



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina



FACULTAD DE MEDICINA-POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ



TEMA:

IDENTIFICACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA DISPLASIA ARRITMOGÉNICA DEL VENTRÍCULO DERECHO. SERIE DE CASOS.

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA

ALUMNO:

Dr. Luis Adolfo Venegas Carrillo

TUTOR:

Dr. Luis de Jesús Colín Lizalde

11 de Noviembre 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dr. Luis de Jesús Colín Lizalde

Tutor

Departamento de Electrofisiología

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dr. Luis Adolfo Venegas Carrillo

Médico Residente de Cardiología Clínica

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

ÍNDICE

CARÁTULA	1
ÍNDICE	3
INTRODUCCIÓN	4
JUSTIFICACIÓN	5
MARCO TEÓRICO	7
OBJETIVO	17
METODOLOGIA DE INVESTIGACIÓN	18
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFIA	33
ABREVIATURAS	35

I. INTRODUCCIÓN

La displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD), es una enfermedad del músculo cardíaco de origen genético cuyo diagnóstico supone a menudo un reto clínico. Es, además, una de las causas más comunes de muerte súbita (MS) en los adultos jóvenes. La descripción clásica suele referirse al estadio final de la enfermedad, en el que el miocardio, fundamentalmente del ventrículo derecho, ha sido sustituido por tejido fibroadiposo. Por eso, las fases iniciales de la enfermedad, no tan floridas en semiología, suelen pasar inadvertidas. Desafortunadamente, el riesgo de desenlace fatal no es menor.

Se están investigando las bases genéticas de la enfermedad. Las mutaciones causales de enfermedad halladas en genes importantes de las uniones intercelulares (desmoplaquina y placoglobina) proporcionan la base para mejorar el diagnóstico y mejor comprensión de la patogénesis. Los modelos en animales apoyan esta teoría patogénica, la de la muerte celular en respuesta a alteraciones en la integridad de los desmosomas y la progresiva sustitución del miocardio por tejido fibroadiposo, el sustrato ideal para las arritmias ventriculares.

En la actualidad, existen registros internacionales debido a la creciente complejidad y a las numerosas aportaciones acerca de las variaciones fenotípicas de la DAVD, a veces incluso dentro de la misma familia. La presente revisión trata de relacionar los criterios ya establecidos internacionalmente y poner en práctica dichos criterios para nuestros pacientes.

II. JUSTIFICACIÓN

Aunque la cardiopatía isquémica es la causa más frecuente de muerte súbita cardíaca (MSC), existen otras entidades que con relativa frecuencia pueden originarla. Entre éstas se encuentra la displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD) que se ha identificado desde hace años como una causa de MSC sobre todo en pacientes jóvenes. Sin embargo, su incidencia no es bien conocida, como tampoco lo son su historia natural o los marcadores de mal pronóstico en estos pacientes. Probablemente constituye una causa no infrecuente de MSC en personas jóvenes en nuestros países, siendo la afectación de ventrículo izquierdo un marcador de mal pronóstico.

Esta enfermedad, está caracterizada por atrofia y sustitución progresiva del miocardio del ventrículo derecho (VD) o de ambos ventrículos por tejido fibroadiposo. Aunque inicialmente la afectación es de VD, y típicamente regional, tardíamente se produce afectación global del mismo y grados variables de afectación del ventrículo izquierdo (VI). Esta enfermedad tienen una presentación familiar, con una herencia autosómica dominante y penetrancia incompleta. No está claro si un componente genético predispone a una enfermedad degenerativa o tiene un origen infeccioso o incluso una patogenia inmune determinada genéticamente. La apoptosis puede desempeñar un papel significativo. Tampoco está claro si se trata de una entidad única o el punto final común de varios procesos patológicos.

La DAVD, es una miocardiopatía progresiva con un gran polimorfismo y un amplio espectro de manifestaciones clínicas y patológicas que abarca desde pacientes asintomáticos o con palpitaciones aisladas a pacientes con taquicardia ventricular monomórfica sostenida, insuficiencia cardíaca o MSC. El diagnóstico definitivo de la DAVD se basa en la demostración histológica de la sustitución transmural del miocardio del VD por tejido fibroadiposo.

Sin embargo, dada la dificultad de la valoración de la estructura y la función del VD, las potenciales múltiples etiologías de las arritmias de origen en el VD, la afectación segmentaria y las dificultades en la interpretación de las biopsias miocárdicas del VD, su diagnóstico ha sido estandarizado mediante unos criterios definidos por el Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology y el Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology.

Es por ese motivo, el interés de realizar una investigación basada en los criterios antes descritos de los pacientes con DAVD que se encuentran en nuestra institución. Se determinara por medio de la presente las características de el diagnóstico de esta serie de casos.

