

# DISPLASIA ARRITMOGÉNICA DEL VENTRÍCULO DERECHO

Dra. Andrea Martins  
Residente de cardiología H.C.FF.AA

## REVISIÓN DEL TEMA

DAVD/MAVD: displasia/miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho  
VD: ventrículo derecho  
VI: ventrículo izquierdo  
MSC: muerte súbita cardíaca  
ECG: electrocardiograma  
TVS: taquicardia ventricular sostenida  
TVNS: taquicardia ventricular no sostenida  
EEF: estudio electrofisiológico  
MCD: miocardiopatía dilatada

### **SECCIÓN I**

|   |   |
|---|---|
| INTRODUCCIÓN.....   | 2 |
| EPIDEMIOLOGÍA.....  | 3 |
| GENÉTICA.....   | 3 |
| PATOGENIA.....  | 4 |
| ANATOMÍA PATOLÓGICA.....  | 6 |
| PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD, PARTICIPACIÓN VI. HISTORIA<br>NATURAL..... | 7 |

### **SECCIÓN II**

|  |    |
|--|----|
| DIAGNÓSTICO: PRESENTACIÓN CLÍNICA..... | 7  |
| CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.....            | 8  |
| DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....           | 12 |
| ELECTROCARDIOGRAMA.....                | 12 |
| ECOCARDIOGRAMA.....                    | 13 |
| CARDIORRESONANCIA.....                 | 15 |
| ANGIOGRAFÍA.....                       | 17 |
| ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO.....        | 17 |
| MAPAS DE VOLTAJE.....                  | 18 |
| BIOPSIA ENDOMIOCÁRDICA.....            | 19 |

### **SECCIÓN III**

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO..... | 19 |
| TRATAMIENTO.....                | 21 |
| COMENTARIO FINAL.....           | 22 |
| BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA.....   | 23 |

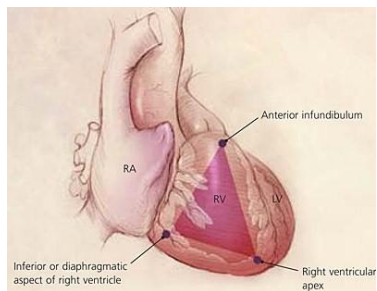
## INTRODUCCIÓN

Se describe que en 1977 un joven médico italiano murió repentinamente mientras practicaba tenis y el estudio de su caso inició la investigación profunda de esta enfermedad en Italia. La primera descripción de la enfermedad la había realizado Dalla Volta en 1961 que recién en 1978 fue denominada displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD) por Frank y Fontaine.

El término displasia se utilizó inicialmente porque se pensaba que era un defecto del desarrollo del miocardio ventricular derecho, pero los estudios y avances realizados no han demostrado la ausencia congénita de miocardio, sino que la atrofia no isquémica del miocardio ventricular derecho genéticamente determinada y manifestada en la adolescencia o en la adultez temprana es la teoría más aceptada. Hoy en día podemos referirnos a ella tanto con su denominación original de Displasia arritmogénica del VD, como con la más moderna de Miocardiopatía Arritmogénica del VD.

Es una miocardiopatía progresiva, exclusiva del miocardio, de etiología desconocida, que afecta de modo primordial miocardio del ventrículo derecho, que es en parte reemplazado por tejido fibroadiposo.

La DAVD ha sido ubicada con mayor propiedad por la Organización Mundial de la Salud/Sociedad y Federación Internacional de Cardiología, entre las miocardiopatías.



Inicialmente las descripciones se centraban en el sustrato arritmico de ciertas zonas del ventrículo derecho (VD), el llamado «triángulo de la displasia», pero actualmente el espectro se ha ampliado para dar paso a manifestaciones difusas en el VD, a la afección única ventricular izquierda y biventricular en fase dilatada, a menudo

indistinguible de la miocardiopatía dilatada (MCD).

Ha sido observada con mayor frecuencia en personas originarias de la región del Veneto (Italia) y en sus descendientes, aunque se han presentado casos en todo el mundo

Si bien existe una clara predisposición genética, con varios genes identificados, su etiología no está definida.

La historia familiar de la enfermedad está presente hasta en el 50% de los pacientes. La herencia es autosómica dominante, con expresión variable y penetrancia incompleta (30%).

Ha sido objeto de un exhaustivo estudio en las últimas dos décadas, fundamentalmente por su característica de precipitar arritmias ventriculares y muerte súbita en individuos jóvenes, y requiere un seguimiento estrecho del paciente para llegar al diagnóstico y diferenciarla del amplio espectro de arritmias ventriculares benignas del ventrículo derecho.

La etiología, los métodos diagnósticos y el tratamiento se encuentran en permanente revisión, lo que sumado a la delgada frontera que la separa de las frecuentes arritmias benignas del ventrículo derecho hace que esta enfermedad despierte en el clínico un interés especial.

Dada la escasa experiencia de cada centro de estudio de la enfermedad se ha iniciado un registro internacional destinado a reunir información, aumentar el número de pacientes que puedan ser analizados y lograr responder así a los interrogantes que la enfermedad plantea. ([www.arvd.org](http://www.arvd.org)).

En este artículo revisamos los conocimientos actuales y el manejo de la displasia arritmogénica del ventrículo derecho.

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia e incidencia de la DAVD en la población general es desconocida, varía ampliamente según las series y la región geográfica. Representaría el 5% de las muertes súbitas en menores de 65 años en España. En el norte de Italia y Francia hay una alta frecuencia de casos detectados, lo que sugiere o bien la participación de factores genéticos y ambientales o bien una mejor precisión diagnóstica debido a una búsqueda sistemática de la enfermedad. Por ejemplo, en Véneto (Italia), la enfermedad puede ser tan prevalente como 1 en 5000, y constituye la principal causa de muerte súbita en deportistas, a diferencia de lo que ocurre en los Estados Unidos de Norteamérica, donde se ubica por detrás de la miocardiopatía hipertrófica.

Se ha observado una mayor prevalencia en los varones y la edad media en el momento del diagnóstico se sitúa en torno a los 30 años, mientras que la presentación en pacientes mayores de 65 años es excepcional.

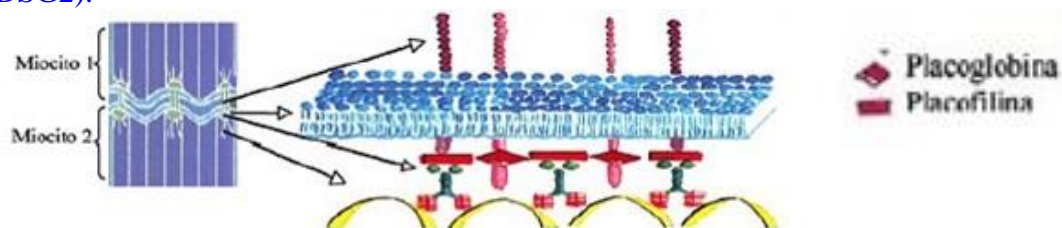
Mediante la base de datos Medline (National Library of Medicine, Bethesda, MD), se localizaron 5 casos de DAVD en ancianos, todos fallecidos y con diagnóstico anatomopatológico.

## GENÉTICA

La agregación familiar se demuestra hasta en el 50% de los casos. La mayoría tiene una herencia autosómica dominante, pero también se ha descrito una forma autosómica recesiva. Se ha localizado la anomalía genética en los cromosomas 1, 2, 3, 6, 10 y 14 para la forma dominante y en cromosoma 17 para la variante recesiva de la enfermedad. Esta última forma observada en la isla de Naxos, Grecia, es característicamente asociada a anomalías de la epidermis tales como queratosis palmoplantar y pelo lanudo ("enfermedad de Naxos") y a mutaciones del gen de la desmoplaquina. En esta condición, los signos de la enfermedad son más graves y la penetración en los familiares es de 90%. La circunscripción de la enfermedad a esta isla puede haber resultado de uniones de consanguinidad.

Rampazzo et al consiguieron estudiar a una familia con cuatro generaciones y 19 miembros afectados. Los autores decidieron analizar inicialmente el cromosoma 14 al encontrarse en él la betamiosina causante de la miocardiopatía hipertrófica. Los análisis genéticos confirmaron dicho cromosoma (14q23-q24) como el portador del gen de la DAVD.

Se vio que en varios de los locis existen genes que codifican proteínas básicas en la unión de la estructura sarcomérica a la pared del miocito. Actualmente existen kits de análisis genéticos para los genes desmoplaquina (DSP), placofilina (PKP2) y desmogleína (DSG2). Otras proteínas que fueron involucradas son la desmocolin-2 (DSC-2), el factor de crecimiento transformante beta-3 (TGF $\beta$ 3) y la desmogleína-2 (DSG2).



En 1997 se comunicó el hallazgo de pacientes afectados de MAVD que presentaban, conjuntamente con la miocardiopatía, catarata polar anterior en el exámen oftalmológico. Se suponía que el gen de la catarata polar anterior era adyacente al de la MAVD en el cromosoma 14. A partir de este hallazgo, la investigación de la presencia de catarata polar anterior por el grupo de Padua encontró, una incidencia considerable en familiares de pacientes afectados. El interés radica en el hallazgo de un elemento diagnóstico que permita, en forma incruenta, sospechar la presencia de MAVD en una etapa temprana de la vida del paciente y prevenir la muerte súbita. Sin embargo es improbable que la catarata polar anterior se presente en todos los individuos con MAVD dado el número de locus en diferentes cromosomas que han sido reconocidos en los últimos tiempos en relación con la enfermedad cardíaca.

En la literatura existen descritas muchas mutaciones genéticas relacionadas a la enfermedad que explican la amplia variabilidad fenotípica de la misma.

|       |                               |              |                     |
|-------|-------------------------------|--------------|---------------------|
| DAVD1 | AD, cromosoma 14, brazo largo | 14q23-q24    | Rampazzo et al 1994 |
| DAVD2 | AD cromosoma 1, brazo largo   | 1q42-q43     | Rampazzo et al 1995 |
| DAVD3 | AD cromosoma 14, brazo largo  | 14q12-q22    | Severini et al 1996 |
| DAVD4 | AD cromosoma 2, brazo largo   | 2q32.1-q32.3 | Rampazzo et al 1997 |
| DAVD5 | AD cromosoma 3, brazo corto   | 3p23         | Ahamad et al 1998   |
| DAVD6 | AD cromosoma 10, brazo corto  | 10p12-p14    | Li D et al 2000     |
| DAVD7 | AD cromosoma 10, brazo largo  | 10q22        | Melberg et al 1999  |
| DAVD8 | AD cromosoma 6, brazo corto   | 6p24         | Rampazzo et al 2002 |
| NAXOS | AR cromosoma 17, brazo largo  | 17q21        | Coonar et al 1998   |

La unión de los esfuerzos para realizar un banco genético será indudablemente lo que marcará la progresión en el conocimiento y la caracterización de la MAVD.

