



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza



TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA

RISK FACTORS FOR SUDDEN CARDIAC DEATH IN DILATED CARDIOMYOPATHY

AUTORA:

IRENE MARTÍNEZ VELA

DIRECTORAS:

Dra. BEATRIZ JÁUREGUI GARRIDO, Dra. NAIARA
CALVO
FACULTAD DE MEDICINA

CURSO 2024-2025

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT.....	4
1. INTRODUCCIÓN	5
2. MATERIAL Y MÉTODOS	7
3. FACTORES DE RIESGO	8
3.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	8
3.2. GENÉTICA	12
3.3. INESTABILIDAD ELÉCTRICA	14
3.4. FIBROSIS DEL MIOCARDIO	17
3.5. REMODELADO INVERSO VENTRÍCULO IZQUIERDO (LVRR).....	19
3.6. MODELOS DE RIESGO	21
4. DISCUSIÓN	23
5. CONCLUSIONES.....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25
ANEXOS.....	29

RESUMEN

La miocardiopatía dilatada (MCD) es una de las causas más relevantes de muerte súbita cardíaca (MSC). La estratificación del riesgo de MSC en estos pacientes constituye un reto clínico tanto por su imprevisibilidad como por los múltiples factores de riesgo que modifican su presentación.

El objetivo de este trabajo fue revisar de forma sistemática la evidencia actual sobre los factores de riesgo de MSC en la MCD. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, seleccionando estudios publicados entre 2015 y 2025, así como guías internacionales recientes. Se incluyeron estudios clínicos, metaanálisis, revisiones sistemáticas y registros observacionales que evaluaran factores clínicos, eléctricos, de imagen, genéticos y modelos multiparamétricos asociados al riesgo de MSC.

La revisión confirma que la fibrosis miocárdica detectada por resonancia magnética cardíaca es el marcador más robusto de riesgo arrítmico, independientemente de la FEVI. Además, mutaciones genéticas como LMNA, FLNC, RBM20 y PLN identifican subgrupos de alto riesgo incluso con función ventricular preservada, mientras que otras, como las variantes TTNtv, se asocian a un mejor pronóstico y remodelado inverso favorable. Los hallazgos electrocardiográficos, aunque inespecíficos, incrementan su valor cuando se integran en modelos de riesgo junto con variables clínicas y de imagen. Finalmente, el remodelado inverso del ventrículo izquierdo se consolida como un marcador de buen pronóstico, mientras que su ausencia refuerza la indicación de terapia preventiva con desfibrilador.

En conclusión, la evidencia disponible apoya un abordaje multiparamétrico en la estratificación de riesgo de MSC en la MCD, integrando datos clínicos, eléctricos, de imagen y genéticos. La implementación de modelos personalizados permitirá optimizar la indicación de desfibrilador automático implantable y avanzar hacia una medicina de precisión en la prevención de la MSC.

Palabras clave: miocardiopatía dilatada (MCD); muerte súbita cardíaca (MSC); factores de riesgo; fibrosis miocárdica; genética; resonancia magnética cardíaca (RMC); estratificación del riesgo.

ABSTRACT

Dilated cardiomyopathy (DCM) is one of the most significant causes of sudden cardiac death (SCD). Stratifying the risk of SCD in these patients is a clinical challenge due to both its unpredictability and the multiple risk factors that modify its presentation.

The objective of this study was to systematically review the current evidence on risk factors for SCD in DCM. To this end, a literature search was conducted in PubMed, selecting studies published between 2015 and 2025, as well as recent international guidelines. Clinical studies, meta-analyses, systematic reviews, and observational registries that evaluated clinical, electrical, imaging, genetic, and multiparametric models associated with the risk of SCD were included.

The review confirms that myocardial fibrosis detected by cardiac magnetic resonance imaging is the most robust marker of arrhythmic risk, regardless of LVEF. In addition, genetic mutations such as LMNA, FLNC, RBM20, and PLN identify high-risk subgroups even with preserved ventricular function, while others, such as TTNtv variants, are associated with a better prognosis and favorable reverse remodeling. Electrocardiographic findings, although nonspecific, increase in value when integrated into risk models together with clinical and imaging variables. Finally, left ventricular reverse remodeling is established as a marker of good prognosis, while its absence reinforces the indication for preventive therapy with a defibrillator.

In conclusion, the available evidence supports a multiparametric approach to risk stratification for SCD in DCM, integrating clinical, electrical, imaging, and genetic data. The implementation of personalized models will optimize the indication for implantable cardioverter-defibrillators and advance precision medicine in the prevention of SCD.

Key words: dilated cardiomyopathy (DCM); sudden cardiac death (SCD); risk factors; myocardial fibrosis; genetics; cardiac magnetic resonance imaging (CMRI); risk stratification.

1. INTRODUCCIÓN

La muerte súbita cardíaca (MSC) ha sido definida por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) como cualquier fallecimiento de posible origen cardíaco que ocurre en la primera hora desde el inicio de los síntomas, en caso de ser presenciado, o en las últimas 24 horas en pacientes previamente estables¹. Se posiciona como la principal causa de mortalidad cardiovascular en la mitad de los casos, llegando a ser la primera manifestación de enfermedad cardíaca en el 50% de las ocasiones¹.

Atendiendo a los datos epidemiológicos, la MSC constituye un problema de salud pública global, no solo por su elevada carga sanitaria, sino por su impacto social y psicológico en la sociedad. Su incidencia varía según las características demográficas, siendo más frecuente en el sexo masculino, la edad avanzada y en los países occidentales, situándose entre 50 y 100 casos por cada 100.000 persona-año (PY)². Según datos recientes de Empana et al. se estima que en Europa anualmente hay aproximadamente 250.000 muertes súbitas, lo que supone una incidencia media estimada de 48.6 por cada 100.000 PY, con una mayor tasa en Alemania, Dinamarca, España, Finlandia, Grecia, Italia y Portugal (*Tabla 1*)³. No obstante, estos datos hay que tomarlos con cierta cautela ya que se calcula que podría ascender a 300.000 casos al incluir los no presenciados por servicios de emergencias³.

Tabla 1. Estimación de tasa de incidencia específica de cada país >50 por cada 100.000 persona-año (PY) y número de casos de MSC esperados cada año³.

País	Incidencia por 100.000 PY [IC 95%]	Número total casos [IC 95%]
Alemania	53 [31-75]	44.000 [25.722 – 62.277]
Dinamarca	52.9 [43.8 – 62]	3.040 [2.518 – 3.561]
España	50.3 [29 – 71.5]	23.596 [13.624 – 33.568]
Finlandia	50.2 [29.1 – 71.3]	2.771 [1.606 – 3.935]
Grecia	54.8 [32.4 – 77.1]	5.867 [3.475 – 8.258]
Italia	56.1 [33 – 79.3]	33.870 [19.900 – 47.841]
Portugal	52.7 [30.7 – 74.8]	5.416 [3.150 – 7.682]

Las causas de MSC se pueden dividir en dos grandes grupos, etiología isquémica y no isquémica, destacando en este último las miocardiopatías, causantes de hasta el 15% de todos los fallecimientos². De ellas, aunque la miocardiopatía hipertrófica es la que más frecuentemente se ha relacionado con la MSC, la miocardiopatía dilatada (MCD) está ganando protagonismo en la actualidad como una de las entidades más relevantes asociadas a la MSC.

Se la define como la dilatación del ventrículo izquierdo acompañada de disfunción sistólica global o regional, no explicada por hipertensión arterial, valvulopatía o cardiopatía coronaria. Se calcula que tiene una prevalencia entre 1/250 y 1/500 personas, convirtiéndola en algunas series de casos en la miocardiopatía más frecuente⁴. La MCD es una enfermedad multifactorial pudiendo tener origen adquirido, como las miocarditis, el abuso de alcohol o la isquemia; idiopático o genético, llegando a estimar que hasta el 35% de los casos están asociados a mutaciones en genes como TTN, LMNA, RBM20 o FLNC, algunos de ellos relacionados con fenotipos de alto riesgo arrítmico⁴. Esta heterogeneidad contribuye a la dificultad en la estratificación de riesgo de MSC requiriendo por ello la inclusión de otros factores como los hallazgos eléctricos, de imagen y genéticos para su correcta evaluación.

En la actualidad, la indicación de un desfibrilador automático implantable (DAI) como prevención primaria está basada en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 35\%$ y la clase funcional (NYHA II-III) en un paciente con tratamiento médico óptimo (TMO). No obstante, a pesar de caracterizar bien a los casos de mayor riesgo, múltiples estudios han objetivado que la mayoría de MSC ocurridas en el contexto de MCD se producen fuera de los criterios de implantación. Por este motivo, las guías actuales abogan por una valoración multiparamétrica que no solo englobe los criterios clásicos, sino que también incluya otros factores de riesgo adicionales tales como el realce tardío de gadolinio (LGE) en resonancia magnética cardíaca (RMC), el antecedente de síncope inexplicado, la presencia de taquicardia ventricular no sostenida y mutaciones patogénicas en genes de alto riesgo^{1,4}. Con ello, se busca una mejora en la selección de posibles candidatos a terapia con DAI.