III. MARCO TEÓRICO

La displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD), fue descrita por primera vez por Dalla Volta et al en 1961, pero fue hasta en 1977 que fue descrita en 6 pacientes con diagnóstico de taquicardia ventricular (TV) y agrandamiento del ventrículo derecho (VD) a quienes se les había practicado una ablación quirúrgica. En 1982, se utilizó por primera vez el término displasia ventricular derecha arritmogénica en una serie de 24 casos de pacientes con un patrón de bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH), TV, anomalías del movimiento de la pared del VD y sustitución del miocardio del VD por tejido adiposo y fibroso; pero fue hasta en 1994 cuando se reconoció como DAVD tras la publicación de los criterios diagnósticos de la Task Force de la Organización Mundial de la Salud/International Society and Federation of Cardiology.

CONCEPTO

Es una enfermedad del músculo cardíaco caracterizada por pérdida de miocitos y su sustitución por tejido fibroso o fibroadiposo, que puede dar lugar a arritmias, muerte súbita cardíaca e insuficiencia cardíaca¹. Esta enfermedad se hereda en forma de rasgo autosómico dominante causado por mutaciones en genes que codifican proteínas desmosómicas y no desmosómicas².

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la DAVD en la población general es difícil de estimar debido a las dificultades que conlleva llegar al diagnóstico. Se han realizado estudios en Europa indicando una prevalencia entre 0.6 a 4.4%³. Es causa de Muerte Súbita (MS) en el 11 a 27% de los casos de

pacientes \leq a 35 años. Se reportan prevalencias de MS en deportistas (22.4%) que en no deportistas (8.2%) en no deportistas en reportes de estudios italianos⁴.

GENÉTICA

Las primeras mutaciones genéticas ligadas a la enfermedad se identificaron en una variante sindrómica de la DAVD, de carácter recesivo, que era denominada enfermedad de Naxos (queratoderma palmoplantar no queratolítico, cabello lanoso y DAVD). Se identificó en estos casos una deleción de dos pares de bases en el gen que codifica la placoglobina, que es un componente importante de las uniones intercelulares; fue así que este descubrimiento conllevó a la identificación de mutaciones causantes de la enfermedad en otros genes que codifican proteínas desmosómicas en las formas autosómicas dominantes más frecuentes¹. En general, las mutaciones causales de enfermedad halladas en genes importantes de las uniones intercelulares son: desmoplaquina (DSP) y la placoglobina (JUP)¹⁰. Su fisiopatología está basada en la teoría que la muerte celular en respuesta a alteraciones en la integridad de los desmosomas y la progresiva sustitución del miocardio por tejido fibroadiposo, es el sustrato ideal para arritmias ventriculares¹⁰. Existe agregación familiar hasta en el 50% de los casos.

Una de las teorías de la causa de la DAVD es la teoría inflamatoria en la que se apoya la aparición de infiltrados inflamatorios en series necróticas, es decir el daño miocárdico viene explicado por un proceso continuado de daño y reparación simulando una miocarditis crónica, por lo que esta última es un diagnóstico diferencial¹⁰. La teoría genética ya previamente fue descrita. Ciertas descripciones asocian a la DAVD con especial producción de TV polimórficas catecolaminérgicas¹⁰.

Es importante reconocer que 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 DAVD.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Se manifiesta fundamentalmente en la adolescencia o en la edad adulta y es más frecuente en hombres. La prevalencia se estima en 1 caso por 1000 a 10000 personas. Se asocia al 20% de MS en adultos jóvenes y es la causa número 1 de muerte en atletas italianos. En Estados Unidos de Norte América representa el 5% de las MS en menores de 65 años y del 3 a 4% en atletas¹⁰.

Las manifestaciones clínicas son variables. Pueden ser desde pacientes asintomáticos, MS, arritmias supraventriculares y ventriculares, insuficiencia cardíaca derecha o biventricular. Se ha descrito la presencia de un desequilibrio en la inervación adrenérgica como posible coadyuvante de arritmias.

Se han descrito 4 fases de la enfermedad¹¹:

Fase temprana	Asintomática, en su debut puede manifestarse con MS
Fase inestable	Arritmias asintomáticas, generalmente con morfología de bloqueo completo de rama izquierda.
Fase de fallo VD	Conservación de VI
Fase final	Dilatación biventricular a menudo indistinguible de la MD.

La afección del VI puede darse en un 76%¹². La afección de dicha cavidad se asoció con acontecimientos arrítmicos, cardiomegalia más severa e insuficiencia cardíaca. Incluso se han descrito casos de miocardiopatía arritmogénica del VI única¹³.

DIAGNOSTICO

Debido a que es una enfermedad de carácter inespecífico de la mayor parte de los signos clínicos y la ausencia de una prueba diagnóstica única hacen que el diagnóstico de la DAVD resulta siempre difícil. Se crearon desde 1994 criterios (International Task Force 1994) estandarizados para dicho diagnóstico basado en la identificación de características estructurales, histológicas, electrocardiográficas, arrítmicas y familiares, que se subdividieron en criterios mayores y menores según la especificidad percibida⁵. Se consideró por experiencia clínica, que aunque los criterios eran muy específicos, tenían poca sensibilidad para la enfermedad sobre todo en etapas tempranas, por lo que se crearon modificaciones a tales diagnóstico (Task Force Criteria modification 2010)⁶. La terminología diagnóstica en base a dichos cambios es la siguiente:

- DIAGNÓSTICO DEFINITIVO: Dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores, o cuatro criterios menores de categorías diagnósticas diferentes.
- DIAGNÓSTICO LIMÍTROFE: Un criterio mayor y un criterio menor, o tres criterios menores de categorías diagnósticas diferentes.
- DIAGNÓSTICO POSIBLE: Un criterio mayor o dos criterios menores de categorías diagnósticas diferentes.

