)	10 (2,49)	0,632
Duración del QRS (mm) (n = 708)	106 [94-134,5]	106 [95-139]	106 [94-134]	0,666
BRHH (n = 708)	194 (27,40)	87 (28,34)	107 (26,68)	0,625
Inversión anómala de la onda T (n = 489)	165 (33,74)	85 (39,72)	80 (29,09)	0,014
Bajo voltaje del QRS de las derivaciones de las extremidades (n = 707)	111 (15,70)	46 (14,98)	65 (16,25)	0,646
Bajo voltaje del QRS de las derivaciones precordiales (n = 707)	38 (5,37)	12 (3,91)	26 (6,50)	0,130
Ecocardiograma inicial				
FEVI (%) (n = 711)	31 [23-40]	27 [20-35]	35 [26,85-43]	< 0,001
DTDVI (mm) (n = 692)	60 [55-66]	61 [56-67]	59 [55-66]	0,008
IM moderada/grave (n = 693)	243 (35,06)	123 (40,86)	120 (30,61)	0,005
AI (mm) (n = 527)	43,01 ± 8,20	43,61 ± 7,13	42,59 ± 8,88	0,144
PAPS ≥ 50 mmHg (n = 542)	104 (19,19)	51 (21,16)	53 (17,61)	0,296
DSVD (cualquier grado) (n = 672)	168 (25,00)	87 (29,59)	81 (21,43)	0,015
Tratamiento inicial				
Bloqueadores beta (n = 700)	583 (83,29)	265 (86,32)	318 (80,92)	0,057
IECA/ARA o INRA (n = 711)	629 (88,47)	278 (90,55)	351 (86,88)	0,129
Inhibidor de la ECA/ARA (n = 700)	579 (82,71)	246 (80,13)	333 (84,73)	0,110
Sacubitrilo/valsartán (n = 700)	50 (7,14)	32 (10,42)	18 (4,58)	0,003
ARM (n = 700)	314 (44,86)	161 (52,44)	153 (38,93)	< 0,001
iSGLT2 (n = 661)	81 (12,25)	46 (16,14)	35 (9,31)	0,008
Tratamiento a medio plazo				
Bloqueadores beta (n = 681)	617 (90,60)	282 (93,69)	335 (88,16)	0,014
IECA/ARA o INRA (n = 711)	645 (90,72)	289 (94,14)	356 (88,12)	0,006
Inhibidor de la ECA/ARA (n = 680)	524 (77,06)	215 (71,67)	309 (81,32)	0,003
Sacubitrilo/valsartán (n = 678)	122 (17,99)	74 (24,67)	48 (12,70)	< 0,001
ARM (n = 677)	413 (61,00)	199 (66,33)	214 (56,76)	0,011
iSGLT2 (n = 566)	91 (15,17)	53 (20,08)	38 (11,31)	0,003
DAI (n = 711)	192 (27,00)	82 (26,71)	110 (27,23)	0,878
TRC (n = 711)	67 (9,42)	29 (9,45)	38 (9,41)	0,985
Genotipo (n = 711)				
Negativo	399 (56,12)	186 (60,59)	213 (57,72)	0,036
Positivo	312 (43,88)	121 (39,41)	191 (47,28)	

Tabla 1 (Continuación)

Características iniciales de los pacientes en función del remodelado inverso del ventrículo izquierdo a medio plazo

Variables	Total (n = 711)	Con RIVI (n = 307)	Sin RIVI (n = 304)	p
Genotipo				
Negativo	399 (56,76)	186 (60,98)	213 (53,52)	<0,001
Citoesqueleto/disco Z	30 (4,27)	10 (3,28)	20 (5,03)	
Desmosoma	32 (4,55)	5 (1,64)	27 (6,78)	
Membrana nuclear	40 (5,69)	7 (2,30)	33 (8,29)	
Sarcomérico motor	46 (6,54)	14 (4,59)	32 (8,04)	
TTN	107 (15,22)	63 (20,66)	44 (11,06)	
Otros genes	49 (6,97)	20 (6,56)	29 (7,29)	

AF: antecedentes familiares; AI: aurícula izquierda; ARA: antagonista del receptor de la angiotensina; ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoideos; AV: auriculoventricular; BRIHH: bloqueo de la rama izquierda del haz de His; DAI: desfibrilador automático implantable; DSVD: disfunción sistólica del ventrículo derecho; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; ECA: enzima de conversión de la angiotensina; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: insuficiencia mitral; INRA: inhibidor (dual) de la neprilina y del receptor de la angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa; MCD miocardiopatía dilatada; MCS: muerte cardíaca súbita; NYHA: *New York Heart Association*; PAPS: presión arterial pulmonar sistólica; RIVI: remodelado inverso del ventrículo izquierdo; TRC: terapia de resincronización cardíaca; TVS: taquicardia ventricular sostenida.

Los datos expresan n (%), media $\pm$ desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

significación desconocida, y 261 (36,7%), 1 prueba genética negativa. Entre los 304 participantes con una variante P/PP, el gen involucrado con mayor frecuencia fue el *TTN* (107, 35,2%), seguido del *LMNA* (36, 11,8%), el *DSP* (27, 8,9%), el *BAG3* (23, 7,6%), el *RBM20* (22, 7,2%) y el *FLNC* (16, 5,3%), tal como se detalla en la [tabla S1](#).

Con respecto al tratamiento farmacológico, cuando se hizo el ecocardiograma a medio plazo, 617 pacientes (90,6%) recibieron tratamiento con bloqueadores beta; 645 (90,9%), con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina o un inhibidor del receptor de la angiotensina y la neprilina; 413 (61,0%), con antagonistas de los receptores mineralocorticoideos, y 81 (3,4%) con inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (iSGLT2). Las dosis de medicación en el conjunto de la cohorte y según los grupos de genotipo se resumen en la [tabla S2](#) y la [tabla S3](#). Por último, 301 pacientes (42,3%) llevaban un DAI y 127 (17,9%) un dispositivo de TRC al final del seguimiento.