## ***PATOGENIA***

La causa de la DAVD es aún desconocida, sin embargo existen dos teorías que explican la patogenia de la enfermedad.

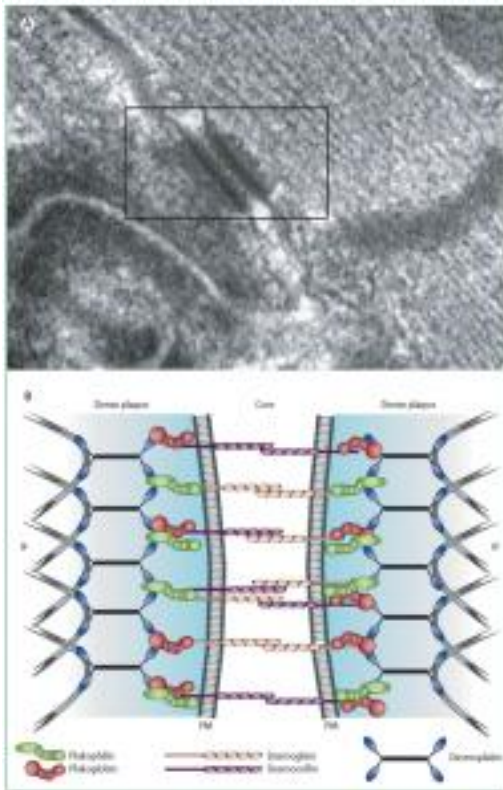
La teoría inflamatoria, tiene su fundamento en la aparición de infiltrados inflamatorios en las necropsias, ya que hasta en el 67% de los casos de DAVD en que se realiza necropsia se observan infiltrados inflamatorios sugestivos de miocarditis.

Se plantea que el defecto miocárdico vendría dado por un proceso continuado de daño y reparación simulando una miocarditis crónica, a raíz de una miocarditis primaria que asienta en un miocardio susceptible. Tanto la miocarditis como la displasia arritmogénica de ventrículo derecho (DAVD) son dos causas conocidas de arritmias ventriculares graves.

Jaime Agüero et al, publicaron en la Revista Española de Cardiología en el año 2007, un caso muy interesante, de una mujer de 38 años diagnosticada de una miocardiopatía arritmógena con afectación exclusiva del VD, confirmada por RNM, que requirió un trasplante cardíaco por falla cardíaca fulminante. Se estudió el explante que mostró focos de miocarditis linfocitaria intersticial con presencia de células gigantes. Luego de 2 meses tras el trasplante se realiza una biopsia endomiocárdica que objetivó una recidiva asintomática del infiltrado linfocitario con presencia de células gigantes que responde al tratamiento inmunosupresor. En esta paciente, un diagnóstico histológico

previo mediante biopsia endomiocárdica habría permitido el ensayo de tratamiento inmunodepresor de modo empírico. Su hallazgo posterior al trasplante señala la alta probabilidad de recidiva.

En la teoría patogenética, existiría una distrofia miocárdica por mutaciones en genes que



codifican proteínas específicas, cuya alteración contribuiría a un estrés mecánico intercelular que finalmente desencadenará un proceso exagerado de apoptosis y sustitución de los miocitos por tejido fibroadiposo. En condiciones de estrés mecánico, el déficit de estas proteínas altera la adhesión e integridad celular. Esto explicaría por qué en los estadios tempranos de la enfermedad se afectan las zonas más delgadas del ventrículo derecho, como sus tractos de entrada y de salida y el ápex y también el mayor número de casos detectados entre deportistas.

La alteración de las proteínas estructurales como desencadenante de la patogenia, es una característica que comparte con la MCD. La placoglobina y la desmoplasmina son proteínas que juegan un papel crítico en el anclaje del citoesqueleto y en la unión intercelular. La placoglobina además, regula la expresión de la proteína antiapoptótica

BCL-2, y por tanto su déficit o disfunción favorece el mecanismo apoptótico.

Otras de las alteraciones estructurales descritas como parte de la patogenia de DAVD es la alteración en el receptor de rianodina (RyR2), el cual forma parte de la regulación de los canales del calcio del retículo sarcoplasmático. El RyR2 alterado aumentaría la concentración citosólica de calcio, y desencadenaría la muerte celular programada al tiempo que tendría lugar un desacoplamiento excitación-contracción que promovería la aparición de arritmias.

En 1995 Rampazzo describe un *locus* asociado a lo que él denomina una variante nueva de DAVD, la MAVD2. Se han descrito mutaciones en este gen también en la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, y la taquicardia ventricular polimórfica familiar. Los casos publicados de familias con DAVD que presentan mutaciones en este gen describe una susceptibilidad mayor a las taquicardias ventriculares inducidas por el ejercicio.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA



Macroscópicamente se observa un ventrículo derecho dilatado con protrusiones de la pared en las zonas infundibular, apical y subtricuspidéa (triángulo de la displasia). Existe adelgazamiento de la pared ventricular pero sin llegar a tomar contacto endocardio con epicardio como ocurre en la anomalía de Uhl. El miocardio del ventrículo derecho es reemplazado por tejido adiposo, respetando en general el septum.

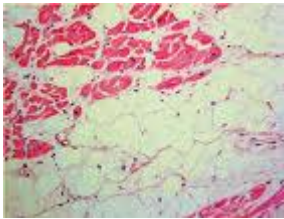
Normalmente, nunca se encuentra

tejido adiposo en la pared del miocardio ventricular izquierdo, excepto alrededor de los nervios y vasos. En cambio, en el VD puede observarse al tejido adiposo como una variante normal.

Esta enfermedad en gran parte pasa por alto en la autopsia de rutina, porque el límite entre tejido graso normal e infiltración patológica no está claro.

En la microscopía se observa el reemplazo de las capas externa y media del miocardio ventricular derecho y, en menor extensión del izquierdo, por tejido adiposo y

fibrosis rodeando o limitando grupos de fibras miocárdicas. Existen zonas de fibras



normales o miofibrillas parcialmente degeneradas que son, aparentemente, las responsables de la conducción lenta y del fenómeno de reentrada. Es de destacar que estas características son observadas en las zonas subepicárdicas por lo cual la biopsia endocárdica puede no ser específica.

Se han descrito dos patrones histológicos de la enfermedad, a saber: el tipo fibrolipomatoso y el lipomatoso.

En la forma lipomatosa pura existe una sustitución casi total de la pared del VD por tejido adiposo, con afectación predominante del ápice y el infundíbulo, en ausencia de la fibrosis e infiltrado inflamatorio, en esta variante el riesgo de muerte súbita sin otra enfermedad cardíaca concomitante es controvertido.

La forma fibroadiposa fue el tipo original de la descripción, que se caracteriza por fibrosis rodeando los cardiomiocitos, VD con adelgazamiento de la pared y dilatación aneurismática en el llamado triángulo de la displasia, e infiltrados inflamatorios. En esta variante, el VI y, más raramente, el tabique ventricular también pueden intervenir.

Las arterias coronarias están respetadas, a pesar de que se observa el engrosamiento de la media que puede ser responsable del dolor torácico atípico que refieren algunos adultos jóvenes.

La fibrosis resultaría de la miocarditis agregada. La presencia de colágeno ha sugerido la existencia de formas aguda, crónica o curada de miocarditis. Fontaine sugiere la existencia de superposición de una infección viral sobre un miocardio con una MAVD determinada genéticamente que lo hace más susceptible. Esta miocarditis, según Fontaine, tiene una importancia especial en la evolución de la enfermedad, ya que en ausencia de miocarditis, el pronóstico de la enfermedad está relacionado sólo con el fenómeno displásico lo cual representa una situación más favorable.

## ***PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD, HISTORIA NATURAL PARTICIPACIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO.***

La evidencia clínica y patológica sugiere que la DAVD es una enfermedad progresiva del músculo cardíaco. A medida que la enfermedad progresa, el VI puede afectarse también llevando a la insuficiencia biventricular posterior.

Corrado et al. examinaron 42 pacientes con un diagnóstico histológico de MAVD en la autopsia o explante de trasplante cardíaco, de acuerdo con un protocolo específico y concluyeron que al menos en este subgrupo que representa un extremo de la enfermedad, la DAVD no puede considerarse como una enfermedad aislada del VD. Se encontró participación macroscópica o histológica del VI en el 76% de los corazones con DAVD. Esta participación fue dependiente de la edad y más frecuente en pacientes con historia clínica larga data. La participación del VI, se asocio con mayor número de eventos arrítmicos, cardiomegalia más severa, infiltrados inflamatorios, e insuficiencia cardíaca.

La historia natural depende tanto de la inestabilidad eléctrica, como de la disfunción ventricular progresiva. Las arritmias ventriculares van desde extrasístoles ventriculares aisladas, taquicardia ventricular no sostenida o sostenida, que puede conducir a la fibrilación ventricular y muerte súbita en cualquier momento durante la enfermedad. Un desequilibrio de la inervación adrenérgica ha sido documentado que puede contribuir a arritmogénesis en DAVD, ya que aumentaría la propensión de taquiarritmias ventriculares por la dispersión de la refractariedad y la generación de posdespolarizaciones tardías, en particular durante el ejercicio y la exposición de catecolaminas.

En la evolución de la enfermedad, el deterioro progresivo de la contractilidad ventricular puede dar lugar a insuficiencia cardíaca derecha o biventricular.

Es así que se reconocen las siguientes fases clínicas: una primera fase oculta o silente que se caracteriza por cambios estructurales del VD sutiles, con o sin arritmias ventriculares, donde la muerte súbita puede ser la primera manifestación de la enfermedad (jóvenes durante deportes competitivos), una segunda etapa donde existe un desorden eléctrico manifiesto con predominio de arritmias sintomáticas, generalmente con morfología de bloqueo completo de rama izquierda, altamente sugestivas de origen ventricular derecho, una tercera etapa que debido a progresión y extensión de la enfermedad muscular en el VD se produce insuficiencia VD con función VI conservada y la fase final de fallo biventricular, debido a la participación del VI. Esta etapa simula una miocardiopatía dilatada, con las mismas complicaciones: insuficiencia cardíaca descompensada, fibrilación auricular y eventos tromboembólicos.