Actualmente, la Resonancia Magnética (RM) es el estudio de imagen preferente para el diagnóstico, aún con sus limitaciones (pared del VD delgada con efecto de volumen parcial, diferenciar entre la grasa pericárdica y la infiltración grasa del VD, y la variabilidad interobservador e intraobservador sobre las variaciones normales de la morfología del VD). La RM da la caracterización tisular, caracteriza la fibrosis (diagnostica formas iniciales), caracteriza la infiltración grasa y detecta anomalías estructurales. Uno de los principales cambios que se plantean en los nuevos criterios diagnósticos es que reconoce la afección del Ventrículo Izquierdo (VI) como parte del espectro clínico de la enfermedad. Se ha demostrado, que la afección del VI es

frecuente con la progresión de la enfermedad y puede ser un indicador pronóstico⁷. Así mismo se han descrito formas con afección predominante del VI, siendo en esos casos la terminología es muy confusa y algo arbitraria. Se debe de especificar que, si bien la RM cardíaca puede usarse para evaluar la fibrosis y la infiltración adiposa, su utilidad en la pared delgada del VD continúa siendo objeto de controversia, y la caracterización del tejido no forma parte de los criterios diagnósticos.

Así mismo, la captación tardía de contraste con gadolinio y, de manera menos uniforme, una infiltración adiposa del miocardio, en especial en el VI, pueden ser útiles para identificar a los individuos afectados¹.

En el ecocardiograma, en general se describen hallazgos en pacientes con DAVD de tipo dilatación y la hipocinesia de VD, aneurismas telediastólicos y discinesia inferobasal. Otros hallazgos son aumento de la ecogenicidad de la banda moderadora, trabéculas prominentes en el ápex y prolapso de la válvula tricúspide.

El patrón de referencia para el diagnóstico de la DAVD (en 1994) era la demostración de una sustitución fibroadiposa transmural del miocardio ventricular derecho en el tejido obtenido por biopsia o autopsia. Sus limitaciones son que en ocasiones no se proporciona una muestra transmural adecuada (evolución de la enfermedad desde el epicardio al endocardio) o que se toman con mayor frecuencia del septum interventricular que en la mayor parte de casos no se ve afectado en esta enfermedad. El área que nos proporciona mayor información es la región anteroapical y del tracto de salida del ventrículo derecho; por dichos motivos se han determinado criterios histopatológicos concretos¹.

El ECG es clave en el diagnóstico de la DAVD y las anomalías en él se han resaltado en los nuevos criterios modificados. Uno de los elementos electrocardiográficos claves es la presencia de una inversión de la onda T en las derivaciones precordiales derechas sin que haya BRDHH. En sujetos sanos > 14 años, la prevalencia de la inversión de la onda T en sujetos sanos es del 4% en

mujeres y del 1% en varones⁷, por lo que este criterio se considera lo bastante específico. La inversión de la onda T de V1 a V3 esta presente en el 50% de los sujetos con DAVD. Con respecto a alteraciones del VI, se refleja en los criterios de repolarización, que es la inversión de la onda T en las derivaciones laterales V4, V5 o V6. Se reportó en un estudio de Jain et al⁸, en los pacientes con DAVD y BRDHH completo, los dos únicos parámetros que diferían respecto a la población de control fueron la presencia de inversión de la onda T hasta el nivel de V4 (el 59 frente al 12% respectivamente) y el cociente r'/s en V1 < 1 (el 88 frente al 14%). El bloqueo de rama derecha incompleto es más frecuente (18%) que el completo (15%).

La ondas ϵ son potenciales eléctricos de baja amplitud que se producen al final del complejo QRS y al inicio del segmento ST y que se detectan en las derivaciones precordiales derechas (idealmente ver con un filtro de 40 Hz, ganancia de 20 mV/mm y la velocidad de registro de 50 mm/s)¹, la sensibilidad se mejora bajo la siguiente condición, la modificación de la posición de las derivaciones de las extremidades derivación del brazo derecho colocada en el manubrio esternal, derivación del brazo izquierdo colocada sobre el xifoides y derivación de la pierna izquierda colocada sobre una costilla entre las posiciones habituales de V4 y V5⁹. La presencia de potenciales tardíos detectados mediante el ECG indica áreas de conducción ventricular lenta, que pueden corresponder a un sustrato anatómico para arritmias ventriculares de reentrada¹. El ECG de promediación de señal se realiza con un filtro de 40-250 Hz para asegurar un nivel de ruido < 0.3 μ V. Se analizan habitualmente los tres parámetros siguientes: duración del QRS filtrado, duración de la señal de baja amplitud ($< 40 \mu$ V) del QRS terminal y raíz cuadrada de la media de amplitudes al cuadrado de los últimos 40 ms de la señal del QRS (QRS40). La presencia de cualquiera de estos parámetros presenta una sensibilidad del 74% y una especificidad del 92%, La aparición de onda ϵ está presente en el 50% de los pacientes con DAVD.