El objetivo principal de este trabajo es revisar los principales factores de riesgo de MSC en MCD, analizar la evidencia disponible sobre la estratificación actual y discutir las perspectivas futuras en la prevención primaria con DAI.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó una revisión bibliográfica siguiendo la estrategia PICO, definiendo población como pacientes con miocardiopatía dilatada; exposición como presencia de factores de riesgo asociados; comparación con pacientes sin factores, en caso de que fuera posible, y desenlace de interés como muerte súbita cardíaca.

El principal motor de búsqueda fue la base de datos PubMed, utilizando términos MeSH y de texto libre combinados con booleanos como “and” y “or”. Para el concepto de “miocardiopatía dilatada” se emplearon descriptores como “*Cardiomyopathy, Dilated*” y “*Dilated Cardiomyopathy*”. Para “muerte súbita cardíaca” se incluyeron términos como “*Sudden Cardiac Death*” o “*Cardiac Arrest, Sudden*”. Por último, para “factores de riesgo” se utilizaron “*Risk Factors*” y términos asociados.

Adicionalmente, con el fin de encontrar evidencia más específica para cada factor de riesgo, se realizaron búsquedas individualizadas de cada uno: hallazgos electrocardiográficos (“*Electrocardiography*”, “*Ambulatory*”, “*QRS duration*”, “*non-sustained ventricular tachycardia*”, “*late potentials*”); resonancia magnética cardíaca (“*Late Gadolinium Enhancement*”, “*native T1 mapping*”, “*extracellular volume*”), fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (“*Left Ventricular Ejection Fraction*”, “*systolic dysfunction*”), historia familiar y genética (“*Genetic Testing*”, “*Inherited Cardiomyopathy*”) y variables demográficas (“*Age factors*”, “*Sex factors*”).

Se aplicaron como límites temporales los últimos diez años (2015–2025) y se seleccionaron únicamente artículos en inglés y español. Asimismo, se incluyeron diseños con alto nivel de evidencia, como ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorizados, metaanálisis, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica y estudios de cohortes.

En la búsqueda inicial general se identificaron 14 artículos. Posteriormente, se realizaron búsquedas dirigidas para cada grupo de factores de riesgo y, finalmente, se integraron todas las estrategias de búsqueda identificando un total de 36 artículos relevantes para la revisión, a los que se añadieron estudios adicionales tras ampliar las búsquedas con subencabezados específicos.

Tras la revisión de títulos y resúmenes, se incluyeron aquellos estudios que aportaban información directa sobre factores de riesgo de MSC en MCD, descartando artículos centrados en entidades no relacionadas como miocarditis, cardiopatía isquémica, síndromes arrítmicos hereditarios distintos de la MCD o el uso de dispositivos en contextos no comparables (ej. desfibrilador automático implantable portátil o previo a trasplante).

3. FACTORES DE RIESGO

La MSC continúa siendo una de las complicaciones más temidas en la MCD, tanto por su impacto social y psicológico en la población como por la imprevisibilidad en su aparición. En los últimos años, debido a su alta prevalencia, se han propuesto diferentes modelos de estratificación de riesgo con el fin de identificar a los individuos con mayor probabilidad de presentarla y, de este modo, poder llevar a cabo una adecuada prevención primaria. Las indicaciones actuales determinan correctamente a los individuos de alto riesgo, pero no así a aquellos de moderado o alto riesgo que no cumplen alguno de los criterios vigentes y que también podrían beneficiarse de terapia con DAI.

Por ello, en la actualidad se tiende al uso de modelos multiparamétricos, que no solo se basen en los criterios básicos (FEVI $\leq 35\%$ y clase funcional NYHA II-III con TMO), sino que integran otros nuevos tales como las características clínicas y demográficas del individuo (edad, sexo, comorbilidades, parámetros séricos...), la genética, la fibrosis del miocardio y los datos de inestabilidad eléctrica obtenidos en el electrocardiograma (ECG). Su principal objetivo es que la combinación de varios de estos hallazgos permita identificar de manera más precisa el riesgo estimado de MSC.

3.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Similar a lo ocurrido en otras enfermedades, el contexto clínico de los pacientes con MCD resulta fundamental para la estratificación de riesgo y la posterior prevención primaria. De acuerdo con la literatura actual las características básicas de los individuos como el sexo, la edad, la presencia de comorbilidades y ciertos parámetros séricos tienen valor pronóstico en la MCD por lo que deberían ser incorporados en los nuevos modelos (*Anexo 1*)^{1,4}.

En relación con el sexo, un metaanálisis reciente de 5 cohortes (n = 5709; MCD = 5603) concluyó que el sexo masculino tenía mayor mortalidad total en comparación con las mujeres (HR 1.61; IC 95% [1.36 – 1.90]; p <0.05), mayor mortalidad cardiovascular (HR 1.67; IC 95% [1.25-2.23]; P <0.05) y mayor riesgo de MSC (HR 1.80; IC 95% [1.63-2.61]; p <0.05) (*Figura 1*)⁵. Evidenció, por tanto, que el sexo masculino actúa como factor independiente de MSC, justificando su inclusión en los modelos de riesgo actuales.

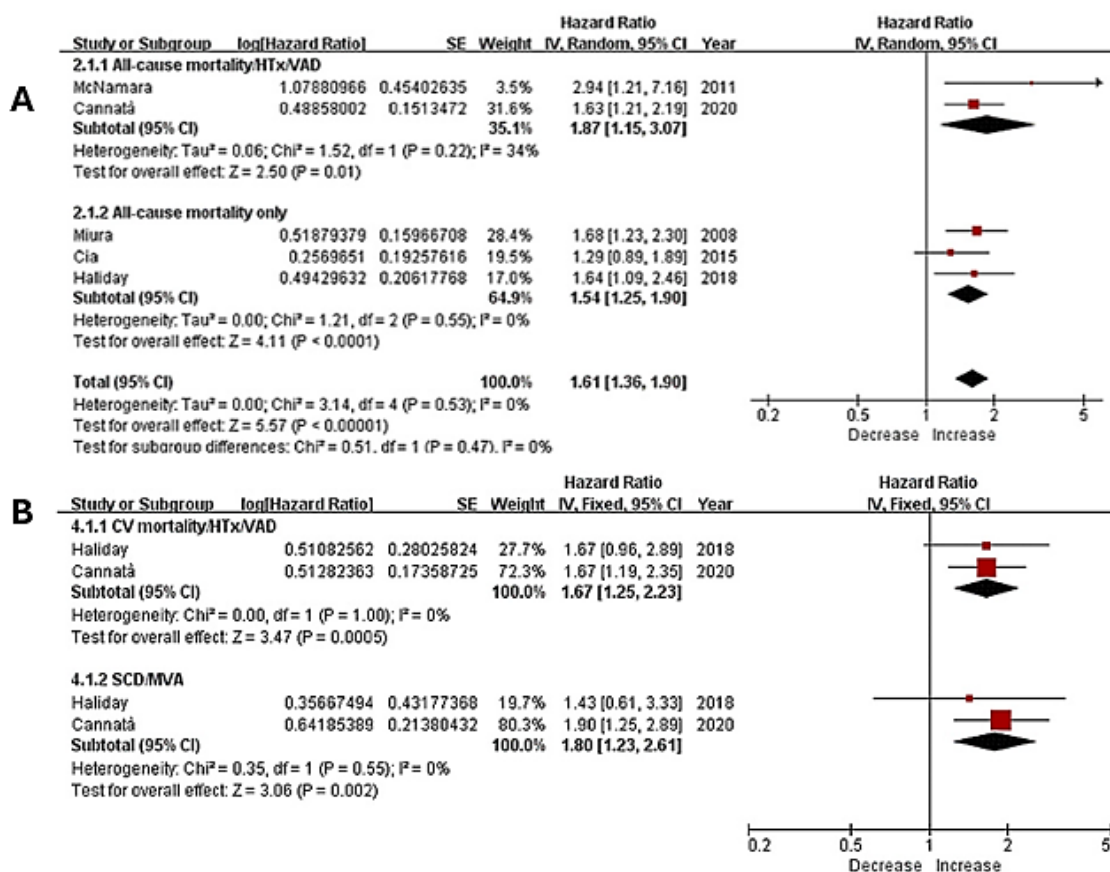


Figura 1. “Sex differences in dilated cardiomyopathy prognosis. A systematic review and meta-analysis”. Asociación entre género y mortalidad por todas las causas (A) y mortalidad cardiovascular (B). HTx: trasplante cardíaco. SCD: muerte súbita cardíaca. MVA: arritmias ventriculares malignas. VAD: dispositivo de asistencia ventricular⁵.