## ***DIAGNÓSTICO: PRESENTACIÓN CLÍNICA***

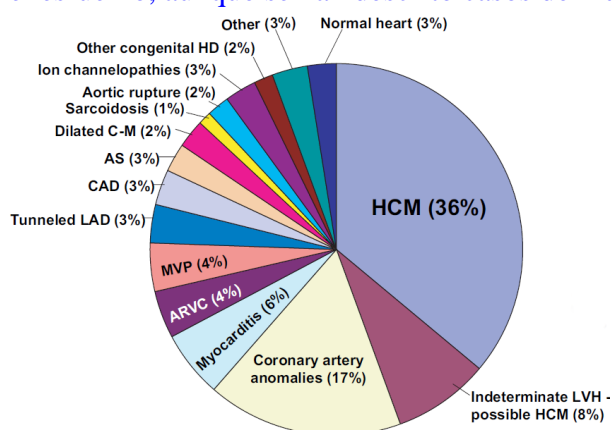
La DAVD suele exteriorizarse en la adolescencia y antes de la cuarta década de la vida. Afecta más a los hombres que a las mujeres y la prevalencia como ya se dijo varía según la región geográfica que se considere. Las manifestaciones clínicas son muy variables. Las arritmias ventriculares, que son tan frecuentes y le dan el nombre a la enfermedad, varían desde la simple extrasistolia ventricular hasta la taquicardia o la fibrilación ventricular.

La presentación clínica más habitual consiste en la presencia de crisis de taquicardia ventricular monomórfica sostenida que pueden provocar síncope o incluso fibrilación

ventricular. Sin embargo, en la mayoría de pacientes son bien toleradas puesto que la función ventricular izquierda se halla preservada.

Los síntomas comunes referidos incluyen palpitaciones inducidas generalmente por el ejercicio, fatiga, mareos, dolor torácico atípico y, en algunos casos, síncope. Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen examen físico normal. El resto puede presentar ondas “a” gigantes en la inspección yugular, soplo de insuficiencia tricuspídea por dilatación severa de VD y aurícula derecha y tercer y cuarto ruido cardíacos derechos. El segundo ruido puede estar ampliamente desdoblado en los casos de eyección prolongada del VD.

Con frecuencia la DAVD es un hallazgo casi fortuito. El paciente puede estar asintomático y debutar con muerte súbita cardíaca. La muerte súbita predomina durante el esfuerzo, aunque se han descrito casos de muerte durante el sueño.



Son varios los casos reportados de deportistas de alta competición que fallecen súbitamente y que luego se confirma el diagnóstico de DAVD. Actualmente se considera a la DAVD como responsable de hasta un 4% de las causas de muerte súbita en deportistas. El índice aumentado de diagnósticos en deportistas se discute si se debe a que las taquicardias son a menudo inducidas por el esfuerzo, lo que lleva a un diagnóstico más habitual

en atletas o si es el mismo ejercicio el que modifica las características del ventrículo derecho facilitando la aparición de anomalías estructurales.

Otra forma de presentación es con elementos de falla cardíaca derecha o biventricular, que suelen observarse sobre todo en adultos y ancianos, o corresponder a la fase final de la evolución de la enfermedad, como ya fue referido.

En conclusión, la MAVD es una enfermedad polimórfica con un amplio espectro de presentación clínica. La presencia de antecedentes familiares de muerte súbita y ECG anormal debe inducir a la sospecha clínica.

## **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

Dada la dificultad provocada por la falta de especificidad en la signosintomatología, el grupo de trabajo en enfermedades miocárdicas y pericárdicas de la Sociedad Europea de Cardiología y el Consejo Científico en Miocardiopatías han propuesto criterios diagnósticos. Es así que el diagnóstico de la DAVD se basa en la presencia de criterios mayores y menores que abarcan factores estructurales, morfológicos, electrocardiográficos, y genéticos.

En 1994 se publicaron los criterios para el diagnóstico de DAVD por McKenna et al.

Sobre la base de esta clasificación, el diagnóstico de DAVD se cumple en la presencia de 2 criterios mayores, o 1 mayor más 2 criterios menores, o 4 criterios menores de grupos diferentes.



CRITERIOS DE LA TASK FORCE (MC KENNA ET AL)

|  | <b>CRITERIOS MAYORES</b>  | <b>CRITERIOS MENORES</b>   |
|--|---|--|
| <b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>                                 | Enfermedad familiar confirmada en la autopsia o la cirugía.   | 1) Antecedentes familiares de muerte súbita prematura (35 años de edad) a causa de presunta DAVD.<br>2) Antecedentes familiares (diagnóstico clínico basado en los criterios presentes).                                 |
| <b>ANOMALIAS DEL ECG</b>                                       | Ondas épsilon o prolongación localizada (< 110 ms) del complejo QRS en derivaciones precordiales derechas (V1-V3).  | 1)Potencial tardío en el ECG de promediación de señal.<br>2)Inversión de las ondas T en derivaciones precordiales derechas (V2-V3) en individuos de edad > 12 años y ausencia de bloqueo de rama derecha del haz de His. |
| <b>ARRITMIAS</b>   | 1) Taquicardia ventricular de tipo BRIHH sostenida o no sostenida documentada en el ECG o en el registro Holter o durante una prueba de esfuerzo.<br>2) Extrasístoles ventriculares frecuentes (1.000/24 h) en el registro Holter.      |  |
| <b>DISFUNCION GENERAL O REGIONAL Y ANOMALÍAS ESTRUCTURALES</b> | 1)Dilatación grave y reducción de la fracción de eyección del VD con afección nula o leve del VI. Aneurismas localizados del VD (áreas acinéticas o discinéticas con abombamiento diastólico).<br>2)Dilatación segmentaria grave del VD | 1)Dilatación general leve del VD o reducción de la fracción de eyección con VI normal.<br>2)Dilatación segmentaria leve del VD. Hipocinesia regional del VD.   |
| <b>CARACTERÍSTICAS TISULARES DE LAS PAREDES</b>                | Sustitución fibroadiposa del miocardio en la biopsia endomiocárdica   |  |

Actualmente los criterios diagnósticos fueron modificados, para aumentar la sensibilidad diagnóstica, donde se introducen nuevas técnicas diagnósticas y parámetros cuantificables, además de incluir la determinación genética. Es así, que Marcus. et al publican en la bibliografía actual los nuevos criterios diagnósticos de DAVD.

## MODIFICACIÓN PROPUESTA DE LOS CRITERIOS DE LA TASK FORCE PARA EL DIAGNÓSTICO DE DAVD

|                                | <b>CRITERIOS MAYORES</b>  | <b>CRITERIOS MENORES</b>   |
|--------------------------------|---|--|
| <b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b> | <p>1) DAVD confirmada en un familiar de primer grado que cumpla los criterios de la Task Force.</p> <p>2) DAVD confirmada anatomopatológicamente en la autopsia o la intervención quirúrgica en un familiar de primer grado</p> <p>3) Identificación de una mutación patógena clasificada como asociada o probablemente asociada a la DAVD en el paciente examinado</p> | <p>1) Antecedentes de DAVD en un familiar de primer grado en el que no es posible o viable determinar si cumple los criterios actuales de la Task Force</p> <p>2) Muerte súbita prematura (&lt; 35 años de edad) debida a presunta DAVD en un familiar de primer grado</p> <p>3) DAVD confirmada anatomopatológicamente o mediante los criterios actuales de la Task Force en un familiar de segundo grado</p>   |
| <b>ANOMALÍAS DEL ECG</b>       | <p>1) Onda epsilon (señales de baja amplitud reproducibles entre el final del complejo QRS y el inicio de la onda T) en las derivaciones precordiales derechas (V1-V3).</p> <p>2) Ondas T invertidas en las derivaciones precordiales derechas (V1, V2 y V3) o más allá en individuos de edad &gt; 14 años (en ausencia de BCRD con QRS <math>\geq 120</math> ms).</p>  | <p>1) Potenciales tardíos mediante ECG de promediación de señal en al menos uno de tres parámetros, en ausencia de una duración del QRS <math>\geq 110</math> ms en el ECG Estándar.</p> <p>2) Duración de QRS filtrado <math>\geq 114</math> ms.</p> <p>3) Duración de QRS terminal &lt; 40 <math>\mu</math>V (duración de señal de baja amplitud) <math>\geq 38</math> ms.</p> <p>4) Raíz de media de voltaje de 40 ms terminales <math>\leq 20</math> Mv.</p> <p>5) Duración de la activación terminal del QRS <math>\geq 55</math> ms medida desde el mínimo de la onda S hasta el final del QRS, incluyendo R', en V1, V2 o V3, en ausencia de BCRD.</p> <p>6) Ondas T invertidas en las derivaciones V1 y V2 en individuos de edad &gt; 14 años (en ausencia de BCRD) o en V4, V5, V6.</p> <p>7) Ondas T invertidas en las derivaciones V1, V2, V3 y V4 en individuos de edad &gt; 14 años en presencia de BRDHH completo.</p> |
| <b>ARRITMIAS</b>               | <p>Taquicardia ventricular no sostenida o sostenida de morfología BCRI, con un eje superior (QRS negativo o indeterminado en las derivaciones II, III, aVF y positivo en aVL).</p>  | <p>1) Taquicardia ventricular no sostenida o sostenida de configuración de tracto de salida del VD, con morfología de BCRI con eje inferior (QRS positivos en las derivaciones II, III, aVF y negativo en aVL) o de eje desconocido.</p> <p>2) Más de 500 extrasístoles ventriculares cada 24 h (Holter).</p>  |

**CARACTERÍSTICAS  
TISULARES DE LAS  
PAREDES**

Sustitución fibroadiposa del miocardio en la biopsia Endomiocárdica.

1) Miocitos residuales < 60% mediante análisis morfométrico (o < 50% si se han estimado), con sustitución fibrosa del miocardio de la pared libre del VD en más de una muestra, con o sin sustitución adiposa del tejido en la biopsia endomiocárdica.  
2) Miocitos residuales del 60 al 75% mediante análisis morfométrico (o del 50 al 65% si se han estimado), con sustitución fibrosa del miocardio de la pared libre del VD en más de una muestra, con o sin sustitución adiposa del tejido en la biopsia endomiocárdica.