El último criterio, el retraso de la conducción en el miocardio del VD, la duración de la activación terminal del QRS ≥ 55 ms, medida desde el mínimo de la onda S hasta el final del QRS en V1, V2 o V3 en ausencia de BRDHH, está presente en el 95% de los pacientes con DAVD y solo un 7% en los pacientes con taquicardia del tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD) y un 2% de los controles normales. Las arritmias ventriculares son frecuentes en este grupo, y en ocasiones constituyen la forma de presentación inicial de la enfermedad (ver tabla 1).

En el diagnóstico clínico de la DAVD en un individuo modifica el riesgo genético de 1:1000 – 1:5000 de la población general a 1:2, por lo que el diagnóstico inequívoco de enfermedad familiar en primer grado corresponde un criterio mayor. Son cinco los genes que codifican proteínas desmosómicas a los que se atribuye la enfermedad en hasta un 70% de los pacientes, con respecto a los genes no desmosómicos tenemos el gen del receptor de rianodina (RYR2), mutaciones en las regiones no traducidas 5' y 3' del gen del factor de crecimiento transformador beta 3 (TGFB3), la proteína transmembrana 43 (TMEM43), la desmina y los identificados más recientemente, el gen de la titina (TTN) y el de lamina A/C.

Criterios 2010 de la Task Force para el diagnóstico de DAVD	
I. DISFUNCIÓN Y ALTERACIONES ESTRUCTURALES GLOBALES O REGIONALES	
MAYORES	<p>En el ecocardiograma bidimensional: acinesia, discinesia o aneurismas regionales del VD y 1 de las siguientes (en telediástole)</p> <ul style="list-style-type: none"> • EPL: TSVD ≥ 32 mm (EPL/ASC ≥ 19 mm/m²) • EPC: TSVD ≥ 36 mm (EPC/ASC ≥ 21 mm/m²) • Cambio del área fraccional $\leq 33\%$

	<p>En la RM: acinesia o discinesia regionales del VD o contracción disincrónica del VD y 1 de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coeficiente de volumen telediastólico del VD respecto a ASC ≥ 110 ml/m² (varones) o ≥ 100 ml/m² (mujeres) • Fracción de expulsión del VD $< 40\%$
MENORES	<p>En el ecocardiograma bidimensional: acinesia o discinesia regionales del VD y 1 de las siguientes (en telediastole):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EPL: TSVD > 29 a < 32 mm (EPL/ASC ≥ 19 mm/m²) • EPC: TSVD > 32 a < 36 mm (EPC/ASC ≥ 21 mm/m²) • Cambio del área fraccional $> 33\%$ a $\leq 40\%$ <p>En la RM: acinesia o discinesia regionales del VD o contracción disincrónica del VD y 1 de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coeficiente de volumen telediastólico del VD respecto a ASC ≥ 100 a < 110 ml/m² (varones) o ≥ 90 a < 100 ml/m² (mujeres) • Fracción de expulsión del VD > 40 a $\leq 45\%$
II. Caracterización del tejido de la pared	
MAYORES	<p>Miocytes residuales $< 60\%$ mediante el análisis morfométrico (o $< 50\%$ si se ha estimado), con sustitución fibrosa del miocardio de la pared libre del VD en al menos una muestra, con o sin sustitución adiposa del tejido en la biopsia.</p>
MENORES	<p>Miocytes residuales del 60 al 75% mediante el análisis morfométrico (del 50 al 65% si se ha estimado), con sustitución fibrosa del miocardio de la pared libre en al menos una muestra, con o sin sustitución adiposa del tejido en la biopsia endomiocárdica.</p>

III. Anomalías de la repolarización	
MAYORES	Ondas T invertidas en las derivaciones precordiales derechas (V1,V2 y V3) o más allá en individuos de edad > 14 años (en ausencia de BRDHH con ausencia de QRS \geq 120 ms)
MENORES	Ondas T invertidas en las derivaciones V1 y V2 y en individuos de edad > 14 años (en ausencia de BRDHH completo) o en V4, V5 o V6. Ondas T invertidas en las derivaciones V1, V2, V3 y V4 en individuos de edad > 14 años en presencia de un BRDHH completo
IV. Anomalías de despolarización /conducción	
MAYORES	Onda épsilon (señales de baja amplitud reproducibles entre el final del complejo QRS y el inicio de la onda T) en las derivaciones precordiales derechas de V1 a V3.
MENORES	Potenciales tardíos mediante SAECG en al menos uno de los tres parámetros, en ausencia una duración del QRS \geq 110 ms en el ECG estándar: duración del QRS \geq 114 ms filtrado; duración del QRS terminal < 40 μ V (duración de señal de baja amplitud) \geq 38 ms, raíz de la media cuadrados de los voltajes de los 40 ms terminales < 20 μ V. Duración de la activación terminal del QRS \geq 55 ms medida desde el mínimo de la onda S hasta el final del QRS, incluyendo R', en V1,V2 o V3, en ausencia de BRDHH completo.
V. Arritmias	
MAYORES	Taquicardia ventricular no sostenida o sostenida con morfología de BRIHH con eje superior (QRS negativo o indeterminado en las derivaciones II, III, aVF; y positivo en aVL)