Remodelado inverso del ventrículo izquierdo a medio plazo

Un total de 307 sujetos (43,2%) presentaban RIVI en la evaluación a medio plazo (tiempo medio de $11,4 \pm 3,4$ meses); el 46,6% (n = 186) de los pacientes eran del grupo con genotipo negativo y el 38,8% (n = 121) del grupo con genotipo positivo (p = 0,036). En la [figura S1](#), se recopila la distribución de los genes según el grupo de genes funcionales y el RIVI. La mayor tasa de RIVI se observó en los pacientes con un genotipo negativo (59%) y portadores de una variante en el gen *TTN* (47%). Al contrario, en los pacientes de otros grupos de genotipos se constató una probabilidad muy baja de RIVI, sobre todo en los portadores de variantes en genes desmosómicos y de la membrana nuclear, donde solo se constató RIVI en el 16% de los primeros y el 18% de los segundos ([figura 2](#)).

Los pacientes con RIVI eran mayores en el momento del diagnóstico que aquellos sin RIVI (51,7 [IQR 42,6-63,4] años] frente a 50,3 [IQR 39,6-60,3] años]; p = 0,049), tenían más probabilidad de ser probandos (el 91,5 frente al 83,4%; p = 0,001) y presentaban peor clase funcional en la *New York Heart Association* ([tabla 1](#)). Coincidiendo con la observación de una menor proporción de pacientes con RIVI entre los participantes con un genotipo positivo, los antecedentes familiares de MCD o MCS fueron más frecuentes en los sujetos sin RIVI. Con respecto a los resultados ecocardi-

gráficos, la FEVI fue inferior; el DTDVI, mayor, y la disfunción sistólica del ventrículo derecho y la insuficiencia mitral moderada o grave, más prevalentes en pacientes con RIVI ([tabla 1](#)).

Predictores clínicos y genéticos del remodelado inverso del ventrículo izquierdo

En el análisis univariante, varios parámetros se relacionaron con RIVI a medio plazo: gen *TTN*, mayor edad al diagnóstico, probando, mayor DTDVI, insuficiencia mitral moderada o grave, disfunción sistólica del ventrículo derecho, peor clase funcional de la *New York Heart Association*, hospitalización previa por insuficiencia cardíaca, y tratamiento con antagonistas de los receptores mineralocorticoideos e iSGLT2. Por otro lado, varios genotipos (genes desmosómicos, de la membrana nuclear y sarcoméricos motores) y los antecedentes familiares positivos de MCD y MCS se relacionaron negativamente con RIVI a medio plazo en la regresión logística univariante. En el análisis multivariante, el ingreso previo por insuficiencia cardíaca, una FEVI inferior y un genotipo negativo o *TTN* se relacionaron con RIVI. Cabe señalar que una variante genética en el gen *TTN* fue el mejor predictor positivo para el RIVI tras ajustar para el tratamiento y otras variables clínicas (*odds ratio* [OR] = 2,02; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,23-3,30). En cambio, las variantes genéticas de los genes desmosómicos (OR = 0,17; IC95%, 0,05-0,59), de la membrana nuclear (OR = 0,38; IC95%, 0,14-0,98) y sarcoméricos motores (OR = 0,43; IC95%, 0,21-0,88) se mantuvieron muy negativamente asociadas con RIVI en el análisis multivariante ([tabla 2](#)). El tratamiento neurohormonal perdió significación tras ajustar para el resto de las variables clínicas y genéticas.

Remodelado inverso del ventrículo izquierdo y pronóstico

Después de una mediana de seguimiento de 4,43 años (IQR 2,1-7,5) a partir de la evaluación a medio plazo, 156 pacientes sufrieron MACE (21,9%); 97 (13,6%), episodios de ICT, y 79 (11,1%), AVM.

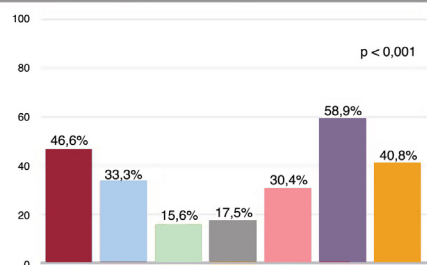
En la [figura 3](#) y la [tabla S4](#), se presentan los resultados según el RIVI a medio plazo. Se dieron MACE en 121 pacientes (30,0%) del grupo sin RIVI y en 35 (11,4%) del grupo con RIVI. La *hazard ratio* (HR) para los MACE en los pacientes sin RIVI fue de 2,88 (IC95%, 1,92-4,33; p < 0,001) comparado con sus compañeros con RIVI. Se constató ICT en 80 pacientes (19,8%) del grupo sin RIVI y en 17

Factores relacionados con el remodelado inverso del ventrículo izquierdo

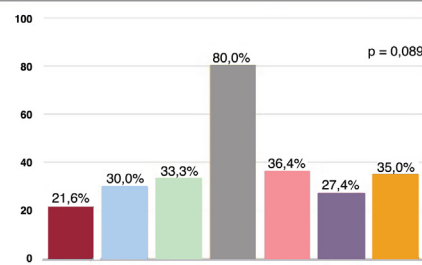


El genotipo es el factor principal asociado al remodelado inverso del ventrículo izquierdo a medio y largo plazo

Remodelado inverso del ventrículo izquierdo positivo a medio plazo



Empeoramiento de la FEVI a largo plazo tras la recuperación inicial



El remodelado inverso del ventrículo izquierdo a medio y largo plazo está asociado a una menor tasa de MACE, IC terminal y arritmias ventriculares malignas

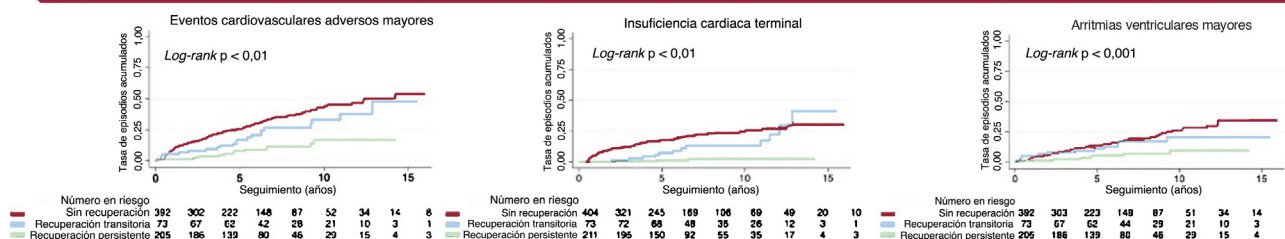


Figura 2. Figura central. Tasas de episodios acumulados para la combinación de eventos cardiovasculares adversos mayores, insuficiencia cardíaca terminal y arritmias ventriculares mayores al final del seguimiento en función de la respuesta al tratamiento farmacológico. «Sin recuperación» incluye a pacientes sin RVI a medio plazo; «recuperación transitoria», a pacientes con RVI a medio plazo y con empeoramiento de la FEVI al final del seguimiento; «recuperación persistente», a pacientes con RVI a medio plazo y con RVI persistente al final del seguimiento. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; RVI: remodelado inverso del ventrículo izquierdo.