**DISFUNCIÓN  
GENERAL O  
REGIONAL Y  
ANOMALÍAS  
ESTRUCTURALES:**

**1) ETT 2D**

1) Acinesia, discinesia o aneurisma regionales del VD y una de las siguientes (en el periodo telediastólico):  
-PLAX TSVD  $\geq 32$  mm (corregido para el tamaño corporal [PLAX/superficie corporal]  $\geq 19$  mm/m<sup>2</sup>)  
-PSAX TSVD  $\geq 36$  mm (corregido para el tamaño corporal [PSAX/superficie corporal]  $\geq 21$  mm/m<sup>2</sup>)  
2) Cambio del área fraccional  $\leq 33\%$

1) Acinesia, discinesia regionales del VD y una de las siguientes (en el periodo telediastólico):  
-PLAX TSVD  $\geq 29$  a  $< 32$  mm (corregido para el tamaño corporal [PLAX/superficie corporal]  $\geq 16$  a  $< 19$  mm/m<sup>2</sup>)  
-PSAX TSVD  $\geq 32$  a  $< 36$  mm (corregido para el tamaño corporal [PSAX/superficie corporal]  $\geq 18$  a  $< 21$  mm/m<sup>2</sup>)  
2) Cambio del área fraccional  $> 33\%$  a  $\leq 40\%$

**2) RM**

Acinesia o discinesia regionales del VD o contracción disincrónica del VD y uno de los siguientes:  
-Cociente de volumen telediastólico del VD respecto a superficie corporal  $\geq 110$  ml/m<sup>2</sup> (varones) o  $\geq 100$  ml/m<sup>2</sup> (mujeres)  
-Fracción de eyección del VD  $\leq 40\%$

Acinesia o discinesia regionales del VD o contracción disincrónica del VD y uno de los siguientes:  
-Cociente de volumen telediastólico respecto a la superficie corporal  $\geq 100$  a  $< 110$  ml/m<sup>2</sup> (varones) o  $\geq 90$  a  $< 100$  ml/m<sup>2</sup> (mujeres)  
-Fracción de eyección del VD  $> 40\%$  a  $\leq 45\%$

**3) ANGIOGRAFÍA  
DEL VD**

Acinesia, discinesia o aneurisma regionales del VD

Acinesia, discinesia o aneurisma regionales del VD

PLAX TSVD: Diametro del TSVD en eje paraesternal largo  
PSAX TSVD: Diametro del TSVD en eje paraesternal corto

La asociación de criterios diagnósticos sugeridos es un paso trascendente en el diagnóstico clínico de la enfermedad y es recomendable usarlos en la práctica. Sin embargo aunque los criterios descritos son específicos, la sensibilidad es escasa y ello conspira contra el diagnóstico en etapas tempranas de la enfermedad. El diagnóstico de la DAVD en sus primeras etapas sigue siendo un desafío clínico. Por este motivo no deben descartarse pacientes que no cumplan con todos los criterios diagnósticos, dado que éstos pueden desarrollarse y aparecer con el tiempo. El fenotipo de DAVD es probablemente más amplio de lo que ha sido reconocido hasta la fecha.

Cambios electrocardiográficos o anomalías estructurales en el VD que se superponen a la normalidad puede representar expresión de la enfermedad, particularmente en el contexto de enfermedad familiar probada.

En última instancia, un diagnóstico genético molecular debe ser el patrón oro contra el cual los criterios de diagnóstico clínico pueden ser reafirmados.

### ***DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL***

Uno de los diagnósticos diferenciables más importante a tomar en cuenta es, la taquicardia ventricular monomórfica idiopática, especialmente la originada en el tracto de salida del ventrículo derecho. Dicha taquicardia afecta frecuentemente a varones jóvenes, puede iniciarse con síncope y aparece también más frecuentemente con el ejercicio. Aunque algunos autores han sugerido la presencia de anomalías en el tracto de salida del ventrículo derecho en estos pacientes, parece claro que la taquicardia ventricular idiopática del tracto de salida del ventrículo derecho no está relacionada con la DAVD, ya que estos pacientes no desarrollan la enfermedad durante un seguimiento largo. Morin y col. estudiaron la utilidad de la inversión de la onda T precordial para distinguir la miocardiopatía arritmogénica concluyendo que en los pacientes con TV de origen del ventrículo derecho, la presencia de ondas T invertidas en el electrocardiograma basal en las derivaciones V (1) a V (3) apoya el diagnóstico de MAVD.

En caso de afectación del ventrículo izquierdo, la displasia puede simular otros tipos de miocardiopatía y el diagnóstico de displasia se basará en la afectación predominante del ventrículo derecho y en la histología.

Las características en el ECG basal pueden ayudar a diferenciar la DAVD con otra de las causas de muerte súbita y síncope en pacientes jóvenes como lo es el síndrome de Brugada, sobre todo en aquellos casos de DAVD en fases tempranas donde la afectación estructural del VD aún no se hizo evidente.

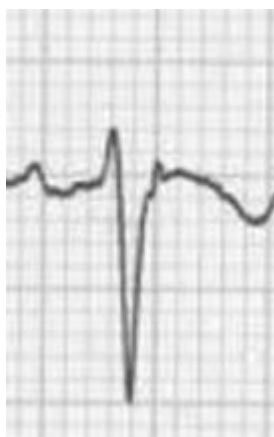
### ***ELECTROCARDIOGRAMA***

El electrocardiograma en ritmo sinusal puede ser poco sensible; sin embargo, cuando la enfermedad es extensa, se presenta típicamente un patrón de bloqueo incompleto de rama derecha con r terminal en V1 y negativización de la onda T en precordiales derechas (V1 a V3).

En un estudio de 74 pacientes con taquicardia ventricular y diagnóstico de DAVD, Coumel y col. hallaron que el electrocardiograma era normal luego del primer episodio de taquicardia ventricular en el 40% de los casos. Sin embargo, al cabo de 5 años de seguimiento sólo el 8% de los pacientes conservó esa característica y el electrocardiograma fue anormal en la totalidad de los casos luego de 6 años. Esto se repite cuando en 2005, Jonathan Piccini publicó el seguimiento electrocardiográfico de 35 pacientes con diagnóstico de DAVD. En el 94% de ellos, la duración del complejo

QRS fue  $\geq 110$  mseg en una o más derivaciones (V1 a V3), el 94% presentó melladura en la rama ascendente de la onda S en las derivaciones precordiales derechas, el 63% mostró onda T invertida de V1 a V3 y sólo el 6%, bloqueo de rama derecha. La onda épsilon pudo identificarse en el 9% de esos pacientes.

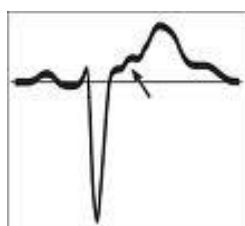
La anomalía electrocardiográfica más común es la onda T negativa en las derivaciones V1 a V3, que se halla en hasta el 50% de los afectados, variable según las distintas series. Este cambio antes considerado como criterio menor, ahora cobra jerarquía como criterio mayor solo si el paciente es mayor a 14 años y se da en ausencia de bloqueo completo de rama derecha. La presencia de complejos QRS  $> 114$  mseg en V1 y V2 es poco sensible pero más específico, al igual que la onda épsilon, presente hasta en el 30% de los casos, y que constituye un criterio mayor para el diagnóstico. Esta onda de poca amplitud se observa al final del QRS y al comienzo del segmento ST y corresponde a la presencia de potenciales eléctricos retrasados de baja amplitud, generados en áreas de tejido sano sobreviviente rodeadas por tejido fibroadiposo y reflejan áreas de conducción lenta que predisponen a arritmias ventriculares de reentrada. Para su mejor definición suele ser necesario obtener el electrocardiograma con doble voltaje y doble velocidad. Al parecer la aparición de ondas Epsilon se da sólo cuando el deterioro del miocardio ventricular derecho es significativo.



Tanto el bloqueo incompleto como completo de rama derecha, la prolongación del QRS en precordiales derechas y las ya mencionadas ondas Epsilon, representan la activación ventricular derecha demorada.

El compromiso más extenso del miocardio, que llega a involucrar al ventrículo izquierdo, puede inferirse cuando los trastornos de la repolarización ventricular se extienden hasta las derivaciones precordiales izquierdas.

La variedad habitual de taquicardia ventricular en la DAVD muestra una imagen de bloqueo de rama izquierda y se presta para el diagnóstico diferencial con algunas taquicardias supraventriculares con complejos QRS anchos, y con la taquicardia ventricular macroreentrante de rama a rama.



DISTINTAS FORMAS DE ONDA EPSILON PUBLICADAS EN LA BIBLIOGRAFÍA.

## **ECOCARDIOGRAMA**

La ecocardiografía bidimensional es de suma utilidad diagnóstica. Es una técnica disponible en la mayoría de centros y es la técnica que debe utilizarse inicialmente en la valoración diagnóstica de DAVD; sin embargo, su sensibilidad es limitada en la detección de anomalías segmentarias de la contractilidad del ventrículo derecho.

Los hallazgos más frecuentes son la dilatación e hipocinesia del ventrículo derecho, en general a nivel regional, con áreas de discinesia que predominan en la región inferobasal.