MENORES	<p>Taquicardia ventricular no sostenida o sostenida de configuración de TSVD, con morfología de BRIHH con eje inferior (QRS positivo en las derivaciones II, III y aVF y negativo en aVL) o de eje desconocido.</p> <p>>500 extrasístoles ventriculares por 24 horas (Holter)</p>
VI. Antecedentes familiares	
MAYORES	<p>DAVD confirmada en un familiar de primer grado que cumpla los criterios actuales de Task Force.</p> <p>DAVD confirmada anatomopatológicamente en la autopsia o la intervención quirúrgica en un familiar de primer grado.</p> <p>Identificación de una mutación patogénica clasificada como asociada o probablemente asociada a la DAVD en el paciente examinado.</p>
MENORES	<p>Antecedentes de DAVD en un familiar de primer grado en el que no es factible determinar si cumple con los criterios actuales de la Task Force.</p> <p>Muerte súbita prematura (< 35 años) debida a presunta DAVD en un familiar de primer grado.</p> <p>DAVD confirmada anatomopatológicamente o mediante los criterios actuales de Task Force en un familiar de segundo grado.</p>

EPL: Eje paraesternal largo. TSVD: Tracto de salida del ventrículo derecho. VD: Ventrículo derecho.

ASC área de superficie corporal BRDHH: Bloqueo de rama derecha del haz de His. SAECG: electrocardiograma de promediación de señal. ECG: electrocardiograma.

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Describir los criterios diagnósticos de displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD), en una serie de casos de pacientes del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características epidemiológicas de los pacientes con displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD).
- Determinar las manifestaciones clínicas de los pacientes con displasia arritmogénica del ventrículo derecho.
- Justificar el uso completo de los criterios diagnóstico de la displasia arritmogénica del ventrículo derecho para una adecuado tratamiento y pronóstico de los pacientes.

V. METODOLOGIA DE INVESTIGACIÓN

TIPO DE INVESTIGACIÓN

Se trata de un estudio con finalidad descriptiva, con secuencia temporal de tipo transversal, con control de la asignación de tipo observacional y el inicio del estudio es de tipo retrospectivo. Serie de casos transversales.

POBLACIÓN EN ESTUDIO

Población objetivo: Se estudiarán todos los pacientes del Instituto Nacional de Cardiología de cualquier edad, a quienes se les realizó una Resonancia Magnética Cardíaca (RMC) por la sospecha de displasia arritmogénica del ventrículo derecho.

Población elegible: Se estudiarán todos los pacientes del Instituto Nacional de Cardiología de cualquier edad, a quienes se les realizó una Resonancia Magnética Cardíaca (RMC) por la sospecha de displasia arritmogénica del ventrículo derecho desde Enero de 2008 a Octubre de 2013.

Criterios de inclusión

- Cualquier edad
- Ambos sexos
- Sospecha de displasia arritmogénica del ventrículo derecho
- Solicitud de estudio en el período establecido.

Criterios de exclusión:

- Solicitud de Resonancia Magnética Cardíaca incompleta en el período.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las mediciones de los resultados se analizarán con el programa SPSS versión 20.0. Se realizará análisis univariado para conocer distribución de las variables. Las variables categóricas se expresarán por su frecuencia y porcentaje. Las variables numéricas se expresarán como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico dependiendo su distribución.

ÉTICA

La investigación cumple con los “Principios éticos para la investigación en seres humanos” adoptados por 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 52ª Asamblea Médica Mundial de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000; y las “Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos” preparada por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la OMS en Ginebra 2002.

VI. RESULTADOS

Se revisaron 61 expedientes de los archivos del Instituto Nacional de Cardiología en el que se solicitó resonancia magnética por sospecha de displasia arritmogénica del ventrículo derecho. De dicho número de pacientes, se reportaron 30 pacientes con criterios mayores o menores para el diagnóstico de DAVD. Se revisaron expedientes y 13 cumplían la definición por los Criterios de Task Force 2010 con el diagnóstico definitivo de DAVD y 5 pacientes con el diagnóstico de DAVD limítrofe. Las características generales de los pacientes con DAVD definitivo se describen en el siguiente cuadro:

Variable	DAVD definitivo (n=13)			DAVD limítrofe (n=5)		
	Frecuencia (Porcentaje)/	Mínimo y		Frecuencia (Porcentaje)/	Mínimo y Máximo	
	Mediana		Máximo	Mediana		
Género	76 % (Masculino)		NA	100 %		NA
Edad	32 (años)		5 - 45 años	16 (años)		13 - 31 años

Se observa que en ambos grupos, existe un mayor número de pacientes del género masculino y en ambos casos la enfermedad se diagnostica en edades tempranas.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Se describe a continuación los resultados en ambos grupos de los criterios diagnósticos tomados de Task Force 2010. El criterio de diagnóstico definitivo se realizó al obtener dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores, o cuatro criterios menores de categorías diagnósticas diferentes; y el diagnóstico limítrofe se realizó al obtener un criterio mayor y un criterio menor, o tres criterios menores de categorías diagnósticas diferentes.