(5,5%) del grupo con RVI (HR = 3,80; IC95%, 2,25-6,42; $p < 0,001$). Se observaron AVM en 60 pacientes (14,9%) del grupo sin RVI y en 19 (6,2%) del grupo con RVI (HR = 2,60; IC95%, 1,50-4,50; $p < 0,001$).

de la FEVI, a pesar de que los pacientes siguieran el tratamiento neurohormonal.

Mantenimiento del remodelado inverso del ventrículo izquierdo a largo plazo

De los 284 pacientes en quienes se observó RVI a medio plazo y a los que se les hizo una evaluación a largo plazo, 73 (25,7%) experimentaron empeoramiento de la FEVI; el 21,6% ($n = 37$) era genotipo negativo y el 31,9% ($n = 36$) genotipo positivo ($p = 0,054$). En la [figura S2](#), se muestra el mantenimiento del RVI o deterioro de la función del VI a largo plazo en función del grupo funcional del genotipo.

En la [tabla 3](#), se presentan las características demográficas, clínicas y de imagen. Los pacientes con empeoramiento de la FEVI eran con mayor frecuencia varones (el 78,1 frente al 64,5%; $p = 0,03$) y presentaban una mayor FEVI a medio plazo (el 48,0 frente al 45,6%; $p = 0,049$). Otras características clínicas y parámetros ecocardiográficos fueron similares entre los que mantuvieron el RVI y los que no. Cabe destacar una disminución

Remodelado inverso del ventrículo izquierdo a largo plazo y pronóstico

En la [tabla S5](#), se presentan los resultados y episodios según la persistencia del RVI a largo plazo. Tras una mediana de seguimiento de 4,54 años (IQR 2,80-7,53 años), 33 pacientes padecieron MACE (11,6%); 16 (5,6%), episodios de IC, y 18 (6,3%), AVM. Se dieron MACE en 18 pacientes (24,7%) del grupo que sufrió empeoramiento de la FEVI y en 15 (7,1%) del grupo con RVI persistente. La HR para los MACE fue de 2,34 (IC95%, 1,17-4,71; $p = 0,017$) para los pacientes con empeoramiento de la FEVI comparado con el grupo con RVI persistente. Se produjo IC en 13 pacientes (17,8%) del grupo con empeoramiento de la FEVI y en 3 (1,4%) del grupo con RVI persistente (HR = 7,82; IC95%, 2,20-27,83; $p < 0,001$). Se presentaron AVM en 9 pacientes (12,3%) del grupo con empeoramiento de la FEVI y en 9 (4,3%) del grupo con RVI persistente (HR = 2,12; IC95%, 0,79-5,67; $p = 0,139$) ([figura 4](#), [tabla S6](#)).

Tabla 2Variables asociadas al remodelado inverso del ventrículo izquierdo en el análisis de regresión logística univariante y multivariante ($p < 0,05$)

Variables		Análisis univariante		Análisis multivariante	
		OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Genotipo	Negativo	Ref.	< 0,001	Ref.	
	Genes del citoesqueleto y del disco Z	0,57 (0,26–1,25)	0,163	0,60 (0,25–1,45)	0,259
	Genes desmosómicos	0,21 (0,08–0,56)	0,002	0,17 (0,05–0,59)	0,005
	Genes de la membrana nuclear	0,24 (0,10–0,56)	0,001	0,38 (0,14–0,98)	0,045
	Genes sarcoméricos motores	0,50 (0,26–0,97)	0,04	0,43 (0,21–0,88)	0,021
	Gen <i>TTN</i>	1,64 (1,06–2,53)	0,025	2,02 (1,23–3,30)	0,005
	Otros genes	0,79 (0,43–1,44)	0,443	0,89 (0,46–1,74)	0,735
Probando		2,15 (1,33–3,47)	0,001		ns
Edad al diagnóstico		1,01 (1,00–1,02)	0,028		ns
Clase funcional de la NYHA en la primera evaluación	I	Ref.	< 0,001		
	II	1,20 (0,81–1,76)	0,361		ns
	III	2,32 (1,58–3,42)	< 0,001		
	IV	2,32 (1,17–4,58)	0,016		
Hospitalización por IC al diagnóstico		2,50 (1,80–3,47)	< 0,001	1,53 (1,04–2,26)	0,032
Inversión anómala de la onda T		1,61 (1,10–2,34)	0,014		ni
FEVI inicial		1,07 (1,05–1,09)*	< 0,001	1,07 (1,05–1,09)*	< 0,001
DTDVI inicial		1,02 (1,00–1,04)	0,034		ns
IM moderada/grave		1,57 (1,14–2,15)	0,005		ns
DSVD (cualquier grado)		1,54 (1,09–2,19)	0,016		ns
ARM		1,73 (1,28–2,34)	< 0,001		ns
iSGLT2		1,85 (1,16–2,96)	0,010		ni

ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoideos; DSVD: disfunción sistólica del ventrículo derecho; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IM: insuficiencia mitral; iSGLT2: inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa; ni: no incluido; ns: no significativo; NYHA: New York Heart Association; OR: odds ratio; ref.: referencia.

* FEVI: disminución por punto porcentual.

DISCUSIÓN

En este estudio multicéntrico a gran escala de pacientes con MCD genotipada, se constató que el genotipo subyacente influía mucho en las posibilidades de RIVI. Además, se observó que aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con RIVI inicial mostraban más tarde deterioro de la FEVI durante el seguimiento y que a la larga el deterioro también variaba en función del genotipo subyacente. Por último, se confirma que la ausencia de RIVI a medio plazo y el posterior deterioro a largo plazo se relacionaban con peores resultados clínicos.