La edad actúa como otro factor modificador de riesgo de MSC con un aumento en su incidencia proporcional a la misma. Hasta los 17 años, la tasa de incidencia en Europa se sitúa en 1.65 por cada 100.000 PY, manteniéndose en valores similares hasta los 65-79 años, donde se alcanza una tasa de incidencia de 1.93 por cada 100.000 PY, obteniendo las tasas más altas en mayores de 80 (2.17 por cada 100.000 PY)³. No obstante, la mediana de presentación en Europa se establece entre los 68-72 años³.

En esta misma línea, un análisis de subgrupos que incluyó los 1116 pacientes del estudio DANISH, demostró que los menores de 70 años presentaban un mayor beneficio con la terapia DAI, llegando a disminuir hasta un 30% las tasas de mortalidad por todas las causas (HR: 0.70; IC 95% [0.51-0.96]; $p = 0.03$)⁶. En contraposición, los mayores de 70 años presentaban una menor atenuación en las tasas de mortalidad debido al riesgo competitivo de las muertes no súbitas, llegando a suponer hasta el doble que en los pacientes más jóvenes⁶. Esta circunstancia explica la relación linealmente decreciente entre la edad y el beneficio con la terapia DAI (HR 1.03; IC 95% [1.003-1.06]; $p = 0.03$)⁶.

Entre las comorbilidades, la diabetes mellitus ejerce un doble efecto en la modificación de riesgo. Por un lado, un subanálisis del ensayo clínico SCD-HeFT, demostró que los pacientes diabéticos presentaban un mayor riesgo de MSC (HR 1.73; IC 95% [1.22-2.47]; p 0.002). Por otro lado, el mismo análisis evidenció que la terapia DAI no reducía el riesgo de MSC en este grupo de pacientes (HR 0.85; IC 95% [0.52-1.40]), sí resultaba eficaz en aquellos sin diabetes (HR 0.26; IC 95% [0.15-0.46]; p interacción 0.002) (*Figura 2*)⁷.

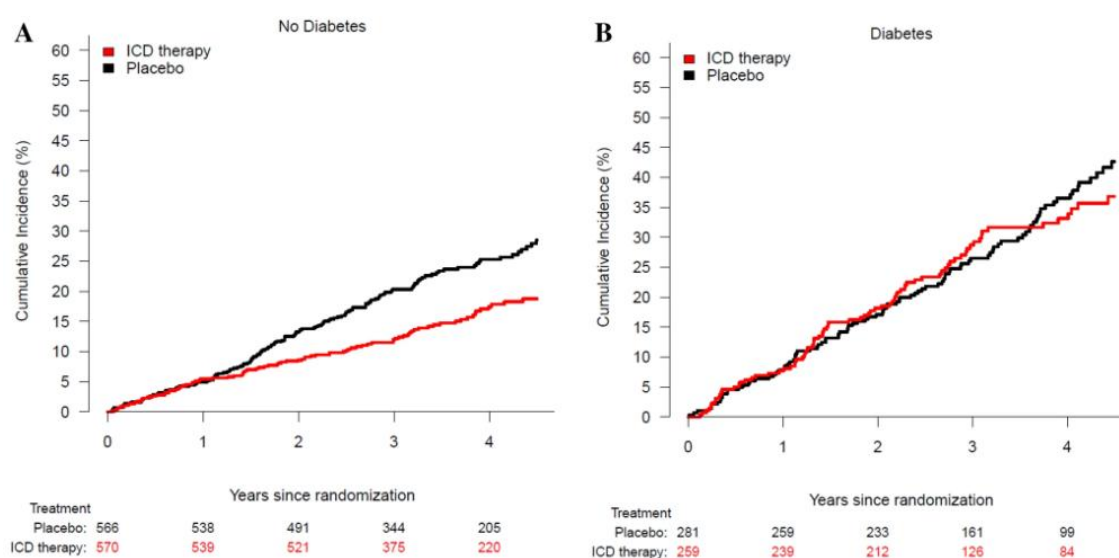


Figura 2. “Efficacy of an implantable cardioverter-defibrillator in patients with diabetes and heart failure and reduced ejection fraction”. Beneficio de la terapia DAI en la reducción de MSC en pacientes con y sin diabetes⁷.

Los marcadores séricos proporcionan información complementaria a los hallazgos clínicos. Su principal ventaja es que son fáciles de obtener y tienen la capacidad de ayudar a estratificar mejor el riesgo de MSC en combinación con otros factores predictores. De todos ellos el NT-proBNP, la troponina cardíaca I de alta sensibilidad (hs-TnI), el cociente colesterol total-HDL (CT:HDL-C) y los marcadores de inflamación (PCR) se han asociado de forma independiente y aditiva con el riesgo de MSC, con OR oscilantes entre 1.3 y 1.5 (*Tabla 2*)⁸.

Tabla 2. Asociaciones de marcadores de riesgo de MSC⁸.

Biomarcador	OR (IC del 95%)
Ln(CT:HDL-C)	1.22 (1.07 – 1.38)
Ln(hs-TnI)	1.50 (1.33 – 1.71)
Ln(NT-proBNP)	1.33 (1.15 – 1.53)
Ln(hs-PCR)	1.23 (1.08 – 1.40)

Asimismo, un análisis de subgrupos del estudio DANISH reveló que niveles de NT-proBNP por debajo de la mediana (1177pg/mL) identificaba a los pacientes que se beneficiaban de terapia con DAI, reduciendo la tasa de MSC (HR 0.37; IC 95% [0.19-0.75]) en comparación con aquellos con niveles superiores a la mediana (HR 0.86; IC 95% [0.49-1.51]; p interacción 0.08), presentando mayor mortalidad por insuficiencia cardíaca progresiva⁹.

Para finalizar, tanto la clase funcional NYHA avanzada como los ingresos por descompensación cardíaca tiene valor pronóstico en la muerte no súbita cardíaca, modificando el posible beneficio de la terapia DAI¹.

3.2. GENÉTICA

La genética se ha convertido en la actualidad en uno de los pilares básicos en la estratificación de riesgo de una amplia variedad de patologías, debido a los avances en el conocimiento del genoma humano y a sus implicaciones en la historia natural de la enfermedad.

La MCD es una enfermedad heterogénea en lo que a genética se refiere. Desempeña un papel fundamental tanto en la estratificación de riesgo como en el desarrollo de su fisiopatología. Se estima que entre el 30 y el 50% de los casos de MCD familiar tienen base genética demostrada, hasta el 20% en las no familiares y entre el 10-15% en las secundarias^{1,4}. Encontrar una mutación patogénica en estos pacientes tiene implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas tanto para el individuo afecto como para el inicio del cribado familiar⁴. Una variante patogénica es aquella cuya asociación con la enfermedad está demostrada, mientras que las variantes de significado incierto (VSI) o bien no se conoce su efecto o bien no hay suficiente evidencia científica sobre él¹.

Con el fin de facilitar el uso de la genética en la práctica clínica habitual, se ha desarrollado un catálogo online y de libre acceso sobre los genes y sus alteraciones conocidas hasta la fecha (OMIM, <https://omim.org/>). La gran mayoría de las mutaciones genéticas en MCD tienen una herencia autosómica dominante (HAD), aunque en estudios recientes se ha demostrado que muchas de ellas carecen de la capacidad patogénica necesaria para desarrollar la enfermedad, requiriendo la influencia de factores epigenéticos para ello⁴.

Se han identificado más de 60 genes implicados en la patogenia de la MCD, siendo las variantes truncadas de la titina (TTNtv) las más frecuentes, seguidas de las LMNA o laminopatías, las sarcoméricas y las desmosómicas (*Tabla 3*)¹.

Las TTNtv se encuentran en hasta el 20% de las MCD⁴. Está asociada con una mayor susceptibilidad a fibrilación auricular (FA) y taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) precoz¹⁰. Asimismo, ha demostrado ser un predictor positivo de remodelado inverso del ventrículo izquierdo (LVRR), concediéndole menor relación aislada con MSC y mayor beneficio de terapia con DAI^{10,11}.

Las mutaciones en los genes LMNA representan uno de los subgrupos de mayor riesgo arrítmico. Se estima que está presente en un 5% de los casos de MCD familiar y esporádica (IC 95% [3-7%])¹². Está asociada a arritmias precoces y potencialmente letales, bloqueos auriculoventriculares y disfunción ventricular severa, lo que se traduce en una elevada incidencia de MSC y enfermedades de conducción^{1,4,10}. Se estima que los portadores de esta mutación tienen un riesgo anual de MSC mayor que el de otros genotipos por lo que se ha desarrollado su propia calculadora de riesgo (<https://lmna-risk-vta.fr/>) con umbrales para la terapia

DAI menores a los de la población general, considerando su uso incluso con FEVI >35%^{1,4,10}.

Las mutaciones del gen FLNC tienen un alto poder arritmogénico. En algunas series de datos se ha demostrado un solapamiento con la cardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho^{4,10}. Está asociada a una fibrosis miocárdica extensa en resonancia magnética cardíaca (RMC) y arritmias ventriculares precoces, aumentando con ello el riesgo de MSC entre sus portadores^{4,10}. En ambos casos, tanto en las mutaciones LMNA como las FLNC se han objetivado menores tasas LVRR, confiriendo peor pronóstico en la MCD¹¹.