Criterios relacionados a disfunción y alteración estructural global o regionales

Criterios 2010 de la Task Force para el diagnóstico de DAVD	
VII. DISFUNCIÓN Y ALTERACIONES ESTRUCTURALES GLOBALES O REGIONALES	
MAYORES	<p>En el ecocardiograma bidimensional: acinesia, discinesia o aneurismas regionales del VD y 1 de las siguientes (en telediástole)</p> <ul style="list-style-type: none"> • EPL: TSVD ≥ 32 mm (EPL/ASC ≥ 19 mm/m²) • EPC: TSVD ≥ 36 mm (EPC/ASC ≥ 21 mm/m²) • Cambio del área fraccional $\leq 33\%$ <p>En la RM: acinesia o discinesia regionales del VD o contracción disincrónica del VD y 1 de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coeficiente de volumen telediastólico del VD respecto a ASC ≥ 110 ml/m² (varones) o ≥ 100 ml/m² (mujeres) • Fracción de expulsión del VD $< 40\%$
MENORES	<p>En el ecocardiograma bidimensional: acinesia o discinesia regionales del VD y 1 de las siguientes (en telediastole):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EPL: TSVD > 29 a < 32 mm (EPL/ASC ≥ 19 mm/m²) • EPC: TSVD > 32 a < 36 mm (EPC/ASC ≥ 21 mm/m²) • Cambio del área fraccional $> 33\%$ a $\leq 40\%$ <p>En la RM: acinesia o discinesia regionales del VD o contracción disincrónica del VD y 1 de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coeficiente de volumen telediastólico del VD respecto a ASC ≥ 100 a < 110 ml/m² (varones) o ≥ 90 a < 100 ml/m² (mujeres) • Fracción de expulsión del VD > 40 a $\leq 45\%$

Tabla 2. Resultados de los pacientes con DAVD / Criterios de disfunción y alteraciones estructurales					
Variable	DAVD definitivo (n=13)			DAVD limítrofe (n=5)	
	Frecuencia (Porcentaje)/	Mínimo	y	Frecuencia (Porcentaje)/	Mínimo y Máximo
	Mediana	Máximo		Mediana	
ECO TT CM	3 (23%)	NA		0	NA
ECO TT Cm	1 (7.69%)	NA		0	NA
FEVI	60 %	30 - 77 %		64 %	56 - 70%
F Ac VD	40%	21 - 45%		68%	68%
Dm VD	35 mm	29 - 46		33 mm	23 - 35 mm
RM CM	13 (100%)	NA		5 (100%)	NA

RM Cm	0	NA	0	NA
Extensión VI	3 (23 %)	NA	0	NA
RM VDF VD	118 ml	37 - 218 ml	136 ml	115 - 143 ml
RM VSF VD	79.2 ml	22 - 114 ml	103 ml	80 - 109 ml
RM VL VD	16.95 ml	10.4 - 58.9 ml	33.7 %	33 - 39.7 %
RM FEVD	21.8 %	11.6 - 44.8 %	25 %	24 - 31.6 %
RM FEVI	42 %	35.5 - 57.4 %	46 %	40.3 - 51.1 %

En estos resultados, se debe de considerar que el grupo de estudio eran pacientes a los que se les había solicitado RM para descartar diagnóstico. En el total de pacientes que se reviso (61 pacientes), para ambos criterios (definitivo/limitrofe), todos presentaban a RM como criterio mayor. Así mismo se observa que existe una importante afección del VD en ambos grupos, con volúmenes diastólicos finales de importancia. El ecocardiograma transtorácico como herramienta diagnóstica es de muy poca utilidad en estos resultados (siendo un estudio retrospectivo), debido a que no se encontraron en el reporte final en su mayoría, la fracción de acortamiento, ni el diámetro del tracto de salida del ventrículo derecho. Se muestran a continuación algunos ejemplos de los diagnósticos de DAVD por RM.

CASO 1. TORRES RODRIGUEZ

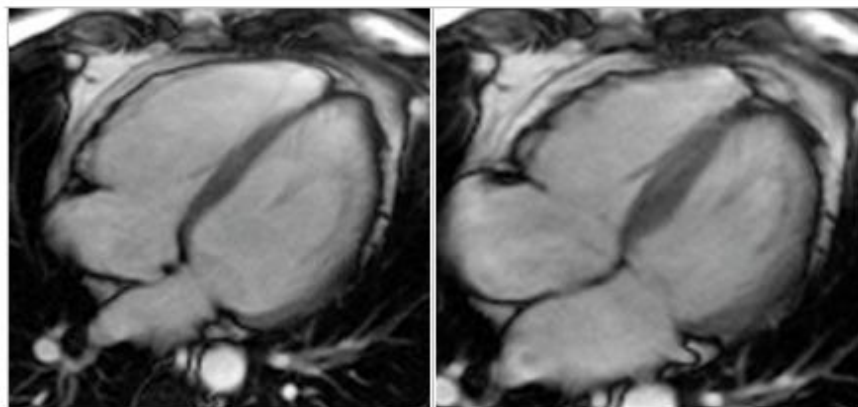


FIGURA 1. Imagen de 4 cámaras en CINE SPPF en diástole (A) y sístole (B). Se observa dilatación de ventrículo derecho, con irregularidades de la pared lateral y discinesia apical. Presentó FEVD: 32% y VTD=74cc/m².