Este estudio constituye la mayor cohorte de pacientes con MCD genotipada en la que se evalúa la respuesta al tratamiento a medio y largo plazo publicado hasta la fecha e ilustra el impacto del RIVI en el pronóstico. También contribuye a los conocimientos disponibles para considerar la formulación de las indicaciones y el momento adecuado para el implante de un DAI en la MCD.

Las guías de práctica clínica recomiendan el implante de un DAI en pacientes con MCD, insuficiencia cardiaca sintomática y FEVI $\leq 35\%$ que han seguido un tratamiento farmacológico óptimo^{12,18,19} durante 3 meses o más, periodo necesario para volver a evaluar la FEVI y estratificar el riesgo de muerte súbita. El presente estudio identifica a un gran subgrupo de pacientes (genotipos negativos y portadores de variantes del gen *TTN*) en quienes probablemente el remodelado será favorable y se recuperarán con un tratamiento médico estándar de 12 meses. Se ha observado que los pacientes con pruebas genéticas negativas o con variantes del gen *TTN* sufren menos complicaciones arrítmicas. Así pues, y a la vista de los resultados del estudio, sería razonable esperar un año antes de evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con estos

genotipos. En cambio, en pacientes con otros genotipos (en particular, genes desmosómicos y de la membrana nuclear), se observó una reducción del RIVI a medio plazo y un mayor riesgo de empeoramiento de la FEVI a largo plazo incluso después de una recuperación inicial, ambas cosas relacionadas con peores resultados durante el seguimiento. Según estas observaciones, sería razonable actuar de un modo más agresivo en pacientes con estos genotipos y proceder al implante de un DAI sin esperar la respuesta de la FEVI.

Este estudio también muestra que el RIVI a medio plazo se relaciona con un mejor pronóstico. La tasa de RIVI en los distintos estudios varía mucho y oscila entre el 9 y el 52% de los pacientes^{7,11,20–24}. Una posible explicación de esta heterogeneidad en las tasas de RIVI comunicadas son las distintas definiciones de RIVI que se utilizan, el momento en que se evaluó el RIVI, el periodo en que se hicieron los estudios y la diversidad genética de los pacientes estudiados. En este estudio, en el 43% de los pacientes el RIVI tuvo lugar al cabo de 1 año de tratamiento farmacológico óptimo, mientras que, en un reciente ensayo holandés llevado a cabo con 346 pacientes, se observó RIVI en el 52% de los individuos⁷. Las diferencias en el número de participantes con genotipo positivo (el 22% en el estudio holandés) y el porcentaje de pacientes con genotipos más agresivos (únicamente el 12% de los genotipos positivos) podrían explicar los contrastes observados entre aquel estudio y este.

Los resultados de este estudio indican que la respuesta al tratamiento neurohormonal está muy determinada por el genotipo. Los pacientes con MCD, con un genotipo negativo y portadores de variantes en el gen *TTN* se relacionaron con una probabilidad elevada de RIVI, mientras que algunos genotipos

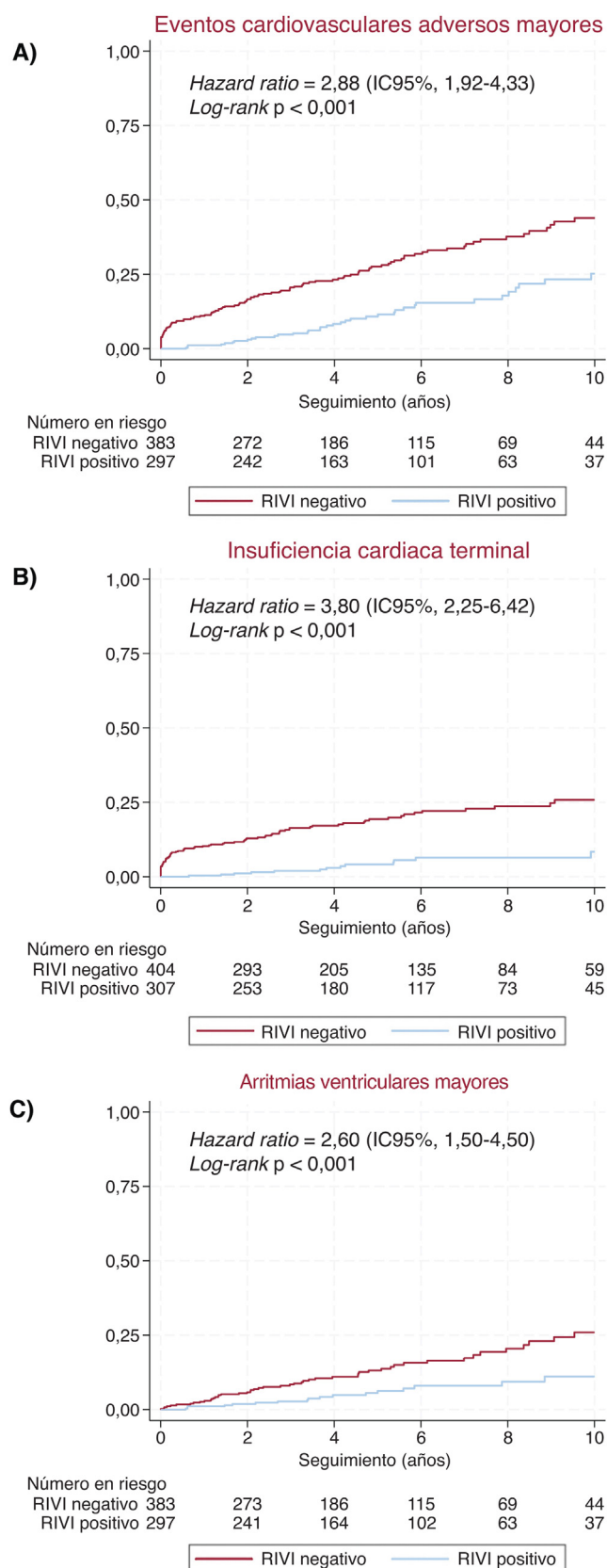


Figura 3. Resultados en pacientes con RIVI frente a pacientes sin RIVI. Tasas de episodios acumuladas para el compuesto (A) eventos cardiovasculares adversos mayores, (B) insuficiencia cardiaca terminal y (C) arritmias ventriculares mayores al final del seguimiento. IC95%: intervalo de confianza del 95%; RIVI: remodelado inverso del ventrículo izquierdo.