Otro marcador genético de alto riesgo es la mutación R14del en PLN (fosfolamban), asociado a arritmias ventriculares refractarias y a MSC en pacientes más jóvenes¹¹. Se estima que está presente en un 2% de los pacientes con MCD (IC 95% [0-5%])¹². Clásicamente se la ha descrito con una evolución más agresiva, con elevada penetrancia familiar y pobre respuesta al tratamiento convencional¹¹.

Las mutaciones RBM20 también predisponen a un fenotipo arritmogénico precoz basado en taquicardias ventriculares malignas en pacientes jóvenes, elevando el riesgo acumulado de MSC¹⁰. Al igual que la mutación PLN, se estima que está presente en un 2% de las MCD (IC 95% [0-2%])¹².

Por último, las mutaciones en DSP también están asociadas a fenotipos arritmogénicos⁴. Están implicadas en arritmias ventriculares frecuentes y MSC con FEVI >45% y realce tardío con gadolinio (LGE) extenso en RMC⁴. Su existencia, junto con otras mutaciones, refuerza la idea de que el riesgo arritmico no depende exclusivamente de la FEVI⁴.

Tabla 3. Mutaciones asociadas a mayor riesgo MSC. Elaboración propia.

Gen	Frecuencia MCD	Riesgo MSC anual	Fenotipo
TTNtv	20% ⁴ .	Menor que el resto; depende de FEVI y fibrosis miocardio ^{10,11}	Predispone FA y TVNS ^{10,11} . Asociado LVRR favorable ^{10,11} .
LMNA	5% familiar y esporádica ¹² .	5-10% ⁴	Arritmias precoces, disfunción ventricular severa, BAV completo ¹⁰ .
FLNC	<5%	5-10% ⁴	Fibrosis miocárdica extensa, AV precoces ¹¹ .
PLN	2% MCD ¹²	3-5% ⁴	AV refractarias. MSC jóvenes. Agresiva ¹¹ .
RBM20	2% MCD ¹²	3-5% ⁴	TV malignas precoces ^{10,11} .
DSP	<2%	3-5% ⁴	AV frecuentes. LGE extenso en RMC ⁴ .

FA: fibrilación auricular. TVNS: taquicardia ventricular no sostenida. LVRR: remodelado inverso ventrículo izquierdo. BAV: bloqueos auriculoventriculares. AV: arritmias ventriculares. TV: taquicardia ventricular. LGE: realce tardío con gadolinio. RMC: resonancia magnética cardíaca.

3.3. INESTABILIDAD ELÉCTRICA

El electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones es la prueba inicial más utilizada para la evaluación de cardiopatías en la práctica clínica a nivel mundial. Entre sus ventajas destacan su bajo coste, su alta capacidad de reproducción y sus altos niveles de sensibilidad y especificidad.

Más del 80% de los pacientes con MCD tienen cambios en el ECG, aunque a diferencia de otras miocardiopatías como la hipertrófica, son inespecíficos¹³. Entre ellos, destacan las extrasístoles ventriculares (EV) y taquicardia ventricular no sostenida (TVNS), la alternancia de la onda T (TWA), la fragmentación y los bajos voltajes del QRS y los bloqueos auriculoventriculares (BAV) (*Anexo 2*)^{4,14}. No obstante, aunque es posible que tengan algún valor predictivo, de forma aislada no tienen la potencia suficiente para seleccionar a individuos que se beneficiarían de terapia DAI como prevención primaria^{4,14}. Por ello, la tendencia actual es interpretar de manera conjunta los hallazgos electrocardiográficos con variables clínicas, de imagen y genéticas¹⁵.

La TVNS está presente en hasta el 60% de los pacientes con MCD, asociando de modo independiente mayor mortalidad total y MSC en varias cohortes¹⁴. De acuerdo con un subanálisis del estudio DANISH que evaluó a 850 pacientes con FEVI <35%, determinó que >30 EV por hora asociaba una mayor mortalidad total (HR 1.38; IC 95% [1-1.90]; $p < 0.05$) y cardiovascular (HR 1.78; IC 95% [1.19-2.66]; $p < 0.05$)¹⁴. El mismo subanálisis determinó que la TVNS presentaba mayor mortalidad total (HR 1.47; IC 95% [1.07-2.03]; $p < 0.05$) y cardiovascular (HR 1.89; IC 95% [1.25-2.87]; $p < 0.05$), aunque no se relacionó con MSC¹⁴. Sin embargo, cuando la FEVI >35% la TVNS se asoció con MSC, taquicardia o fibrilación ventricular (TV/FV) y descarga apropiada de DAI (HR 5.3; IC 95% [1.59-17.85]; $p < 0.05$), lo que sugiere que su valor predictivo es mayor con mejores valores de la FEVI¹⁴.

La TWA es otro de los hallazgos que hay que tener en cuenta. De acuerdo con la evidencia actual tiene un alto VPN, aunque su asociación con eventos arrítmicos es inconsistente¹⁴. Por este motivo, la TWA no puede ser utilizada como marcador único en los modelos de riesgo recientes.

La fragmentación del QRS, definida como la aparición de una R adicional o una muesca en la onda S, se ha asociado a una mayor tasa de AV (RR 1.51; IC 95% [1.25-1.82]; $p < 0.05$) y mortalidad total (RR 1.68; IC 95% [1.24-2.12]; $P < 0.05$)¹⁶. Del mismo modo, al realizar un subanálisis de cardiopatía no isquémica, se relacionó con altas tasas de mortalidad total (RR 2.55; IC 95% [1.68-3.87]; $p < 0.05$)¹⁶. Debido a ello se permite su uso como marcador de riesgo adicional y complementario a otros factores.

En esta misma línea, Holkeri et al creó una puntuación de riesgo para MSC basada en cinco anomalías electrocardiográficas: frecuencia cardíaca >80lpm, PR >220ms, QRS >110ms, hipertrofia ventricular izquierda e inversión de la onda T¹⁵. En el mismo análisis se demostró que el riesgo de MSC aumentaba con cada anomalía adicional, alcanzando valores máximos para ≥3 anomalías (HR 10.23; IC del 95% [5.29-19.80]; p<0.001)(Figura 3)¹⁵.

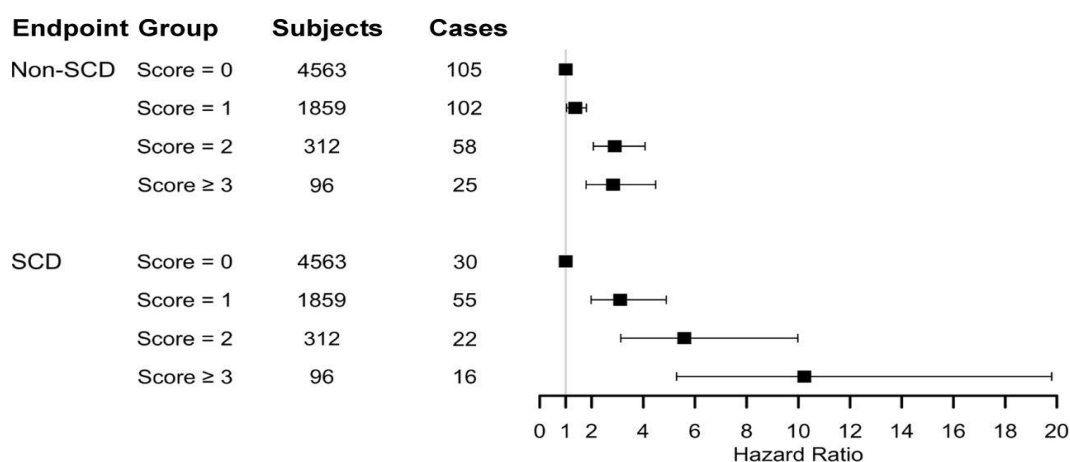


Figura 3. “The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with dilated cardiomyopathy”. Riesgo de MSC y no MSC según la puntuación de riesgo de ECG¹³.

Otro marcador que merece la pena nombrar son los potenciales tardíos (SAECG). Según los estudios clásicos, los SAECG patológicos mostraban un riesgo 3.7 veces mayor de MSC y 2.1 veces de mortalidad total¹⁴. No obstante, debido a su bajo VPP y moderado VPN, no se recomienda su uso aislado para la estratificación¹⁴.

Por último, otro hallazgo que ha demostrado tener implicaciones pronósticas es el bloqueo de rama izquierda (BRI)¹³. Su aparición se relaciona con peores resultados en mortalidad total y MSC, siendo más notable entre los pacientes con FEVI severamente deprimida¹³.

El desafío principal al que se enfrenta el ECG en la MCD reside en identificar qué patrones hacen sospechar una etiología concreta (Figura 4)¹³. La variante LMNA, por ejemplo, tiene un patrón muy sugestivo consistente en bradicardia sinusal o BAV 1º o 2º grado que pueden progresar a BAV completo; arritmias supraventriculares como FA, flutter o taquicardia auricular, y episodios frecuentes de TVNS¹³.