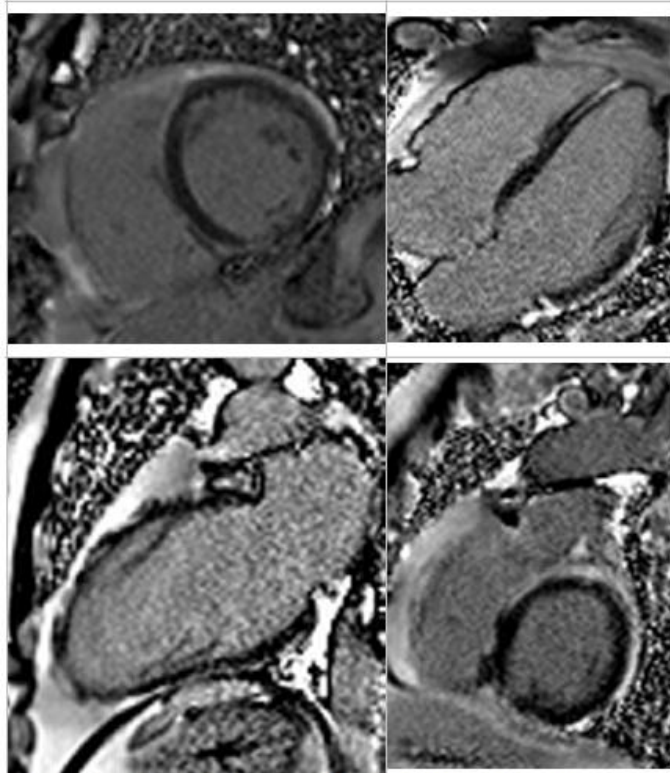


FIGURA 2. Secuencias de inversión recuperación. Se observa reforzamiento tardío subepicárdico anteroseptal, inferoseptal, anterior e intramiocárdico en pared libre de VD.

CASO 2. BAÑUELOS ROBLES

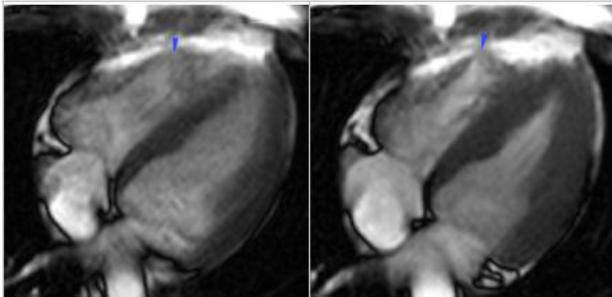


FIGURA 1. Imagen de 4 cámaras en CINE SPPF en diástole (A) y sístole (B). Se observa dilatación de ventrículo derecho, con discinesia de pared lateral. Presentó FEVD: 14% y VTD=165cc.

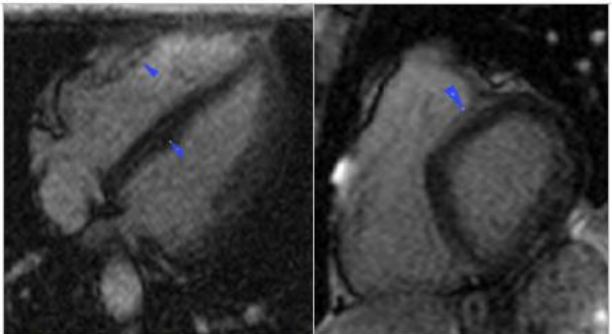


FIGURA 2. Secuencias de inversión recuperación. Se observa reforzamiento tardío intramiocárdico septal y en pared libre de VD, y subepicárdico anteroseptal en tercio basal.

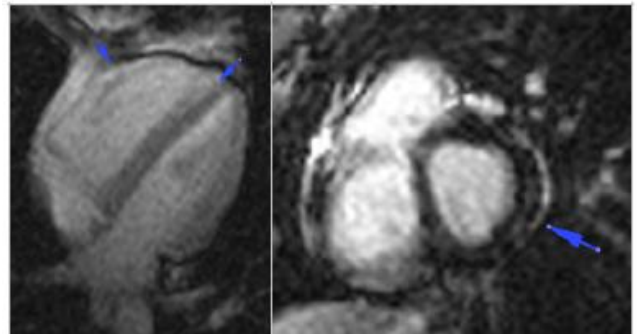


FIGURA 2. Secuencias de inversión recuperación. Se observa reforzamiento tardío subepicárdico septal apical, intramiocárdico en pared inferolateral basal, e intramiocárdico en pared libre de VD.