(genes desmosómicos, de la membrana nuclear y sarcoméricos motores) eran predictores muy negativos de RIVI a medio plazo. Una FEVI baja y un ingreso por insuficiencia cardiaca descompensada al diagnóstico también eran predictores de RIVI positivo pero, de nuevo, parecía que todos estos parámetros estaban influenciados por el genotipo porque la presencia de IC descompensada y de disfunción grave del ventrículo izquierdo al diagnóstico eran más frecuentes en pacientes con un genotipo negativo o portadores del gen *TTN*. En otros genotipos que mostraron una menor tasa de RIVI, fue más probable que a los pacientes se les diagnosticara antes tras un episodio de arritmia o en el cribado familiar por una mayor carga de antecedentes familiares de MCD o MCS. Coincidiendo con los resultados del estudio, en un reciente ensayo multicéntrico de Setti et al.¹¹ se observó que la presencia de variantes truncantes en el gen *TTN* se relacionaba con RIVI, mientras que las mutaciones genéticas arritmogénicas o un patrón anular de realce tardío de gadolinio se asociaban negativamente con RIVI al cabo de un año. Estos datos sugieren que la integración de los hallazgos genéticos y los de la resonancia magnética cardiaca (como la presencia, extensión y localización del realce tardío de gadolinio) en un marco multiparamétrico puede ayudar a los médicos a realizar una evaluación más personalizada del riesgo y tranquilizar a los pacientes en quienes probablemente tendrá lugar el RIVI.

Las guías más recientes recomiendan que los pacientes con MCD mantengan el tratamiento neurohormonal de forma indefinida a pesar del RIVI, ya que, si se detiene, los sujetos con la FEVI recuperada podrían recaer²⁵. Los resultados del presente estudio respaldan esta recomendación después de demostrar que, tras una recuperación inicial y a pesar del tratamiento farmacológico, el 25% de los pacientes sufrieron empeoramiento de la FEVI, incluso aquellos con FEVI normalizada.

Hasta ahora, la información sobre genotipos específicos y la respuesta al tratamiento a largo plazo tras la recuperación inicial solo estaba disponible en pacientes con variantes del gen *TTN*^{10,13}. Este estudio contribuye con información adicional sobre el impacto del genotipo en la respuesta al tratamiento neurohormonal y muestra que, en los pacientes con variantes en los genes de la membrana nuclear y desmosómicos, es muy baja la tasa de RIVI a medio plazo y muy alto el riesgo de empeoramiento de la FEVI a largo plazo. Sin embargo, a medida que aumentó el tiempo de seguimiento, estas diferencias se hicieron menos pronunciadas, lo que probablemente tenga que ver con el número limitado de pacientes con seguimiento a largo plazo. En consecuencia, se requieren estudios con más pacientes para evaluar el impacto del genotipo en la respuesta al tratamiento en el muy largo plazo y determinar cómo integrar esta información en un esquema de control más personalizado para los pacientes con MCD, y evitar el actual modelo universal.

Perspectivas clínicas

Este estudio contribuye al conjunto de datos disponibles para considerar la posibilidad de formular las indicaciones y el momento adecuado para implantar un DAI en la MCD. Se identificó a un subgrupo de pacientes (genotipos negativos y portadores de variantes del gen *TTN*) con una tasa alta de RIVI a medio plazo y una tasa baja de episodios clínicos cuando tiene lugar el RIVI. Los datos del estudio indican que es razonable prolongar el periodo de 3 meses recomendado antes de evaluar la respuesta al tratamiento y decidir sobre el implante de un dispositivo en estos pacientes. En cambio, otros grupos genéticos se relacionaron con una tasa muy baja de RIVI a medio plazo y mayor riesgo de empeoramiento de la FEVI a largo plazo, incluso después de la recuperación inicial. En estos pacientes, podría implantarse antes el DAI dada la probabilidad elevada de una respuesta desfavorable al remode-