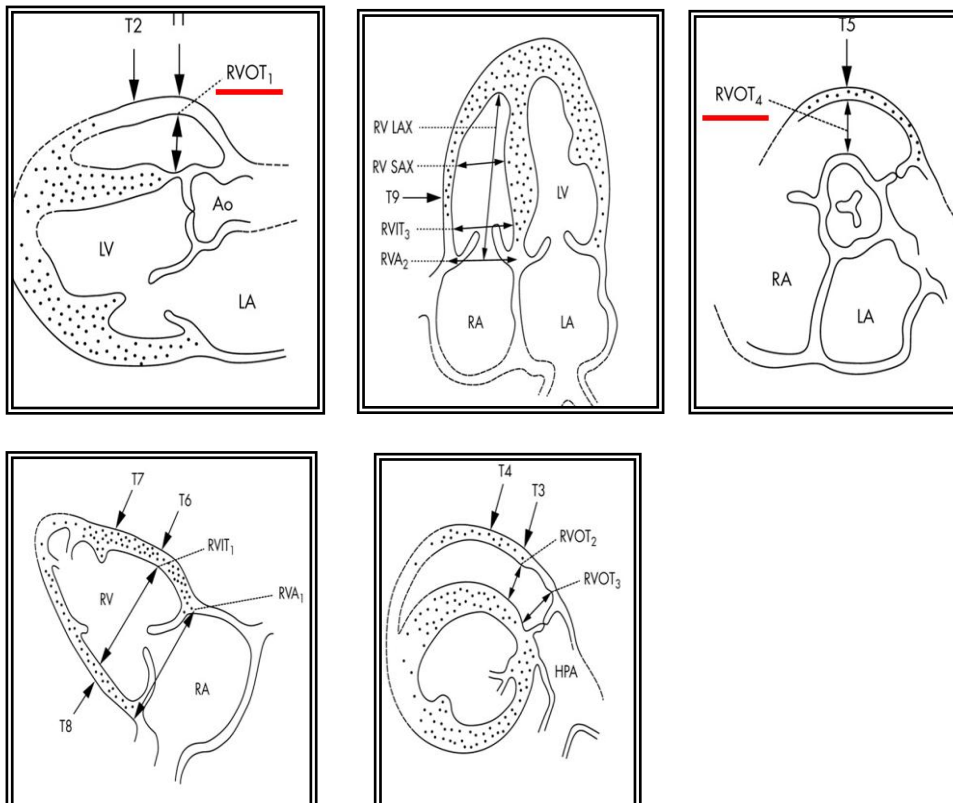
El ecocardiograma debe estar dirigido a la búsqueda de este diagnóstico y se debe analizar cuidadosamente la presencia de dilatación del ventrículo derecho, para eso se deben minimizar los errores en la medición de los diámetros del VD.

| RV level (n)           | Absolute values (cm) |      |         |           | Corrected for BSA (cm <sup>2</sup> ) |      |         |           |
|------------------------|----------------------|------|---------|-----------|--------------------------------------|------|---------|-----------|
|                        | Mean                 | 2 SD | Range   | Coeff (%) | Mean                                 | 2 SD | Range   | Coeff (%) |
| RVIT <sub>1</sub> (40) | 4.5                  | 0.5  | 3.7-5.4 | 10.6      | 2.6                                  | 0.3  | 2.0-3.3 | 11.2      |
| RVIT <sub>2</sub> (29) | 3.0                  | 0.3  | 2.4-3.9 | 12.2      | 1.7                                  | 0.2  | 1.4-2.0 | 10.8      |
| RVIT <sub>3</sub> (38) | 2.4                  | 0.4  | 1.5-3.0 | 16.1      | 1.4                                  | 0.2  | 1.0-1.8 | 16.1      |
| RVIT <sub>4</sub> (29) | 5.1                  | 0.5  | 4.0-7.0 | 11.2      | 2.9                                  | 0.4  | 2.3-3.6 | 12.3      |
| RVOT <sub>1</sub> (41) | 2.2                  | 0.3  | 1.8-3.0 | 13.4      | 1.3                                  | 0.2  | 1.0-1.7 | 12.6      |
| RVOT <sub>2</sub> (41) | 2.3                  | 0.3  | 1.8-2.9 | 13.0      | 1.3                                  | 0.3  | 1.0-2.9 | 22.5      |
| RVOT <sub>3</sub> (41) | 2.0                  | 0.3  | 1.4-2.6 | 15.0      | 1.1                                  | 0.1  | 0.9-1.4 | 12.4      |
| RVOT <sub>4</sub> (41) | 2.7                  | 0.2  | 2.0-3.2 | 10.1      | 1.6                                  | 0.2  | 1.2-2.0 | 12.7      |
| RV <sub>LAX</sub> (40) | 7.6                  | 0.5  | 6.9-8.9 | 5.9       | 4.4                                  | 0.4  | 3.6-5.4 | 9.1       |
| RV <sub>SAX</sub> (40) | 3.0                  | 0.3  | 2.4-3.7 | 10.2      | 1.8                                  | 0.2  | 1.4-2.2 | 12.7      |
| RVA <sub>1</sub> (41)  | 3.4                  | 0.3  | 2.5-4.0 | 9.5       | 2.0                                  | 0.2  | 1.6-2.4 | 10.2      |
| RVA <sub>2</sub> (41)  | 2.4                  | 0.3  | 1.6-3.1 | 14.1      | 1.5                                  | 0.2  | 1.1-1.8 | 14.3      |

Medidas telediastólicas de cavidades ventriculares derechas en los lugares indicados, en 41 sujetos normales. Adaptado de Foale et al.

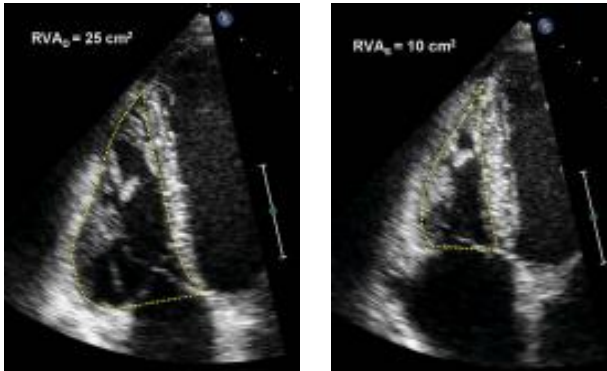
| RV wall         | Absolute values (mm) |      |       |           | Corrected for BSA (mm <sup>2</sup> ) |      |       |           |
|-----------------|----------------------|------|-------|-----------|--------------------------------------|------|-------|-----------|
|                 | Mean                 | 2 SD | Range | Coeff (%) | Mean                                 | 2 SD | Range | Coeff (%) |
| T <sub>1</sub>  | 3                    | 0.7  | 2-5   | 20.7      | 2                                    | 0.4  | 1-3   | 22.4      |
| T <sub>2</sub>  | 3                    | 0.7  | 2-5   | 21.5      | 2                                    | 0.5  | 1-3   | 23.6      |
| T <sub>3</sub>  | 3                    | 0.5  | 3.5   | 15.9      | 2                                    | 0.4  | 1-3   | 20.1      |
| T <sub>4</sub>  | 4                    | 0.7  | 2-5   | 18.6      | 2                                    | 0.4  | 1-3   | 22.0      |
| T <sub>5</sub>  | 3                    | 0.8  | 2-5   | 21.8      | 2                                    | 0.5  | 1-3   | 25.8      |
| T <sub>6</sub>  | 3                    | 0.6  | 2-5   | 17.7      | 2                                    | 0.4  | 1-3   | 21.1      |
| T <sub>7</sub>  | 4                    | 0.7  | 3-5   | 20.2      | 2                                    | 0.5  | 1-3   | 24.1      |
| T <sub>8</sub>  | 4                    | 1.0  | 3-6   | 25.5      | 2                                    | 0.6  | 1-4   | 26.6      |
| T <sub>9</sub>  | 4                    | 0.7  | 3-6   | 16.7      | 2                                    | 0.5  | 1-3   | 21.1      |
| T <sub>10</sub> | 4                    | 1.0  | 3-7   | 24.5      | 2                                    | 0.6  | 1-4   | 27.4      |

Espesor telediastólico de pared ventricular derecha, en 41 sujetos normales, en los niveles indicados. Adaptado de Foale et al.



Los nuevos criterios diagnósticos toman como punto de corte del diámetro del TSVD en eje corto paraesternal una medida mayor o igual a 36 mm, y en el eje largo un TSVD mayor o igual a 36 mm, para catalogarlo como criterio mayor. Dilataciones menores a las referidas anteriormente pero mayores a las catalogadas como normales, se describen como criterios menores. Las alteraciones en los diámetros del TSVD deben acompañarse de trastornos en la motilidad parietal regional del VD.

Otro de los criterios diagnóstico es el cambio de área fraccional del VD, que se obtiene midiendo los volúmenes telediastólicos y telesistólicos del VD, en el eje largo. Cuando esta relación es menor al 33%, se considera un criterio mayor.



### **Cambio del área fraccional del VD (RVFAC):**

En el ejemplo:

$$\text{RVFAC} = \frac{(25\text{cm}^2 - 10\text{cm}^2)}{25\text{cm}^2} \times 100 = 60\%$$

Puede haber un aumento de la refringencia de la banda moderadora, una trabeculación apical prominente y hasta prolapso de la válvula tricúspide.

El eco-Doppler demuestra las propiedades diastólicas alteradas del VD.

En pocos pacientes se observa compromiso del ventrículo izquierdo, con hipocinesia global o segmentaria.