Otras variantes con patrones un poco más específicos son las FLNC, donde en uno de cada cuatro afectados se evidencia voltajes bajos en las derivaciones de miembros junto a EV frecuentes y TVNS, o las mutaciones desmosómicas,

manifestadas como bajos voltajes en derivaciones precordiales y miembros, retraso en la despolarización ventricular y anomalías en la repolarización¹³.

Las variantes TTNtv, en cambio, a pesar de ser las más frecuentes no tienen un trazado electrocardiográfico específico¹³.

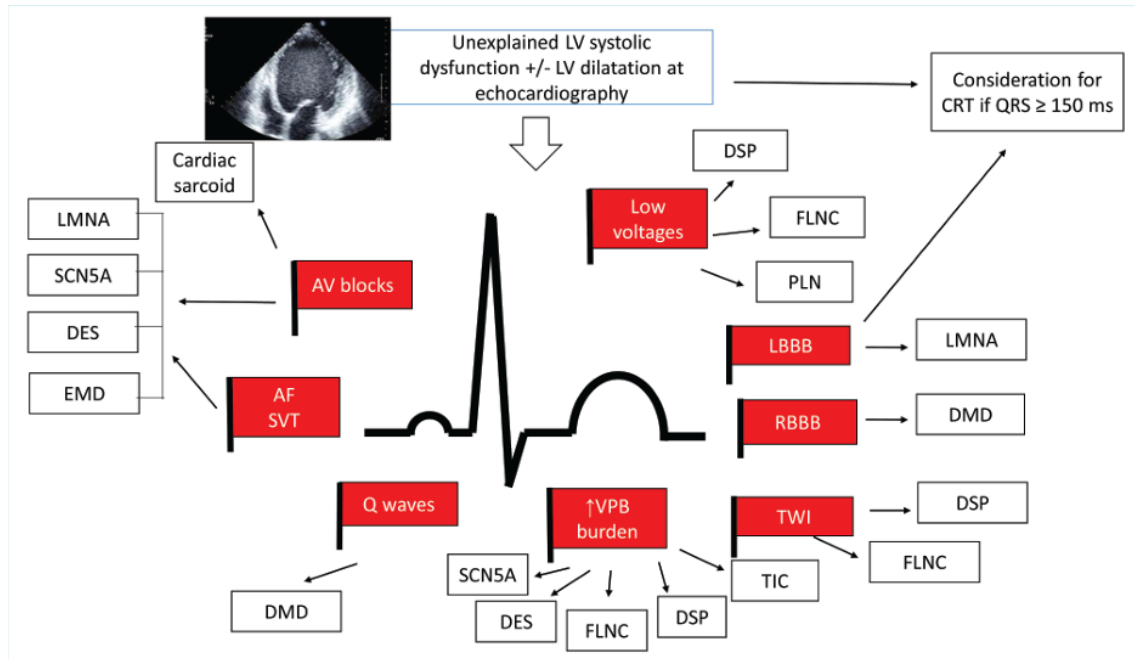


Figura 4. “The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with dilated cardiomyopathy”. Principales alteraciones ECG y su relación con el genotipo de MCD¹³.

En general, los marcadores eléctricos por si solos no tienen la capacidad suficiente para modificar la estratificación de riesgo, pero la combinación con otros hallazgos en los nuevos modelos multiparamétricos puede incrementar su valor pronóstico, permitiendo identificar con mayor precisión a los sujetos de alto riesgo de MSC.

3.4. FIBROSIS DEL MIOCARDIO

El uso de técnicas de imagen para el estudio de las miocardiopatías está ampliamente extendido. Permite descartar la causa isquémica y realizar el diagnóstico diferencial entre las diferentes patologías estructurales^{17,18}. Actualmente, las dos pruebas de imagen que más se utilizan son la ecocardiografía, accesible y reproducible, y la resonancia magnética cardíaca (RMC), con mayor capacidad diagnóstica y pronóstica al poder caracterizar también la fibrosis miocárdica^{17,18}.

La fibrosis miocárdica se puede presentar de dos formas, cada una de ellas evaluable por diferentes técnicas de RMC: la forma focal, detectable mediante el realce tardío de gadolinio (LGE), y la difusa, evaluada por mapeo T1 nativo y el volumen extracelular (VEC)¹⁹. La fibrosis focal representa la sustitución de las células miocárdicas muertas por tejido fibroso macroscópico, principalmente colágeno tipo I y III, lo que tiene como consecuencia la formación de zonas de intensidad heterogénea intercaladas con tejido viable y que son captadas por RMC¹⁹. Este tejido fibrótico actúa como puente para la formación de arritmias ventriculares sostenidas por un mecanismo de reentrada, desencadenando en algunas ocasiones la MSC¹⁹. Su localización, sobre todo en la pared medial septal, asocia mayor riesgo de eventos arrítmicos y MSC¹⁹.

La fibrosis difusa, en cambio, corresponde a la expansión a nivel microscópico del colágeno tipo III en el intersticio celular, pudiendo ser detectada mediante mapeo T1 nativo, cuantificando el tiempo de relajación T1 sin gadolinio, y VEC, expresado como la fracción extracelular calculada mediante T1 nativo y postgadolinio^{20,21}. Este tipo de fibrosis altera la propagación del impulso eléctrico generando retrasos en la conducción y aumentando la susceptibilidad a arritmias ventriculares polimórficas y fibrilación ventricular^{20,21}.

Ambos tipos de fibrosis no son mutuamente excluyentes. Su coexistencia incrementa las alteraciones eléctricas, lo que explica por qué estos pacientes tienen un riesgo especialmente elevado de MSC¹⁹⁻²¹.

Estudios recientes han demostrado la importancia de la extensión y localización de LGE para predecir el riesgo de MSC y arritmias ventriculares. En una cohorte de 874 pacientes con MCD, se demostró que pequeñas cantidades de fibrosis incrementaban proporcionalmente el riesgo de MSC en comparación con aquellos sin LGE¹⁹. En relación con la localización, el grupo MINICOR estableció que de los 650 pacientes con LGE+, la mayoría (23'2%) presentaban un patrón estriado en la pared medial, seguido de un patrón parcheado en la pared medial en el 9% de los casos²². Otros patrones que también se identificaron fueron los subendocárdicos (8'6%) y subepicárdicos (8%)²². Un 7'1% de los casos

presentaban patrones concomitantes, lo que se relacionó con el tiempo de supervivencia libre de eventos²². Recientemente se ha acuñado el término LGE de alto riesgo como los patrones epicárdicos, transmural o los combinados septales con pared libre²³.

En esta misma línea, Halliday et al. demostró que tanto el patrón septal solitario como los patrones concomitantes de septo y pared libre demostraron un aumento en la incidencia de MSC ((HR 3'13, IC 95% [1'68-5'81]; $p < 0'05$), (HR: 5.82; IC 95% [3.30-10.27]; $p < 0.0001$), respectivamente)¹⁹.

La localización de la fibrosis también permite identificar la etiología de la MCD^{19,22}. Así, patrones en la pared septal están en relación con MCD idiopáticas, mientras que aquellos que afectan a la pared libre del ventrículo izquierdo suelen ser secundarios a miocarditis^{19,22}.

Cuantificar la fibrosis por RMC permite establecer umbrales clínicamente relevantes. En 2023 se propuso que un LGE $\geq 7.1\%$ de la masa ventricular izquierda asociaba un aumento del riesgo de MSC en pacientes con FEVI $\geq 35\%$ ²⁰. Asimismo, valores de VEC superiores al 30-32% o mapeo T1 nativo elevado (>1050 ms en 1.5T) se relaciona con un incremento de 2-3 veces el riesgo de eventos arrítmicos incluso en ausencia de LGE²¹.

Con el fin de englobar todos los parámetros de RMC, en 2023 se publicó un estudio que incluyó a 858 pacientes con diagnóstico de MCD no isquémica, dividiéndolos en grupos de riesgo según el resultado del análisis de riesgos competitivos multivariables para LGE, T1 nativo y fracción VEC²⁰. Posteriormente, en función de la tasa anual de MSC, se les clasificó en cuatro grupos de riesgo (Tabla 4)²⁰. Tras el análisis de datos se demostró que la combinación de LGE y T1 nativo (estadístico C = 0'74) para predecir MSC fue significativamente mayor que la combinación de LGE y FEVI (estadístico C = 0'66) ($p < 0'001$)²⁰.

Tabla 4. Grupos de riesgo según mapeo T1 nativo, presencia de LGE y tasa anual de evento²⁰.

	Alto riesgo	Moderado-alto riesgo	Moderado-bajo riesgo	Bajo riesgo
Mapeo T1 nativo	$\geq 4\text{DE}$	$2\text{ DE} \leq / < 4\text{DE}$	$2\text{ DE} \leq / < 4\text{DE}$ $< 2\text{ DE}$	$< 2\text{ DE}$
LGE	+ 0 -	+	- +	+ 0 -
Tasa anual de evento	9.3%	3.9%	2.2.%	0.6%

Finalmente, los metaanálisis y revisiones recientes consolidan la evidencia sobre la importancia de la fibrosis en la estratificación de riesgo y como marcador predictivo de eventos arrítmicos.