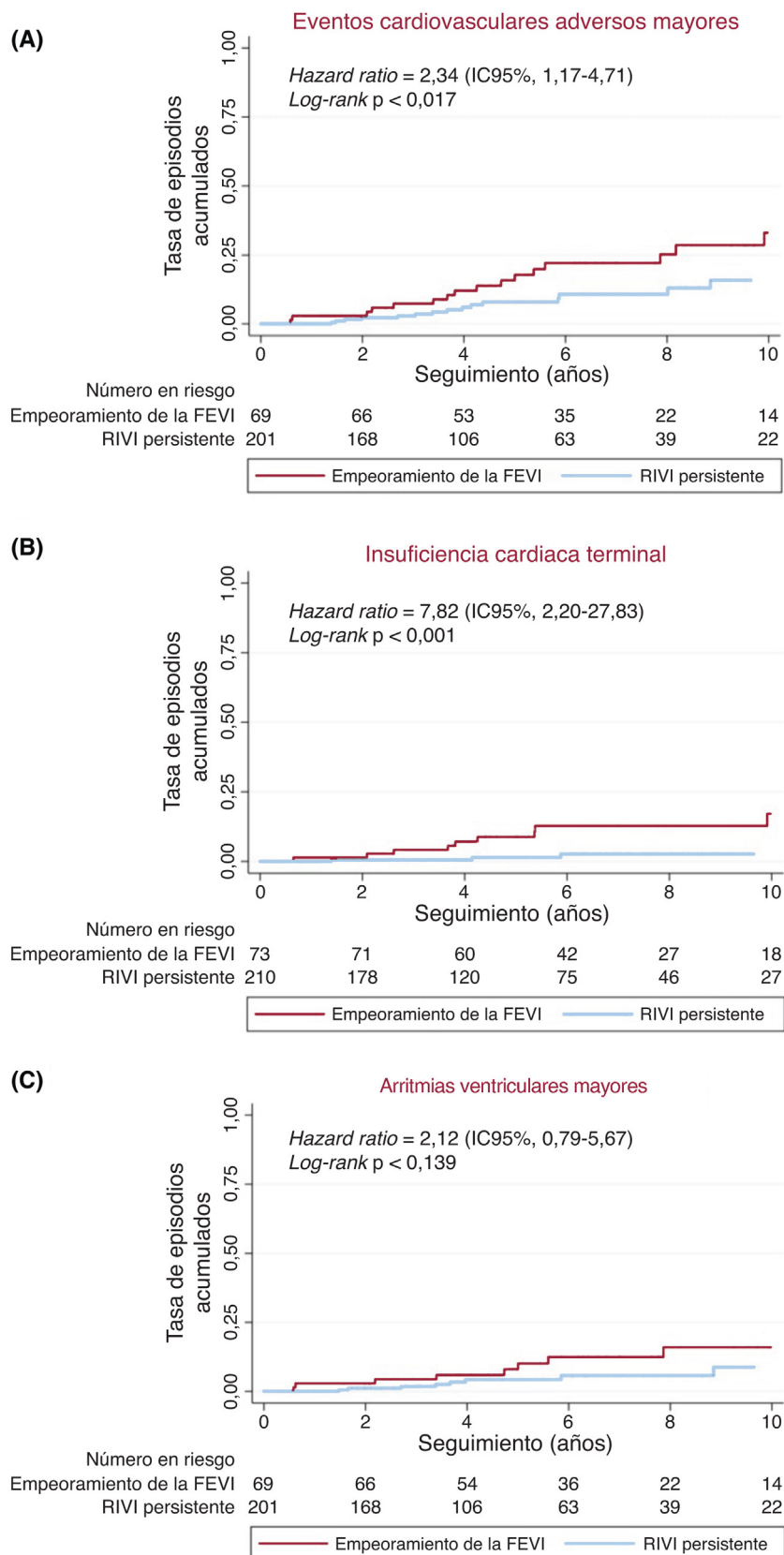


Figura 4. Resultados en pacientes con RVI persistente frente a aquellos con empeoramiento de la FEVI entre los pacientes con RVI inicial positivo. Tasas de episodios acumuladas para el compuesto (A) eventos cardiovasculares adversos mayores, (B) insuficiencia cardiaca terminal y (C) arritmias ventriculares mayores al final del seguimiento. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; RVI: remodelado inverso del ventrículo izquierdo.

Tabla 3

Características de los pacientes en función del remodelado inverso del ventrículo izquierdo a largo plazo tras la recuperación inicial

Variables	Total (n = 284)	Recuperación persistente (n = 211)	Empeoramiento de la FEVI (n = 73)	p
Demografía				
Sexo masculino	193 (67,96)	136 (64,45)	57 (78,08)	0,032
Edad al diagnóstico (años)	51,61 [41,96–63,32]	52,28 [43,25–64,13]	50,84 [39,56–60,17]	0,234
Probando	258 (90,85)	194 (91,94)	64 (87,67)	0,275
AF de MCD	132 (46,48)	99 (46,92)	33 (45,21)	0,800
AF de MCS en un pariente de primer grado	29 (10,21)	18 (8,53)	11 (15,07)	0,112
AF de MCS en parientes que no son de primer grado	41 (14,44)	26 (12,32)	15 (20,55)	0,085
AF de miopatía esquelética	2 (0,70)	1 (0,47)	1 (1,37)	0,430
Miopatía esquelética	8 (2,82)	5 (2,37)	3 (4,11)	0,439
Hipertensión	82 (28,87)	66 (31,28)	16 (21,92)	0,128
Diabetes mellitus	45 (15,85)	30 (14,22)	15 (20,55)	0,202
Dislipemia	76 (26,76)	56 (26,54)	20 (27,40)	0,887
Fumador	126 (44,52)	88 (41,90)	38 (52,05)	0,133
NYHA				
I	68 (24,03)	44 (20,85)	24 (33,33)	
II	82 (28,98)	59 (27,96)	23 (31,94)	0,066
III	112 (39,58)	92 (43,60)	20 (27,78)	
IV	21 (7,42)	16 (7,58)	5 (6,94)	
ECG inicial				
Fibrilación auricular	40 (14,08)	28 (13,27)	12 (16,44)	0,502
Bloqueo AV (de tercer grado)	4 (1,41)	3 (1,42)	1 (1,37)	0,974
Duración del QRS (mm)	107 [95–139]	107 [95–140]	108 [97–124]	0,801
BRIHH	83 (29,23)	65 (30,81)	18 (24,66)	0,319
Inversión anómala de la onda T	77 (39,49)	59 (40,97)	18 (35,29)	0,476
Bajo voltaje del QRS de las derivaciones de las extremidades	42 (14,79)	27 (12,80)	15 (20,55)	0,108
Bajo voltaje del QRS de las derivaciones precordiales	11 (3,87)	9 (4,27)	2 (2,74)	0,560
Ecocardiograma inicial				
FEVI (%)	27 [20–34,9]	26 [18,8–34]	28 [22–36]	0,052
DTDVI (mm)	61,81 ± 7,69	62,15 ± 7,84	60,82 ± 7,22	0,208
IM moderada/grave	113 (40,50)	87 (41,83)	26 (36,62)	0,440
AI (mm)	43,75 ± 7,08	43,56 ± 7,13	44,30 ± 6,97	0,514
PAPS ≥ 50 mmHg	47 (20,80)	33 (19,41)	14 (25,00)	0,372
DSVD (cualquier grado)	82 (29,93)	66 (32,35)	16 (22,86)	0,134
Ecocardiograma a medio plazo				
FEVI (%)	46,17 ± 9,00	45,55 ± 9,28	47,95 ± 7,93	0,049
DTDVI (mm)	56 [52–61]	56 [51–61]	57 [54–60]	0,184
IM moderada/grave	31 (11,57)	23 (11,56)	8 (11,59)	0,993
AI (mm)	39,93 ± 6,18	39,36 ± 5,82	41,55 ± 6,89	0,039
PAPS ≥ 50 mmHg	5 (2,19)	4 (2,40)	1 (1,64)	0,730
DSVD (cualquier grado)	16 (6,02)	11 (5,56)	5 (7,35)	0,591
Tratamiento farmacológico en la última visita de seguimiento				
Bloqueador beta	262 (92,25)	196 (92,89)	66 (90,41)	0,494
IECA/ARA o INRA	266 (93,66)	197 (93,36)	69 (94,52)	0,727
ARM	196 (69,26)	144 (68,57)	52 (71,23)	0,671
iSGLT2	96 (39,02)	63 (35,59)	33 (47,83)	0,077
DAI	113 (39,79)	76 (36,02)	37 (50,68)	0,027
TRC	46 (16,20)	37 (17,54)	9 (12,33)	0,298
Genotipo				
Negativo	171 (60,21)	134 (63,51)	37 (50,68)	0,054
Positivo	113 (39,79)	77 (36,49)	36 (49,32)	
Genotipo				
Negativo	171 (60,64)	134 (64,11)	37 (50,68)	0,089
Citoesqueleto/disco Z	10 (3,55)	7 (3,35)	3 (4,11)	
Desmosómico	3 (1,06)	2 (0,96)	1 (1,37)	
Membrana nuclear	5 (1,77)	1 (0,48)	4 (5,48)	
Sarcomérico motor	11 (3,90)	7 (3,35)	4 (5,48)	