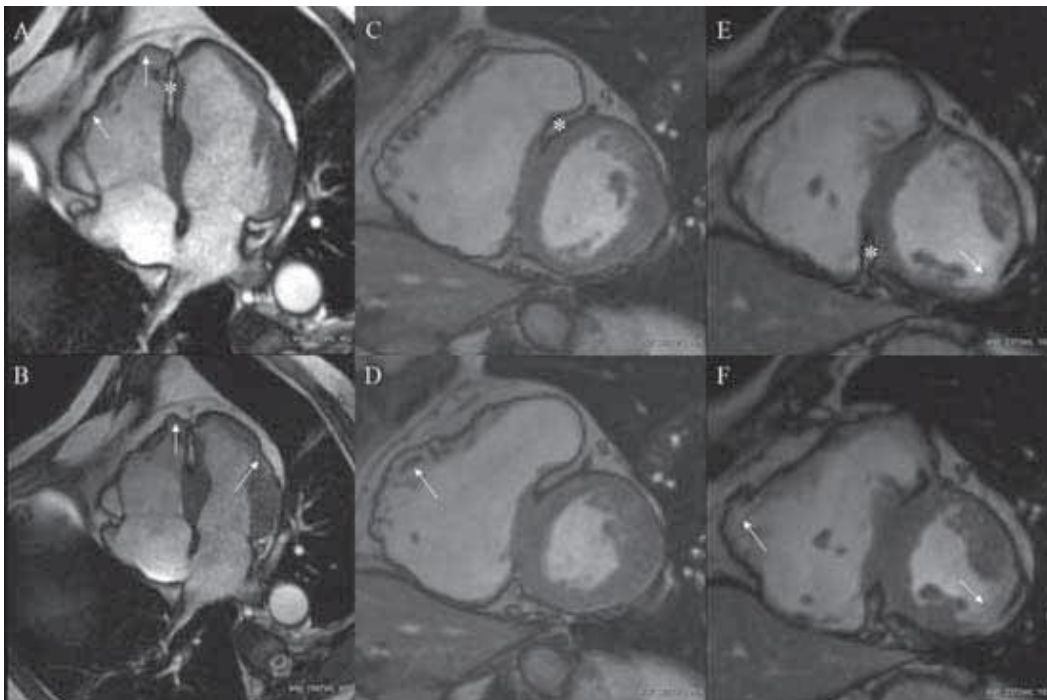
### ***CARDIO RESONANCIA MAGNÉTICA (CRM)***

La CRM analiza las dimensiones y el comportamiento dinámico de las cámaras cardíacas e identifica al tejido adiposo intramiocárdico mejor que cualquier otro examen no invasivo. Posee la habilidad de caracterizar tejidos específicamente, diferenciando grasa (de señal muy brillante) de músculo. Sin embargo, el adelgazamiento de la pared ventricular propio de esta enfermedad lleva a que el diagnóstico de la infiltración grasa sea dificultoso por problemas de resolución y existe mucha variación interobservador. El sitio de señal más intenso sugerente de infiltración grasa está relacionado con el área de origen de la TV, lo que representa una gran ayuda al electrofisiólogo para el mapeo y ablación de la arritmia. El tejido adiposo de la grasa epicárdica puede hallarse en grados variables en individuos sanos, por lo que los hallazgos de la CRM deben interpretarse en el contexto clínico del paciente. Diferenciar una infiltración adiposa patológica en áreas en que normalmente está presente la grasa epicárdica adyacente, como el surco auriculoventricular y la parte anteroapical del VD, puede ser especialmente difícil. Por ejemplo se han descrito zonas aisladas de sustitución grasa en pacientes ancianos, con el uso prolongado de corticoides, en la obesidad, en otras miocardiopatías y en la TV-TSVD idiopática. La sensibilidad y la especificidad de la detección mediante CRM de la grasa intramiocárdica del VD en el diagnóstico de la DAVD son variables y oscila entre el 22 y el 100%.

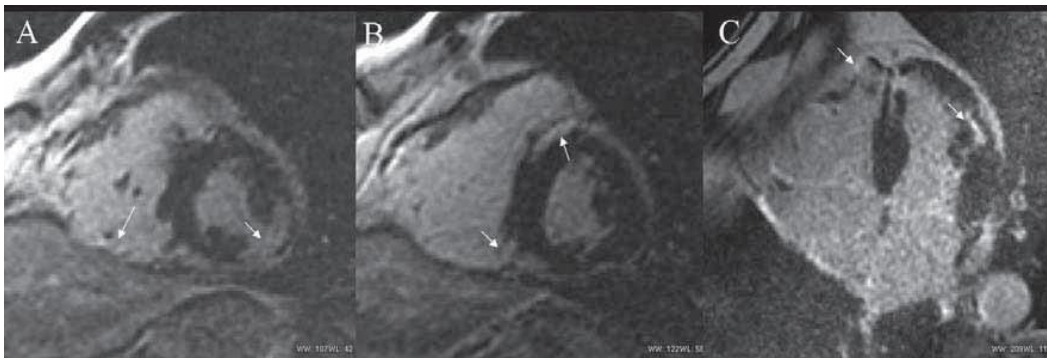
La CRM con contraste tardío de gadolinio puede localizar alteraciones fibroadiposas en el miocardio del VD. La variedad de DAVD fibroadiposa es más frecuente que la DAVD adiposa. Así pues, la CRM con contraste tardío de gadolinio puede tener un

papel gracias a su capacidad de detectar casos iniciales y sutiles de DAVD que de otro modo serían diagnosticados de forma errónea. Se ha señalado que demostrar la presencia de tejido fibroso tiene mayor importancia diagnóstica que la observación de grasa sola. Sin embargo, actualmente la caracterización tisular del VD con gadolinio no aparece entre los criterios diagnósticos.

La CRM permite también localizar zonas de contracción anormal y calcular el volumen del ventrículo derecho mediante cine-RM poniendo de manifiesto un aumento del volumen ventricular. Un volumen telediastólico del VD mayor a 110 ml/m<sup>2</sup> en varones, y mayor 100 ml/m<sup>2</sup> en mujeres, acompañado de alteraciones en la motilidad regional del VD es considerado criterio mayor para el diagnóstico de DAVD.



Arriba, imágenes en diástole, abajo en sístole. Las flechas señalan discinesia de segmentos subvalvulares y la pared libre apical del VD. El asterisco señala un área de tejido hiperdenso, con densidad similar a la grasa epicárdica.



Imágenes post contraste, que evidencia áreas con realce tardío, en la pared diafragmática y libre del VD, tabique interventricular y pared lateral del VI.



## **ANGIOGRAFÍA**

La presencia de zonas o protrusiones parietales aquinéticas o disquinéticas en las regiones infundibular, apical y subtricuspidéa tienen una especificidad diagnóstica mayor del 90%. Estas anomalías van acompañadas de un ventrículo izquierdo normal o poco afectado en la mayoría de pacientes. También se ha descrito un aumento de la trabeculación y la presencia de fisuración en la cara anterior o imagen en «pila de monedas». Puede observarse un aumento del volumen de fin de diástole, persistencia del colorante por más de 20 latidos en la pared inferior del VD en fisuras y aneurismas, y prolapso valvular. La cineangiografía selectiva del ventrículo derecho ha sido tradicionalmente el método de referencia para el diagnóstico de DAVD; sin embargo, la morfología compleja del ventrículo derecho dificulta la interpretación de los resultados. Es recomendable la obtención de la angiografía en la proyección oblicua derecha y oblicua izquierda. La dificultad en la aplicación de mediciones cuantitativas de los volúmenes del ventrículo derecho dada su forma irregular dificulta la valoración objetiva de los resultados de la angiografía.



Angiografía. Proyección oblicua anterior izquierda, con catéter en ápex de ventrículo derecho, mostrando imagen típica “en pila de monedas” en cavidad dilatada.

## **ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO (EEF)**

Este estudio tiene como principal objetivo la inducción de TV o fibrilación ventricular y la evaluación de drogas antiarrítmicas o del desfibrilador implantable. La taquicardia ventricular monomórfica es generalmente inducible y puede ser interrumpida con estimulación, lo que sugiere un origen reentrante.

La inducción de TV permite definir las características morfológicas de la arritmia y precisar su región de origen. Sin embargo, a menudo se inducen diversas morfologías de taquicardia, por lo que aun cuando se pueda tratar la morfología clínica de forma efectiva mediante ablación, la persistencia de inducibilidad de otras morfologías rápidas y mal toleradas hace aconsejable la implantación de un desfibrilador para prevenir muerte súbita.

El EEF también permite detectar potenciales tardíos en forma de pequeñas ondas a continuación del QRS.

En cuanto a la estratificación pronóstica, continúa habiendo debate respecto a si el estudio electrofisiológico puede ser útil o no para predecir la aparición de una TV durante el seguimiento.

## MAPAS DE VOLTAJE

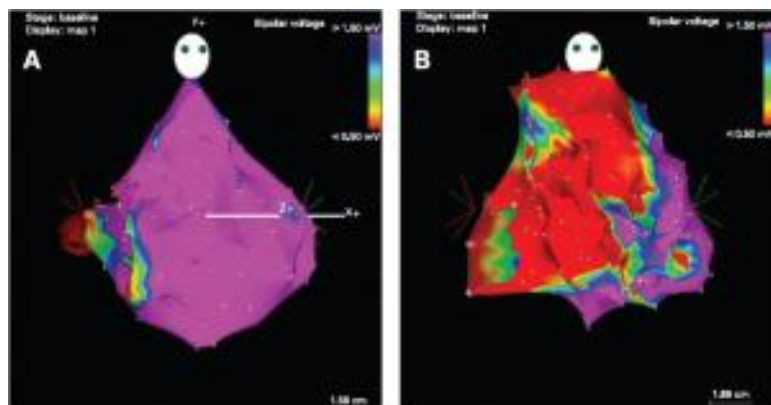
El sistema electroanatómico CARTO (Biosense Webster., Israel) utiliza un catéter de cartografía integrado con un sensor de localización incorporado en su punta para permitir la adquisición automática y simultánea del electrograma de esa posición y sus coordenadas en la localización tridimensional de la cámara cardíaca codificada en color, con información electrofisiológica relevante y en tiempo real. Se aplica una escala de color superpuesta a la reconstrucción tridimensional para observar los voltajes medidos durante el mapeo en el tejido cardíaco. Permite evaluar la condición del tejido, ya que normalmente el tejido cardíaco normal que es capaz de transmitir el impulso eléctrico, registra voltajes intracardíacos arriba de 1.5 mV (bipolar), y aquellas zonas con voltajes intracardíacos menores a 0.5 mV (bipolar) son zonas que no lo conducen.

Esta técnica permitiría identificar la presencia de una cicatriz en el VD en las fases iniciales de la enfermedad. Busca la presencia, la localización y la extensión del sustrato anatomopatológico subyacente en la DAVD, mediante la demostración de regiones del VD de bajo voltaje, o sea de cicatrices electroanatómicas, que corresponden a áreas de depleción miocárdica y están correlacionadas con los signos histopatológicos de atrofia miocárdica y sustitución fibroadiposa en la biopsia endomiocárdica.

En los pacientes con arritmias ventriculares originadas en el VD y con un VD aparentemente normal en las exploraciones de diagnóstico por las imágenes convencionales, la presencia de un área de regiones de bajo voltaje en el TSVD identificó un subgrupo con alto riesgo de recurrencia de la TV y MSC durante el seguimiento clínico. Wijnmaalen et al han demostrado que los pacientes con TV derecha asociada a la presencia de cicatrices, con o sin un diagnóstico de DAVD establecido según los criterios de la Task Force, tenían una tasa de recurrencia de TV superior a la de los pacientes sin cicatrices electroanatómicas en el VD.

En el mapa de voltaje, la escala de colores se refiere a la amplitud de las señales; el vector rojo corresponde al área de menor voltaje y el violeta, a la de mayor voltaje. En general, el color gris identifica zonas de fibrosis y cicatriz sin señales eléctricas.