3.5. REMODELADO INVERSO VENTRÍCULO IZQUIERDO (LVRR)

El remodelado inverso del ventrículo izquierdo (LVRR) se define como la mejora estructural y funcional del ventrículo izquierdo tras un periodo de tratamiento óptimo, generalmente con un incremento de la FEVI ≥ 10 puntos respecto del valor basal acompañado de una reducción del diámetro o volumen telediastólico en 6-12 meses²⁴.

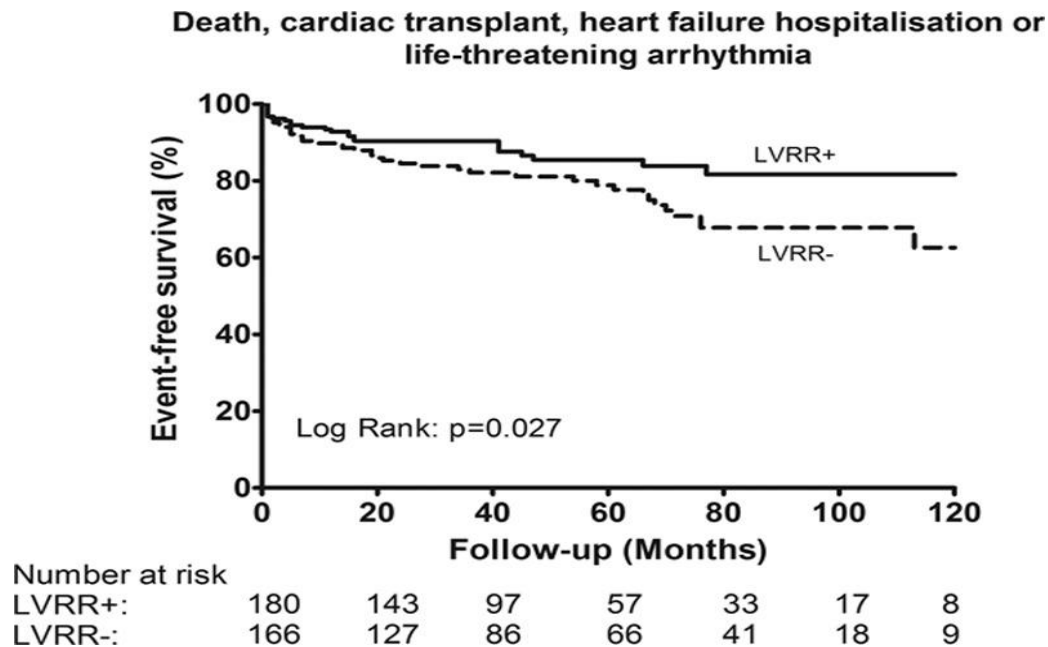


Figura 5. “Determinants of left ventricular remodelling in dilated cardiomyopathy”. Supervivencia libre de eventos entre pacientes con y sin LVRR¹¹.

A diferencia del resto de factores estudiados, la presencia de LVRR está asociada a menores tasas de hospitalización (HR 0.47; IC 95% [0.24-0.91]; $p=0.026$) y muerte cardiovascular (HR 0.18; IC [95% 0.04-0.82]; $p=0.026$) (Figura 5)^{11,25}. Debido a ello, debe considerarse tanto un objetivo terapéutico como un marcador pronóstico²⁵. Su ausencia, en cambio, se relaciona con riesgo residual y requiere de medidas terapéuticas tales como el DAI o la consideración a trasplante.

Se estima que las tasas de LVRR se encuentran en torno al 40-55%, dependiendo de la definición y del tiempo de seguimiento^{24,26}. Como ejemplo, en la cohorte multicéntrica de Verdonschot et al. se informó de una prevalencia de LVRR en el 52% de los pacientes a los 12 meses de seguimiento¹¹. Estos hallazgos justifican la espera de un periodo de optimización antes de la toma de decisiones, variando entre los 3, 6 y 12 meses según el perfil de paciente. En los casos con mutaciones de alto riesgo confirmadas (LMNA, FLNC, PLN) o con hallazgos clínicos

de mal pronóstico (LGE extenso, síncope arrítmico o TV sostenida) se prefiere una estrategia más temprana y un seguimiento más estrecho^{1,4}.

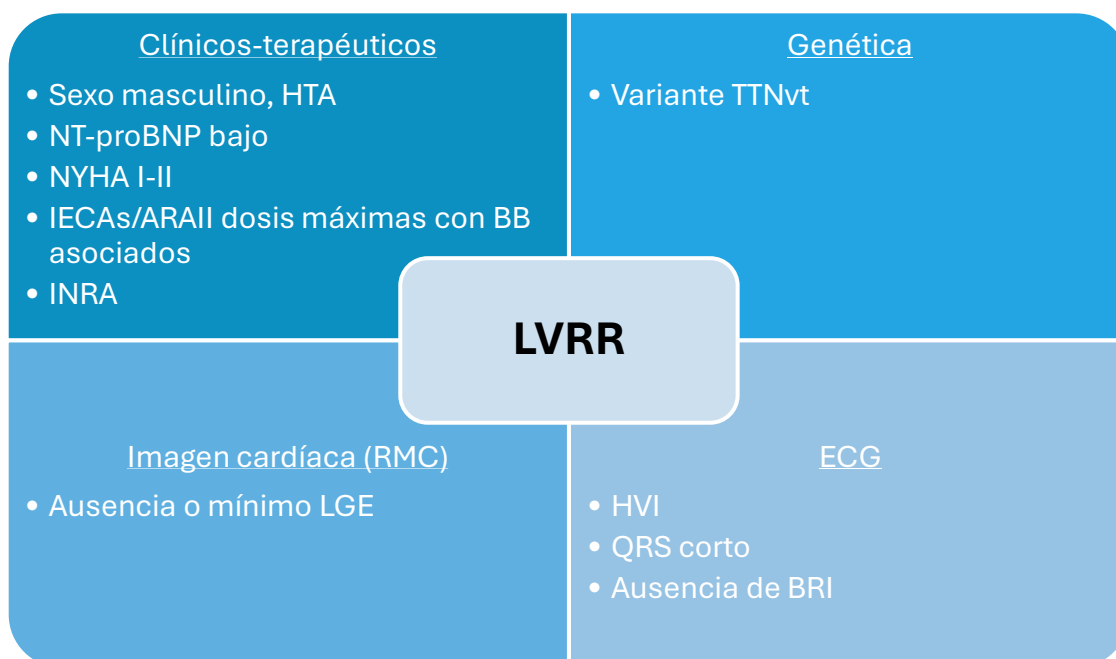


Figura 6. Factores predictores de LVRR (remodelado inverso del ventrículo izquierdo). BRI: bloqueo rama izquierda. HVI: hipertrofia ventrículo izquierdo. IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARAII: antagonista del receptor de la angiotensina II. INRA: inhibidor de la neprilisina. BB: betabloqueantes. Elaboración propia.

Existen diversos factores que predicen la probabilidad de LVRR, pudiendo organizarlos en cuatro grupos (*Figura 6*). Entre los clínicos y terapéuticos destacan los pacientes masculinos, mejor clase funcional (NYHA I-II), cifras de tensión arterial más altas, niveles bajos de NT-proBNP y el uso de IECAs/ARA II a dosis máximas con betabloqueantes asociados o los inhibidores de la neprilisina (INRA), con capacidad de reducir el riesgo de MSC hasta un 50%^{11,24,27}. Entre los hallazgos del ECG, la presencia de HVI junto con intervalos QRS más cortos y la ausencia de BRI también se ha relacionado con un pronóstico favorable para LVRR^{11,24}. En la imagen cardíaca, la ausencia o mínimo LGE también está asociado con mayor probabilidad de recuperación^{11,19}. Por último, a nivel genético, las mutaciones de alto riesgo arrítmico (LMNA, FLNC, PLN) predicen una menor probabilidad de LVRR y un curso más agresivo de la enfermedad¹¹.

En conclusión, el LVRR representa un fenómeno clave en la evolución de la MCD. Su identificación e interpretación, junto con datos clínicos, eléctricos, de imagen y genéticos, es fundamental para una adecuada estratificación del riesgo de muerte súbita y para la individualización de las decisiones terapéuticas.

3.6. MODELOS DE RIESGO

Reconocer los factores de riesgo de MSC en MCD es solo el primer paso para poder llevar a cabo una correcta prevención primaria y, con ello, conseguir disminuir las tasas de mortalidad.

Durante años, los criterios principales para la indicación de terapia DAI en prevención primaria se han basado en la combinación de la FEVI $\leq 35\%$ junto con la clase funcional NYHA II-III. No obstante, se ha demostrado que por sí solas presentan limitaciones significativas: por un lado, muchos pacientes que cumplen criterios nunca llegan a sufrir un evento arrítmico; por otro lado, aquellos con FEVI preservada sí lo hacen. Esto genera tanto un infra como un sobretratamiento en la población²⁸.