Tabla 3 (Continuación)

Características de los pacientes en función del remodelado inverso del ventrículo izquierdo a largo plazo tras la recuperación inicial

Variables	Total (n = 284)	Recuperación persistente (n = 211)	Empeoramiento de la FEVI (n = 73)	p
TTN	62 (21,99)	45 (21,53)	17 (23,29)	
Otros genes	20 (7,09)	13 (6,22)	7 (9,59)	

AF: antecedentes familiares; AI: aurícula izquierda; ARA: antagonista del receptor de la angiotensina; ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; AV: auriculoventricular; BRIHH: bloqueo de la rama izquierda del haz de His; DAL: desfibrilador automático implantable; DSVD: disfunción sistólica del ventrículo derecho; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: insuficiencia mitral; INRA: inhibidor (dual) de la neprilisina y del receptor de la angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa; MCD: miocardiopatía dilatada idiopática; MCS: muerte cardíaca súbita; NYHA: New York Heart Association; PAPS: presión arterial pulmonar sistólica; TRC: terapia de resincronización cardíaca.

Los datos expresan n (%), media $\pm$ desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

lado. Por último, este estudio también destaca la necesidad de un seguimiento riguroso de los pacientes con MCD, incluso después de una recuperación inicial, por la tasa elevada de empeoramiento de la FEVI y el incremento de eventos cardiovasculares observado en los sujetos con deterioro de la FEVI.

Limitaciones

Las limitaciones del estudio son su naturaleza observacional y diseño retrospectivo. El tratamiento neurohormonal se inició y se ajustó de forma ascendente conforme a la práctica clínica habitual. Considerando el periodo de inclusión del estudio, la mayoría de los pacientes no recibieron iSGLT2. Las distinciones en los perfiles clínicos iniciales de los distintos genotipos pueden haber originado diferencias en la intensidad del tratamiento y, por lo tanto, influir en los resultados del RIVI. Se evaluaron los genes principales de la MCD en todos los casos, pero los genes incluidos en los paneles dirigidos de SNG variaron entre los distintos centros y a lo largo del tiempo, lo que refleja la evolución en los conocimientos de la genética de la MCD en los últimos años. Aunque se trata de la mayor cohorte de pacientes con MCD genotipada y con evaluaciones ecocardiográficas sucesivas publicada hasta la fecha, el número limitado de pacientes pertenecientes a grupos de genes determinados restringe la posibilidad de sacar conclusiones sobre estos, sobre todo en lo que respecta al seguimiento a largo plazo, donde el número de individuos es limitado. Además, para el propósito de este estudio, se requerían por lo menos 2 ecocardiogramas durante el seguimiento. Así pues, los pacientes que fallecieron o requirieron un trasplante antes del segundo ecocardiograma no cumplían los requisitos para el estudio, lo que puede producir sesgo. Por último, los centros participantes eran unidades especializadas en enfermedades cardíacas hereditarias y en insuficiencia cardíaca; por lo tanto, los resultados podrían no ser extrapolables a otros contextos.

CONCLUSIONES

En los pacientes con MCD y un genotipo positivo, es menor la tasa de RIVI a medio plazo y mayor el riesgo de empeoramiento de la FEVI a largo plazo tras la recuperación inicial, a excepción de la variante del gen *TTN*. El genotipo es el principal factor asociado a RIVI en la MCD. Un número considerable de personas con RIVI inicial sufren más tarde un deterioro de la FEVI, que se relaciona con peores resultados clínicos.

FINANCIACIÓN

Este estudio se financió gracias a subvenciones del Instituto de Salud Carlos III «PI20/0320» (cofinanciado por el Fondo Europeo de