La realización de un mapa electroanatómico epicárdico está indicada en aquellos pacientes

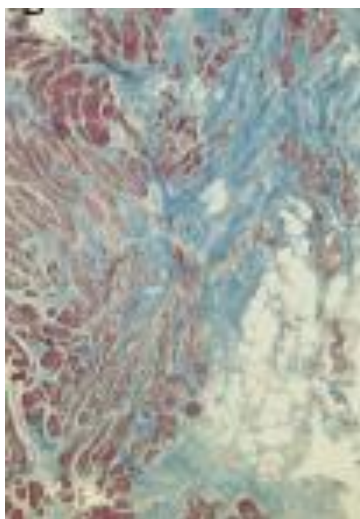


con displasia arritmogénica del VD que tengan episodios de taquicardia ventricular persistente después de haber realizado una ablación endocárdica agresiva, en aquellos en que sólo se haya conseguido suprimir la taquicardia ventricular después de múltiples aplicaciones de radiofrecuencia endocárdica y en aquellos en los que se observe poca afectación endocárdica. En algunos casos para confirmar el diagnóstico de displasia arritmogénica del ventrículo derecho, permitiendo diferenciar la taquicardia del tracto de salida del ventrículo derecho idiopática de formas iniciales de displasia arritmogénica del ventrículo derecho.

## ***BIOPSIA ENDOMIOCÁRDICA***

Como ya se comentó, existen dos patrones histopatológicos: a) infiltración grasa de la pared libre del ventrículo derecho, especialmente en la pared anterior y en el infundíbulo y b) patrón fibroadiposo: alta incidencia de aneurismas del ventrículo derecho y miocarditis focal con parches de infiltrados inflamatorios asociados con necrosis miocárdica.

El examen histológico es el elemento diagnóstico definitivo. Sin embargo, su utilidad es



controvertida debido a la naturaleza segmentaria de la enfermedad que da lugar a resultados falsos negativos. Por otra parte, el compromiso del tabique interventricular es limitado y éste es el lugar habitual para las tomas biopsicas. Las alteraciones histológicas no suelen estar bien desarrolladas en las etapas tempranas de la enfermedad y se tornan inespecíficas en las etapas avanzadas. El adelgazamiento de la pared puede facilitar la perforación del miocardio y el taponamiento cardíaco en el momento de la biopsia.

Técnicas de inmunohistoquímica que identifican niveles de plakoglobina, permiten observar una reducción difusa del nivel de esta proteína no sólo en las áreas con las típicas alteraciones de la DAVD, sino también en áreas supuestamente indemnes como el ventrículo izquierdo y

el septum interventricular. Esto permite incrementar la sensibilidad y especificidad de la biopsia endomiocárdica para el diagnóstico.

Así, aunque la especificidad de la biopsia es alta en el diagnóstico de DAVD, la sensibilidad puede ser baja.

## ***ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO***

La falta de estudios controlados y prospectivos que evalúen marcadores clínicos predictivos de presentación de arritmias malignas genera interrogantes respecto de la prevención misma. No se dispone de estudios en poblaciones numerosas para conocer con exactitud la evolución de la DAVD. Por este motivo se llevan a cabo dos registros, uno en los Estados Unidos de Norteamérica ([www.arvd.org](http://www.arvd.org)) y otro en Europa ([www.arvd.net](http://www.arvd.net)).

La muerte súbita, como se enunció, puede ser la primera manifestación de la enfermedad en individuos jóvenes y atletas. La tasa anual de muerte súbita se estima entre el 1% y el 3%. En un seguimiento a 4,5 años, Berder describe una mortalidad del 4%. En cambio Pinamonti describe una mortalidad del 19% tras un seguimiento promedio de 8,2 años. Como se observa, existen enormes discrepancias entre los distintos autores, por lo cual es imperativo un estudio cooperativo que incluya un número más significativo de casos. La información existente indica que, con mucha frecuencia, las arritmias ventriculares se desencadenan con el esfuerzo en los pacientes afectados. Por lo tanto todo individuo identificado o sospechado de tener la enfermedad está en riesgo de muerte súbita, en especial durante la realización de ejercicio físico, tenga o no síntomas o arritmias ventriculares. Sin embargo existe aún el interrogante de

si se debe instituir tratamiento profiláctico a pacientes asintomáticos en los cuales la enfermedad se detectó durante un chequeo familiar. En estos pacientes es necesario determinar aquellos factores que marcan el pronóstico.

El análisis retrospectivo de distintas series demuestra que el mayor riesgo está indicado por: edad joven, antecedentes familiares de muerte súbita, práctica de deportes competitivos por individuos afectados, síncope y episodios de arritmias ventriculares complejas o TV, compromiso severo de VD con disminución de la fracción de eyección y compromiso ventricular izquierdo.

La conducta ante esos pacientes incluye la evaluación detallada de la historia clínica en busca de antecedentes familiares, además de ECG de reposo, monitoreo Holter de 24 horas, ergometría y ECG de señal promediada. El EEF invasivo con estimulación ventricular programada se reserva para aquellos pacientes que presentaron TV o fibrilación ventricular, pacientes con síncope y evaluación no invasiva negativa y pacientes asintomáticos con historia familiar de muerte súbita a edad temprana, TV no sostenida y función ventricular derecha disminuida.

Hay un Registro Epidemiológico del grupo de Fontaine publicado por Jean-Sébastien Hulot en junio del 2004, en el que se realiza un seguimiento de 130 pacientes diagnosticados de MAVD desde 1977 hasta 2000. Durante este seguimiento 24 pacientes fallecen, de ellos 21 de causa cardíaca: 7 de forma súbita (29%) y 14 de insuficiencia cardíaca (59%). Todos los pacientes que fallecen de causa cardíaca habían tenido previamente una TV con morfología de bloqueo de rama izquierda. No se producen fallecimientos durante este seguimiento en los 28 pacientes que no tuvieron TV.

Los autores hacen 3 subgrupos; grupo 1: los que no habían tenido ningún episodio de TV; grupo 2: los que habían tenido al menos un episodio de TV, pero sin signos de insuficiencia cardíaca; y grupo 3: con los que habían tenido por lo menos un episodio de TV y además clínica de insuficiencia cardíaca derecha o izquierda.

Durante el tiempo de seguimiento los pacientes incluidos en el grupo 1 tuvieron una mortalidad del 0%, los del grupo 2: 11.8%, y los del grupo 3: 64.7%.

En un metanálisis publicado en el 2003 de 132 pacientes con DAVD a los que se les implantó un DAI, y se siguieron por 39 meses promedio, se vio en el registro de los electrogramas del DAI que 32 pacientes (24%) tenían 1 ó más episodios de fibrilación ventricular o flutter ventricular. En cuanto a la utilidad del estudio electrofisiológico para detectar los pacientes con riesgo de Muerte Súbita, en los pacientes en los que la Estimulación Ventricular Programada indujo una TV el 51% no precisaron ninguna terapia con el DAI. En el cuanto a los que no se indujo una TV, el 54% precisaron terapia de su DAI. Por ello, concluyen, la inducibilidad o no de una TV en el estudio electrofisiológico no predice la presencia posterior de una Fibrilación o un Flutter Ventricular. Además la incidencia de descargas no difiere entre los pacientes que tomaron o no tomaron terapia antiarrítmica, ni del diferente antiarrítmico.

Otro factor pronóstico identificado, es la presencia de miocarditis en la biopsia, y más si se acompaña de compromiso biventricular y falla cardíaca congestiva, agregando un 1% anual de incremento de la mortalidad.

## **TRATAMIENTO**

El manejo de pacientes con MAVD es individual y basado en la experiencia de cada centro. El tratamiento se dirige fundamentalmente al control de arritmias ventriculares malignas y prevención de MSC.

En todos los casos deben evitarse los deportes competitivos.

El tratamiento farmacológico es de elección en pacientes con arritmias ventriculares bien toleradas y no amenazadoras de la vida. Si la función ventricular izquierda es normal, las drogas antiarrítmicas de clase I pueden ser usadas con bastante seguridad. Si la función ventricular izquierda está deprimida, la amiodarona es la droga preferida. Otros estudios demuestran que el sotalol es la droga más efectiva en el tratamiento de TV inducible y no inducible en la MAVD, con eficacia de más del 68% y 82%, respectivamente. En cuanto a los betabloqueantes, Marcus et. al, concluyen que en una cohorte de pacientes con DAVD, éstos, no tuvieron efectos nocivos ni protectores contra arritmias ventriculares clínicamente relevantes, para quienes la amiodarona era el fármaco con mayor eficacia. Sin embargo, hasta la fecha no se han realizado estudios prospectivos y aleatorizados sobre la eficacia de los fármacos antiarrítmicos en la DAVD.

El tratamiento no farmacológico se utiliza en pacientes con arritmias ventriculares amenazadoras de la vida, a quienes las drogas antiarrítmicas resultaron inefectivas, o no son aplicables porque no se logró inducir la arritmia ventricular que presentó el paciente espontáneamente durante el EEF o porque están asociadas con efectos colaterales serios. El desfibrilador implantable es la más efectiva terapia para prevenir la muerte súbita. Es de elección para los pacientes rescatados de un paro cardiorrespiratorio o con arritmias ventriculares mal toleradas que no responden al tratamiento farmacológico. Podría considerarse en los pacientes de alto riesgo a modo de prevención primaria (indicación de Clase IIa). A consecuencia de la fibrosis e infiltración grasa del miocardio, está descrito un mayor riesgo de perforación ventricular, umbrales deficientes e inconvenientes por fallas en la detección.

De acuerdo al trabajo publicado por Corrado et al en lo que refiere a la implantación de un DAI como prevención primaria de MSC en pacientes con DAVD, se puede concluir:

1. la cuarta parte de los pacientes con DAVD a los que se implantó un DAI como prevención primaria de muerte súbita tuvieron alguna intervención apropiada del dispositivo.
2. el síncope fue el único predictor independiente de terapias apropiadas y de descargas por FV, con una tasa anual similar a la de los pacientes en que se implanta el DAI como prevención secundaria. El implante de un DAI en estos pacientes parece recomendable.
3. en pacientes asintomáticos el implante de DAI no parece justificado, independientemente de los antecedentes familiares o del resultado del estudio electrofisiológico. El manejo de los pacientes con TV no sostenidas espontáneas debe ser individualizado.
4. la tasa de complicaciones relacionadas con el DAI y de descargas inapropiadas es importante, lo cual debe ser valorado a la hora de decidir el implante de un DAI en pacientes asintomáticos.