Debido a ello, en la última década se han desarrollado diversos modelos multiparamétricos que han propuesto integrar las variables clínicas, eléctricas, de imagen y genéticas, con el fin de mejorar la estratificación de riesgo y, con ello, la selección de candidatos a terapia con DAI (*Tabla 5*).

Entre todos los modelos propuestos, los más prometedores parecen ser los basados en los hallazgos de la resonancia magnética, entre el que destaca el propuesto por Di Marco et al²³. De acuerdo con los datos obtenidos en este estudio, los principales factores independientes fueron LGE (HR 0.7; IC 95% [4.6–20.4]; $p < 0.05$) y la FEVI (HR 0.96; IC 95% [0.93–0.98]; $p < 0.05$)²³. Dividió a la población según la FEVI en tres estratos, creando cuatro categorías de riesgo al combinarlo con los hallazgos de la RMC: bajo riesgo (tasas anuales de 0'2%), moderado bajo (tasa anual de 1'6%), intermedio-alto riesgo (tasas anuales 2'8%) y alto riesgo (tasas anuales de 7'2%)²³. Este modelo discriminó a los pacientes mejor que el criterio clásico FEVI $\leq 35\%$ (Harrell's C: 0.80 vs. 0.69; AUC: 0.82 vs. 0.70; $p < 0.001$), reclasificando el riesgo arrítmico en el 34% de los pacientes²³.

Otro modelo que se basó en LGE evidenció que la presencia de LGE estaba asociado a un incremento de 4-6 veces en el riesgo de MSC, taquicardia ventricular sostenida o terapia adecuada con DAI, demostrando también la relación dosis-respuesta con la extensión de fibrosis del miocardio²⁸.

En 2021, Kayvanpour et al. propuso el modelo DCM-SVA, incluyendo ocho parámetros independientes y de fácil acceso: sexo, antecedentes de taquicardia ventricular no sostenida, síncope y fibrilación auricular, antecedentes familiares de miocardiopatía, duración del QRS, FEVI y presencia de LGE en RMC²⁹. A pesar de que este modelo identificó al mismo número de pacientes que los actuales, discriminó mejor aquellos que no se beneficiarían de terapia DAI (15% menos comparado con los modelos vigentes)²⁹.

Existen otros modelos basados en las alteraciones genéticas de alto riesgo arritmico, como el modelo LMNA-risk VTA (<https://lmna-risk-vta.fr/>), el cual estima la probabilidad de arritmias ventriculares malignos en los próximos 5 años³⁰. Es dependiente del sexo, el tipo de mutación, los BAV, la TVNS y la FEVI³⁰. Presenta una sensibilidad del 83% y una especificidad del 26%, por lo que la toma de decisiones no puede estar basada en un único cálculo, requiriendo reevaluaciones periódicas constantes³⁰. En esta misma línea, recientemente se ha aprobado una calculadora de riesgo centrada en la mutación PLN (https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny/).

En conclusión, la integración de todos los parámetros modificadores de riesgo de MSC, tanto los clásicos (FEVI $\leq 35\%$, NYHA II-III) como los nuevos (LGE en RMC, genética, características clínicas, genotipo y electrocardiográficos) ha demostrado mejorar la detección de los sujetos vulnerables, mejorando la toma de decisiones en prevención primaria.

Tabla 5. Modelos de riesgo de MSC en MCD.

Modelo	Población	Predictores claves	Rendimiento
Di Marco et al., 2017 (LGE)	NICM/MCD (metaanálisis)	Presencia y extensión de LGE	HR 4–6 para MSC/TV sostenida
Di Marco et al., 2021 (algoritmo LGE+FEVI)	Cohorte amplia de MCD	Presencia y ubicación de LGE combinado con estratos de FEVI	Mejor que solo FEVI: C = 0.80 vs 0'69, AUC = 0.82 vs. 0'70. Reclasifica al 34% pacientes
DCM-SVA (Kayvanpour 2021)	Cohortes multicéntricas de MCD	Edad, síncope, TVNS, creatinina, FEVI, LGE	C \approx 0.72; mejora con cuantificación de LGE
LMNA-risk VTA (Wahbi, 2019)	Portadores LMNA	Sexo, tipo de mutación, BAV, TVNS, FEVI	Se = 83%, Es = 26% (corte $\geq 7\%$)

LGE: realce tardío con gadolinio. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Se: sensibilidad. Es: especificidad. TVNS: taquicardia ventricular no sostenida. BAV: bloqueo auriculoventricular. AUC: área bajo la curva. C: estadístico C.

4. DISCUSIÓN

La estratificación de riesgo de MSC en MCD continúa siendo un desafío clínico en la actualidad. Tradicionalmente, la FEVI y la clase funcional NYHA han sido los principales criterios para la indicación de DAI en prevención primaria. Sin embargo, datos recientes han puesto de manifiesto su baja especificidad, dejando sin identificar a pacientes con FEVI moderadamente deprimida o preservada que pueden beneficiarse de terapia preventiva con DAI^{1,4}.

Uno de los avances más consistentes proviene de la RMC. La presencia y extensión de fibrosis, valorada tanto con LGE como por mapeo T1 nativo y VEC, se ha relacionado fuertemente con MSC y arritmias ventriculares sostenidas, independientemente de la FEVI^{1,4,20}. Estudios como Halliday et al. demostraron que el riesgo de MSC aumenta entre cuatro y seis veces en pacientes con presencia LGE¹⁹. Debido a ello, actualmente se aboga por su incorporación en los modelos de riesgo.

El papel de la genética también resulta determinante. Las variantes TTNtv, a pesar de ser las más frecuentes, no se relacionan con un alto riesgo arrítmico, pero sí son factores favorables de remodelado inverso¹². En contraposición, las mutaciones LMNA, FLNC, RBM20 y PLN se vinculan con arritmias ventriculares malignas y riesgo elevado de MSC, incluso con FEVI >35%^{1,4,12}. Debido a ello, se han creado calculadoras de riesgo específicas para estas mutaciones, aunque su aplicación clínica solo está validada para el LMNA-risk VTA³⁰.

Los hallazgos electrocardiográficos carecen de potencia individual para predecir el riesgo de MSC. No obstante, la integración de otros factores de riesgo o la combinación de las alteraciones eléctricas, como la fragmentación del QRS o la TVNS, puede aumentar su capacidad de discriminación¹⁵.

El LVRR, a diferencia del resto de factores de riesgo, ha demostrado que su presencia mejora significativamente el pronóstico y reduce el riesgo de MSC^{24,25}. Este hallazgo resulta fundamental en la toma de decisiones clínicas, ya que permite identificar a los subgrupos de la población en los que la terapia DAI no podría tener tanto beneficio^{24,25}.

Finalmente, los modelos multiparamétricos propuestos recientemente, como los de Kayvanpour²⁹ et al. o Di Marco²³ et al, han evidenciado un rendimiento superior a la de la FEVI aislada gracias a la integración de variantes clínicas, genéticas y de imagen. Sin embargo, la falta de validación externa y la ausencia de consenso sobre los umbrales de riesgo limitan su uso sistemático en la práctica clínica habitual.

En conjunto, la evidencia disponible señala que el futuro de la estratificación de riesgo de MSC en MCD reside en la integración de todos los factores de riesgo en un único modelo multiparamétrico. Con ello se pretende llevar a cabo un manejo individualizado del paciente, evitando tanto el sobre como el infratratamiento.

5. CONCLUSIONES

Finalmente, se llega a las siguientes conclusiones:

- I. Identificar los principales factores de riesgo tiene implicaciones pronósticas en el manejo de estos pacientes. De entre todos ellos, los factores genéticos y la fibrosis del miocardio se postulan como los de mayor potencia significativa.
- II. La integración de otros factores de riesgo a los factores predictores clásicos (FEVI y clase funcional NYHA) ha mejorado la capacidad de detección de pacientes vulnerables y permite un mejor manejo terapéutico en prevención primaria.
- III. Las nuevas líneas de investigación se están centrando en identificar otras mutaciones que podrían estar implicadas también en la génesis de MSC en este fenotipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Vol. 43, European Heart Journal. Oxford University Press; 2022. p. 3997–4126.
2. Wong CX, Brown A, Lau DH, Chugh SS, Albert CM, Kalman JM, et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. Vol. 28, Heart Lung and Circulation. Elsevier Ltd; 2019. p. 6–14.
3. Jean-Philippe E, Lerner I, Valentin E, Folke F, Böttiger B, Gislason G, et al. Incidence of Sudden Cardiac Death in the European Union. J Am Coll Cardiol. 2022 May 10;79(18):1818–27.
4. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2023 Jan 1;44(37):3503–626.
5. Long C, Liu X, Xiong Q, Su Y, Hong K. Sex Differences in Dilated Cardiomyopathy Prognosis A Systematic Review and Meta-analysis. Int Heart J. 2022 Jan 29;63(1):36–42.
6. Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, Signorovitch J, et al. Age and outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in patients with nonischemic systolic heart failure. Circulation. 2017;136(19):1772–80.
7. Rørth R, Dewan P, Kristensen SL, Jhund PS, Petrie MC, Køber L, et al. Efficacy of an implantable cardioverter-defibrillator in patients with diabetes and heart failure and reduced ejection fraction. Clinical Research in Cardiology. 2019 Aug 1;108(8):868–77.
8. Everett BM, Moorthy M V., Tikkanen JT, Cook NR, Albert CM. Markers of Myocardial Stress, Myocardial Injury, and Subclinical Inflammation and the Risk of Sudden Death. Circulation. 2020 Sep 22;142(12):1148–58.
9. Butt JH, Yafasova A, Elming MB, Dixen U, Nielsen JC, Haarbo J, et al. NT-proBNP and ICD in Nonischemic Systolic Heart Failure: Extended Follow-Up of the DANISH Trial. JACC Heart Fail. 2022 Mar 1;10(3):161–71.
10. Hammersley DJ, Halliday BP. Sudden Cardiac Death Prediction in Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy: a Multiparametric and Dynamic Approach. Vol. 22, Current Cardiology Reports. Springer; 2020.

11. Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Wang P, Sanders-van Wijk S, Merken JJ, Adriaansen YA, et al. Clinical Phenotype and Genotype Associations With Improvement in Left Ventricular Function in Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2018 Nov 1;11(11):e005220.
12. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, Lai A, Haas J, Holzer DB, et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clinical Research in Cardiology [Internet]*. 2017 Feb 1;106(2):127–39.
13. Finocchiaro G, Merlo M, Sheikh N, De Angelis G, Papadakis M, Olivotto I, et al. The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with dilated cardiomyopathy. Vol. 22, *European Journal of Heart Failure*. John Wiley and Sons Ltd; 2020. p. 1097–107.
14. Milaras N, Dourvas P, Doundoulakis I, Sotiriou Z, Nevras V, Xintarakou A, et al. Noninvasive electrocardiographic risk factors for sudden cardiac death in dilated cardiomyopathy: is ambulatory electrocardiography still relevant? *Heart Fail Rev [Internet]*. 2023 Jul 1;28(4):865.
15. Holkeri A, Eranti A, Haukilahti MAE, Kerola T, Kenttä T V., Tikkanen JT, et al. Predicting sudden cardiac death in a general population using an electrocardiographic risk score. *Heart*. 2020 Mar 1;106(6):427–33.
16. Engstrom N, Dobson G, Ng K, Letson H. Fragmented QRS is associated with ventricular arrhythmias in heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Noninvasive Electrocardiology [Internet]*. 2021 Jan 1;27(1):e12910.
17. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: A comprehensive review. Vol. 18, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. BioMed Central Ltd.; 2016.
18. Donal E, Delgado V, Bucciarelli-Ducci C, Galli E, Haugaa KH, Charron P, et al. Multimodality imaging in the diagnosis, risk stratification, and management of patients with dilated cardiomyopathies: An expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Oct 1;20(10):1075–93.
19. Halliday BP, Baksi AJ, Gulati A, Ali A, Newsome S, Izgi C, et al. Outcome in Dilated Cardiomyopathy Related to the Extent, Location, and Pattern of Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Aug 1;12(8P2):1645–55.

20. Li Y, Xu Y, Li W, Guo J, Wan K, Wang J, et al. Cardiac MRI to Predict Sudden Cardiac Death Risk in Dilated Cardiomyopathy. *Radiology*. 2023 May 1;307(3).
21. Cadour F, Quemeneur M, Biere L, Donal E, Bentatou Z, Eicher JC, et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance T1 mapping and extracellular volume fraction in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* [Internet]. 2023 Dec 1;25(1):1–11.
22. Alba AC, Gaztañaga J, Foroutan F, Thavendiranathan P, Merlo M, Alonso-Rodriguez D, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement for the Prediction of Cardiovascular Outcomes in Dilated Cardiomyopathy: An International, Multi-Institutional Study of the MINICOR Group. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020 Apr 1;13(4):E010105.
23. Di Marco A, Brown PF, Bradley J, Nucifora G, Claver E, de Frutos F, et al. Improved Risk Stratification for Ventricular Arrhythmias and Sudden Death in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jun 15;77(23):2890–905.
24. Amorim S, Campelo M, Martins E, Moura B, Sousa A, Pinho T, et al. Prevalence, predictors and prognosis of ventricular reverse remodeling in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2016 May 1;35(5):253–60.
25. Merlo M, Caiffa T, Gobbo M, Adamo L, Sinagra G. Reverse remodeling in Dilated Cardiomyopathy: Insights and future perspectives. *Int J Cardiol Heart Vasc* [Internet]. 2018 Mar 1;18:52.
26. Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Wang P, Sanders-van Wijk S, Merken JJ, Adriaansen YA, et al. Clinical Phenotype and Genotype Associations With Improvement in Left Ventricular Function in Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2018 Nov 1; 11(11):e005220.
27. Packer M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? *Eur Heart J*. 2020 May 7;41(18):1757–63.
28. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan T, White JA, 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* [Internet]. 2017 Jan 1;5(1):28–38
29. Kayvanpour E, Sammani A, Sedaghat-Hamedani F, Lehmann DH, Broezel A, Koelemenoglu J, et al. A novel risk model for predicting potentially life-threatening arrhythmias in non-ischemic dilated cardiomyopathy (DCM-SVA risk). *Int J Cardiol* [Internet]. 2021 Sep 15;339:75–82.

30. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, et al. Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies. *Circulation* [Internet]. 2019 Jul 23;140(4):293–302.

ANEXOS

Anexo 1. Tabla de características clínicas asociadas a MSC en MCD.

Factor clínico	Autor, año publicación	Evidencia principal	Implicación	Medida de riesgo (IC 95%)
Sexo masculino ⁵	Long C, 2022	Metaanálisis (n = 5709)	Mayor riesgo MSC	HR 1.80 (1.63-2.61)
Edad ⁶	Elming MB, 2017	Subanálisis estudio DANISH (n = 1116)	Mayor beneficio terapia DAI en <70 años	HR 0.70 (0.51-0.96)
Diabetes mellitus ⁷	Rørth R, 2019	Subanálisis estudio SCD-HeFT (n = 1676; 540 DM)	Mayor riesgo MSC; la terapia DAI no reduce el riesgo en este subgrupo	HR 1.73 (1.22-2.47) HR 0.85 (0.52-1.40)
Cociente CT: HDL-C ⁸	Everett BM, 2020	Estudio casos y control anidado 6 estudios cohortes (565 MSC emparejados 1090 controles)	Desarrollo de aterosclerosis sistémica	OR 1.22 (1.07 – 1.38)
hs-TnI ⁸			Niveles elevados predicen mayor riesgo de MSC	OR 1.50 (1.33 – 1.71)
hs-PCR ⁸			Asociación moderada con riesgo de MSC	OR 1.23 (1.08 – 1.40).
NT-proBNP ^{8,9}	Everett BM, 2020		Se asocia a mayor riesgo de MSC y mortalidad global	OR 1.33 (1.15 – 1.53)
	Butt HJ, 2022		Subanálisis estudio DANISH (n = 116)	<1177pg/mL reducción tasa MSC con terapia DAI

Anexo 2. Marcadores de inestabilidad eléctrica en MCD y su asociación con MSC¹³⁻¹⁶

Hallazgo en ECG	Definición	Asociación principal	Magnitud efecto (IC 95%)	Utilidad
TVNS	≥3 EV consecutivas <30 segundos	Aumento mortalidad total, MSC y TV/FV	HR 5.3 (1.59-17.85) con FEVI >35%	Mayor valor con valores FEVI no severamente deprimida ¹⁴
EV	>30EV por hora	Mayor mortalidad total y mortalidad cardiovascular	Mortalidad total: HR 1.38 (1-1.90) Mortalidad CV: HR 1.78 (1.19-2.66)	En combinación con FEVI/LGE ¹⁴
TWA	Alternancia microvoltios	Alto VPN. Asociación inconsistente		No recomendado como marcador único ¹⁴
QRS fragmentado	≥1 muesca adicional en QRS	Mayor tasa de AV y mortalidad total	AV: RR 1.51 (1.25-1.82). Mortalidad total: RR 1.68 (1.24-2.12)	Valor añadido con LGE y genotipo ¹⁶
SAECG (potenciales tardíos)	Anomalías en promedio de señales	Mayor MSC y AV	Riesgo 3.7 veces mayor de MSC. Riesgo 2.1 veces mayor de mortalidad total ¹⁴ .	Bajo VPP, moderado VPN. Uso complementario

TV: taquicardia ventricular. FV: fibrilación ventricular. MSC: muerte súbita cardíaca. AV: arritmias ventriculares. VPN: valor predictivo negativo. VPP: valor predictivo positivo. EV: extrasístole ventricular. FEVI: fracción de eyección el ventrículo izquierdo. LGE: realce tardío con gadolinio.