Desarrollo Regional «Una manera de hacer Europa»/«Europa invierte en tu futuro»). El CNIC está financiado por el ISCIII, MCIN, la Fundación Procnic y el Programa de los Centros de Excelencia Severo Ochoa (CEX2020-001041-S).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El comité de ética del Hospital Universitario Puerta de Hierro aprobó el estudio y prescindió del consentimiento informado. El estudio cumplió con los principios descritos en la Declaración de Helsinki. Los autores de todos los centros participantes garantizan la integridad de los datos. Según las directrices SAGER, el sexo y el género no son importantes para los resultados del estudio.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se utilizaron herramientas de inteligencia artificial para la preparación de este artículo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Concepción del proyecto y liderazgo: N. Mora-Ayestarán, P. García-Pavía y F. Domínguez. Recogida de los datos: N. Mora-Ayestarán, M.A. Espinosa-Castro, M. Navarro-Peñalver, E. Villacorta, M.G. Crespo-Leiro, V. Climent-Payá, G. Lacuey-Lecumberri, M.L. Peña-Peña, F.J. Bermúdez-Jiménez, J.M. García-Pinilla, M.V. Mogollón-Jiménez, J. Limeres-Freire, A. García-Álvarez, A. Bayés-Genís, J. Palomino-Doza, C. Tirón, T. Ripoll-Vera, J. López, M. Brion, S. Vilches-Soria, M. Sabater-Molina, B. García-Berrocal, J.M. Larrañaga-Moreira, M.I. García-Álvarez, M.T. Basurte-Elorz, H. Llamas-Gómez, I. Méndez-Fernández, I.P. Garrido-Bravo, E. González-López, M. Gallego-Delgado y R. Barriales-Villa. Interpretación y análisis de los datos: N. Mora-Ayestarán, P. García-Pavía, J.P. Ochoa y F. Domínguez interpretaron y analizaron los datos clínicos y genéticos. Preparación del artículo: N. Mora-Ayestarán, P. García-Pavía, J.P. Ochoa y F. Domínguez redactaron la primera versión del artículo con aportación de los coautores: N. Mora-Ayestarán, M.A. Espinosa-Castro, M. Navarro-Peñalver, E. Villacorta, M.G. Crespo-Leiro, V. Climent-Payá, G. Lacuey-Lecumberri, M.L. Peña-Peña, F.J. Bermúdez-Jiménez, J.M. García-Pinilla, M.V. Mogollón-Jiménez, J. Limeres-Freire, A. García-Álvarez, A. Bayés-Genís, J. Palomino-Doza, C. Tirón, T. Ripoll-Vera, J. López, M. Brion, S. Vilches-Soria, M. Sabater-Molina, B. García-Berrocal, J.M. Larrañaga-Moreira, M.I. García-Álvarez, M.T. Basurte-Elorz, H. Llamas-Gómez, I. Méndez-Fernández, I.P. Garrido-Bravo, E. González-López, M. Gallego-Delgado y R. Barriales-Villa. Todos los autores han contribuido por igual en la redacción de este artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

P. García-Pavía es Editor Asociado de la *Revista Española de Cardiología*; para garantizar imparcialidad en la publicación del artículo, se siguieron los procedimientos editoriales de la revista. P. García-Pavía y M. Hazebroek recibieron financiación del programa *Pathfinder Cardiogenomics* del Consejo de Innovación Europea de la Unión Europea (proyecto DCM-NEXT; número de proyecto: subvención 101.115.416). El resto de los autores comunican la ausencia de conflictos relacionados con el contenido de este artículo. El Hospital Universitario Puerta de Hierro, el Hospital Clínic, el Hospital Vall d'Hebron, el Hospital Virgen del Rocío, el Hospital Universitario Gregorio Marañón y el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca son miembros de la Red Europea de Referencia para Enfermedades Cardíacas Complejas Raras y de Baja Prevalencia (ERN GUARD-Heart).

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Los pacientes con MCD no isquémica que respondieron favorablemente al tratamiento tienen un mejor pronóstico. En cambio, una prueba genética positiva para las variantes asociadas a MCD se relaciona con una mayor incidencia de eventos clínicos adversos durante el seguimiento.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Un genotipo negativo y las variantes TTN se relacionan con una mayor probabilidad de RIVl, mientras que otros genotipos positivos se relacionan con una menor probabilidad de remodelado. Aunque la respuesta inicial sea favorable, una proporción considerable de pacientes experimenta posteriormente un deterioro recurrente de la FEVI, lo cual se relaciona con un mayor riesgo de sufrir episodios cardiovasculares.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2025.09.014>.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- McKenna WJ, Judge DP. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:22–36.
- Fatkin D, Huttner IG, Kovacic JC, Seidman JG, Seidman CE. Precision medicine in the management of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2921–2938.
- Merlo M, Pyxaras SA, Pinamonti B, Barbati G, Di Lenarda A, Sinagra G. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1468–1476.
- Merlo M, Stolfo D, Anzini M, et al. Persistent recovery of normal left ventricular function and dimension in idiopathic dilated cardiomyopathy during long-term follow-up: does real healing exist? *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001504.
- Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2018;20:899–909.
- Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Wang P, et al. Clinical Phenotype and Genotype Associations With Improvement in Left Ventricular Function in Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e005220.
- Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Mirelis JG, et al. Association of Genetic Variants With Outcomes in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:1682–1699.
- Dal Ferro M, Stolfo D, Altinier A, et al. Association between mutation status and left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2017;103:1704–1710.
- Tobita T, Nomura S, Fujita T, et al. Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling. *Sci Rep*. 2018;8:1998.
- Setti M, Iseppi M, Verdonschot JAJ, et al. Integrated role of cardiac magnetic resonance and genetics in predicting left ventricular reverse remodeling in dilated and non-dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2025. <http://doi.org/10.1002/ehfj.3671>.
- Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44:3503–3626.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405–423.
- Binder JX, Pletscher-Frankild S, Tsaou K, et al. COMPARTMENTS: unification and visualization of protein subcellular localization evidence. *Database*. 2014;2014:bau012.
- Akhtar MM, Lorenzini M, Cicerchia M, et al. Clinical phenotypes and prognosis of dilated cardiomyopathy caused by truncating variants in the TTN gene. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e006832.
- Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Derks KWJ, et al. Titin cardiomyopathy leads to altered mitochondrial energetics, increased fibrosis and longterm life-threatening arrhythmias. *Eur Heart J*. 2018;39:864–873.
- Jansweijer JA, Nieuwhof K, Russo F, et al. Truncating titin mutations are associated with a mild and treatable form of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:512–521.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599–3726.
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43:3997–4126.
- Punnoose LR, Givertz MM, Lewis EF, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: a distinct clinical entity. *J Card Fail*. 2011;17:527–532.
- Wilcox JE, Fonarow GC, Yancy CW, et al. Factors associated with improvement in ejection fraction in clinical practice among patients with heart failure: findings from IMPROVE HF. *Am Heart J*. 2012;163:49–56e2.
- Ghimire A, Fine N, Ezekowitz JA, et al. Frequency, predictors, and prognosis of ejection fraction improvement in heart failure: an echocardiogram-based registry study. *Eur Heart J*. 2019;40:2110–2117.
- Lupon J, Díez-López C, de Antonio M, et al. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1615–1623.
- Basuray A, French B, Ky B, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation*. 2014;129:2380–2387.
- Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet*. 2019;393:61–73.