En lo referente al tratamiento de arritmias ventriculares con ablación por radiofrecuencia, a pesar de que se han reportado resultados positivos entre el 60% y el 90% de los casos tratados en agudo, la recurrencia de TV posterior se observa en alrededor de la mitad de los casos y estas recurrencias pueden provocar muerte súbita, explicada por la naturaleza progresiva de la enfermedad que posibilita la ocurrencia de nuevos focos arritmogénicos. En ese caso la morfología de la TV recurrente es

usualmente diferente a la que previamente se ablacionó. La ablación se reserva para situaciones de TV incesante, refractaria o cuando existe intolerancia a las drogas o se evidencia recurrencias frecuentes de TV luego del implante de un desfibrilador, al igual que para la TV hemodinámicamente estable y bien tolerada pero que no es suprimida por drogas en el EEF.

Aquellos pacientes que desarrollan síntomas/signos de insuficiencia cardíaca, debe abordarse el tratamiento convencional de la misma, en base a diuréticos, IECA/ARAI, betabloqueantes, evaluando la indicación de anticoagulación de acuerdo al caso clínico, sabiendo que ninguno de estos fármacos ha demostrado aumentar la sobrevida en pacientes con DAVD, y que los estudios referentes a insuficiencia cardíaca no incluyen específicamente esta población de pacientes. En este caso se seguirán las pautas actuales para el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca.

El trasplante cardíaco es la forma última de terapia y está indicado en casos de extrema dilatación ventricular derecha e incontrolable compromiso hemodinámico o cuando hay compromiso extremo de ventrículo izquierdo o compromiso biventricular.

## COMENTARIO FINAL

*La muerte súbita de una persona joven y aparentemente sana es un hecho que produce un gran impacto social y familiar, sobre todo si tiene lugar durante la práctica deportiva.*

*Si bien no existen series nacionales que permitan conocer la prevalencia de la enfermedad en nuestro país, sabemos que en series internacionales y dependiendo del lugar geográfico, la DAVD es reconocida causa de muerte súbita en pacientes deportistas jóvenes. La dificultad en pesquisarla, llevó a la actualización de los criterios diagnósticos y a la implementación de nuevas técnicas, destacando el papel de la CRM en lo estructural, y los mapas electroanatómicos en la identificación del origen de las arritmias ventriculares. El ahondar en el conocimiento de los genes implicados, y las alteraciones moleculares, permiten realizar diagnóstico preclínico y asesoramiento de familiares de pacientes afectados. El implante de un desfibrilador automático (DAI) en pacientes con DAVD y antecedentes de fibrilación ventricular (FV) rescatada o taquicardia ventricular (TV) sostenida (prevención secundaria) está fuera de duda. Sin embargo, su papel en pacientes sin taquiarritmias ventriculares sostenidas previas (prevención primaria) no se conoce bien. Parece ser que la presencia de síncope, es un factor de riesgo fuerte para MSC, en cuyo caso estaría indicado el DAI para la prevención primaria. Es necesario seguir avanzando en el estudio de esta patología, ya que aún existen zonas grises en el diagnóstico y manejo de este tipo de pacientes. La historia natural de la enfermedad es todavía desconocida y su evolución clínica puede ser catastrófica.*

***Los esfuerzos internacionales por aumentar la información disponible a nivel clínico, diagnóstico y genético requieren la cooperación de la mayor parte de los países.***

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Tomé MT, García-Pinilla JM, McKenna WJ. Actualización en miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho: genética, diagnóstico, características clínicas y estratificación de riesgo. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:757-67.
2. Marcus FI, Fontaine G. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy: a review. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995;18:1298–1314.
3. Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy or myocarditis? *Circulation*. 1996;94:983-91.
4. Nagata M, Hiroe M, Ishiyama S, Nishikawa T, Sakomura Y, Kasanuki H, et al. Apoptotic cell death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a comparative study with idiopathic sustained ventricular tachycardia. *Jpn Heart J* 2000;41:733-41.
5. Antonio García-Quintana; José R Ortega-Trujillo; Alfonso Medina Fernández-Aceytuno. Displasia arritmogénica del ventrículo derecho en el anciano. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:87-9.
6. América Pérez, Jorge González Zuelgaray. Muerte súbita en deportistas. Importancia del reconocimiento de las miocardiopatías. *Insuf. card.* v.4 n.3 Ciudad Autónoma de Buenos Aires jul./sep. 2009.
7. Daliento L, Rizzoli G, Thiene G y col: Diagnostic accuracy of right ventriculography in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 741-745.
8. Auffermann W, Wichter T, Breithardt G y col: Arrhythmogenic right ventricular disease: MR imaging vs angiography. *Am J Roentgenol* 1993; 161: 549-555.
9. Klersy C, Raisaro JA, Salerno C y col: Arrhythmogenic right and left ventricular disease: evaluation by computed tomography and nuclear magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 1989; 10 (suppl D): 33-36.
10. Corrado D, Basso C, Leoni L, Tokajuk B, Bauce B, Frigo G, et al. Three-dimensional electroanatomical voltage mapping increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation*. 2005;111:3042-50.
11. Baran A, Nanda N, Falkof ME y col: Two-dimensional echocardiographic detection of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am Heart J* 1982; 103: 1006-1007.
12. Barriales V, Tamargo JA, Aguado MG, Martín M, Rondan J, Posada IS. Electrical storm as initial presentation of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in an elderly woman. *Int J Cardiol*. 2004;94:331-3.
13. Rampazzo A, Nava A, Danieli GA, Buja GF, Daliento L, Fasoli G, Scognamiglio R, Corrado D, Thiene G. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23–q24. *Hum Mol Genet*. 1994;3:959–962.
14. Rampazzo A, Nava A, Erne P, Eberhard M, Vian E, Slomp P, Tiso N, Thiene G, Danieli GA. A new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD2) maps to chromosome 1q42–q43. *Hum Mol Genet*. 1995;4:2151–2154.

15. Severini GA, Krajcinovic M, Pinamonti B, Sinagra G, Fioretti P, Brunazzi MC, Falaschi A, Camerini F, Giacca M, Mestroni L. A new locus for arrhythmogenic right ventricular dysplasia on the long arm of chromosome 14. *Genomics*. 1996;31:193–200.
16. Ahmad F, Li D, Karibe A, Gonzales O, Tapscott T, Hill R, Weilbaecher D, Blackie P, Furey M, Gardner M, Bachinski LL, Roberts R. Localization of a gene responsible for arrhythmogenic right ventricular dysplasia to chromosome 3p23. *Circulation*. 1998;98:2791–2795.
17. Coonar AS, Protonotarius N, Tsatsopoulou A, Needham EWA, Houlston RS, Cliff S, Otter MI, Murday VA, Mattu RK, McKenna WJ. Gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to 17q21. *Circulation*. 1998;97:2049–2058.
18. Ahmad F. The molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia cardiomyopathy. *Clin Invest Med* 2003;26:167-78.
19. Marks AR, Priori S, Memmi M, Kontula K, Laitinen PJ. Involvement of the cardiac ryanodine receptor/calcium release channel in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cell Physiol* 2002;190:1-6.
20. Alcalai R, Metzger S, Rosenheck S, Meiner V, Chajek-Shaul T. A recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder and woolly hair. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:319-27.
21. Chimenti C, Pieroni M, Maseri A, Frustaci A. Histologic findings in patients with clinical and instrumental diagnosis of sporadic arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2305-13.
22. Jaime Agüero et al. Miocarditis de células gigantes y displasia arritmogénica ventricular derecha. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(7):781-5
23. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, Nava A, Silvestri F, Blomstrom-Lundqvist C, Wlodarska EK, Fontaine G, Camerini F. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1512–1520.
24. Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Silvestri F, Bussani R, Camerini F. Long-term evolution of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1995;129:412–415.
25. Peters S, Peters H, Thierfelder L. Risk stratification of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias in right ventricular dysplasia- cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology* 71 (1999):243- 250
26. Marcus FI, Fontaine GH, Frank R, Gallagher JJ, Reiters MJ. Longterm follow-up in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. *Eur Heart J* 1989;10(suppl D):68-73
27. Piccini JP, Nasir K, Bomma C y col. Electrocardiographic findings over time in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005;96:122-126



28. Fontaine G, Fontaliran F, Lascault G, Aouate P, Tonet J, Frank R. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. En: Zipes D, Jalife J, editores. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. Filadelfia: Saunders, 1996; 754-769.
29. Scognamiglio R, Fasoli G, Nava A y col: Relevance of subtle echocardiographic findings in the early diagnosis of the concealed form of right ventricular dysplasia. *Eur Heart J* 1989; 10 (suppl D): 27-28.
30. Fontaine G, Fontaliran F: About the histology of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 1997; 96: 2089.
31. Morin DP, et al. Usefulness of precordial T-wave inversion to distinguish arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from idiopathic ventricular tachycardia arising from the right ventricular outflow tract. *Am J Cardiol*. 2010 Jun 15;105(12):1821-4. Epub 2010 Apr 27.
32. Hamid MS, Norman M, Quraishi A, Firoozi S, Thaman R, Gimeno JR, et al. Prospective evaluation of relatives familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1445-540.
33. Tandri H, Bomma C, Calkins H, Bluemke DA. Magnetic resonance and computed tomography imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Magn Reson Imaging*. 2004;19:848-58.
34. Corrado D, Basso C, Leoni L, Tokajuk B, Turrini P, Bauce B, et al. Three-dimensional electroanatomical voltage mapping and histologic evaluation of myocardial substrate in right ventricular outflow tract tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:731-9.
35. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation*. 2004 Oct 5;110(14):1879-84. Epub 2004 Sep 27.
36. Wichter T, Borggreffe M, Hoverkamp W y col: Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation* 1992; 86: 29-37.
37. Guiraudon GM, Klein GJ, Gulamhusein SS y col: Total disconnection of the right ventricular free wall: surgical treatment of right ventricular tachycardia associated with right ventricular dysplasia. *Circulation* 1983; 67: 463-470.
38. Arritmias y enfermedades del corazón derecho: de las bases genéticas a la clínica Lucio Capulzina, Pedro Brugada, Josep Brugada y Ramon Brugada *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(8):963-83.
39. Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, Basso C, Ward D, Boriani G, Ricci R, Piccini JP, Dalal D, Santini M, Buja G, Illiceto S, Estes III NAM, Wichter T, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 2010;122:1144-1152.

40. Juan Sánchez-Rubio, Francesc Carreras, Sandra Pujadas, Rubén Leta, Eva Guillaumet, Carlos Grande, Xavier Viñolas y Guillem Pons-Lladó . Utilidad clínica de la cardiorresonancia magnética para el diagnóstico de pacientes con sospecha de displasia arritmogénica ventricular derecha. Rev Esp Cardiol. 2005;58(9):1022-8 42