CASO 4. FERNANDEZ CABRERA

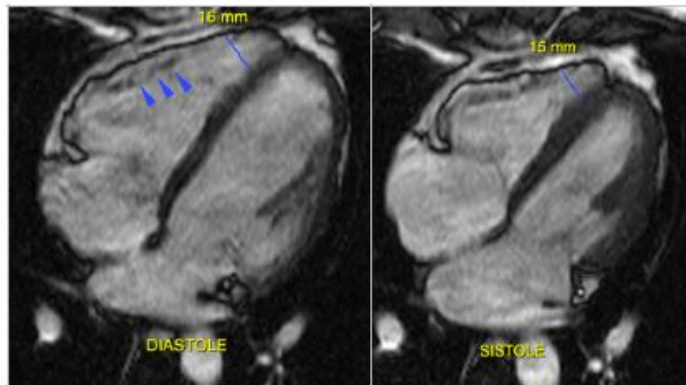


FIGURA 1. Imagen de 4 cámaras en CINE SPPF en diástole y sístole. Se observa dilatación de ventrículo derecho, con acinesia de pared lateral medio y apical. Las flechas muestran infiltración adiposa de pared libre de VD (imagen hipertensa intramiocárdica similar a intensidad de grasa epicárdica). Presentó FEVD: % y VTD= cc.

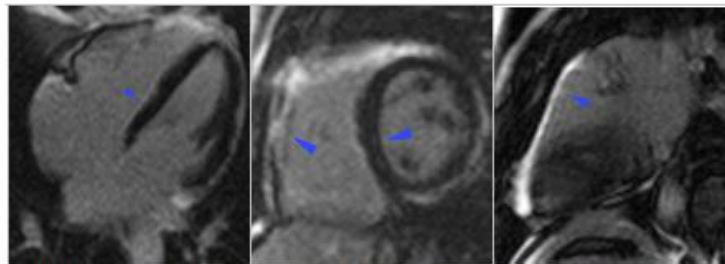


FIGURA 2. Secuencias de inversión recuperación. Se observa reforzamiento tardío subepicárdico septal basal y medio, e intramiocárdico de pared libre de VD.

Criterios relacionados a caracterización del tejido de la pared

Criterios 2010 de la Task Force para el diagnóstico de DAVD							
VIII. Caracterización del tejido de la pared							
MAYORES	Miocitos residuales < 60% mediante el análisis morfométrico (o <50% si se ha estimado), con sustitución fibrosa del miocardio de la pared libre del VD en al menos una muestra, con o sin sustitución adiposa del tejido en la biopsia endomiocárdica.						
MENORES	Miocitos residuales del 60 al 75% mediante el análisis morfométrico (del 50 al 65% si se ha estimado), con sustitución fibrosa del miocardio de la pared libre en al menos una muestra, con o sin sustitución adiposa del tejido en la biopsia endomiocárdica.						
Tabla 3. Criterios diagnósticos de los pacientes con DAVD/Caracterización del tejido							
Variable	DAVD definitivo (n=13)				DAVD limítrofe (n=5)		
	Frecuencia	(Porcentaje)/	Mínimo	y	Frecuencia	(Porcentaje)/	Mínimo y Máximo
	Mediana		Máximo		Mediana		
Biopsia	3 (23%)		NA		0		NA

En nuestro instituto (Nacional de Cardiología Ignacio Chávez INCICH), la toma de biopsia, no es un abordaje diagnóstico de rutina, se reportó solo en 3 pacientes en total a quienes se les había tomado biopsia.

Criterios relacionados a las anomalías de la repolarización

Criterios 2010 de la Task Force para el diagnóstico de DAVD							
III. Anomalías de la repolarización							
MAYORES	Ondas T invertidas en las derivaciones precordiales derechas (V1,V2 y V3) o más allá en individuos de edad > 14 años (en ausencia de BRDHH con ausencia de QRS \geq 120 ms)						
MENORES	Ondas T invertidas en las derivaciones V1 y V2 y en individuos de edad > 14 años (en ausencia de BRDHH completo) o en V4, V5 o V6. Ondas T invertidas en las derivaciones V1, V2, V3 y V4 en individuos de edad > 14 años en presencia de un BRDHH completo						
Tabla 4. Criterios diagnósticos de los pacientes con DAVD/ Anomalías de la repolarización							
Variable	DAVD definitivo (n=13)				DAVD limítrofe (n=5)		
	Frecuencia	(Porcentaje)/	Mínimo	y	Frecuencia	(Porcentaje)/	Mínimo y Máximo
	Mediana		Máximo		Mediana		
CM Onda T	10 (77 %)		NA		0		NA
Cm Onda T	0		NA		0		NA

El criterio de anomalías de la repolarización, es el criterio con mayor importancia relacionado a los hallazgos de la RM para el diagnóstico de DAVD definitivo. No se obtuvieron resultados de dicha variable en los pacientes con DAVD limítrofe.

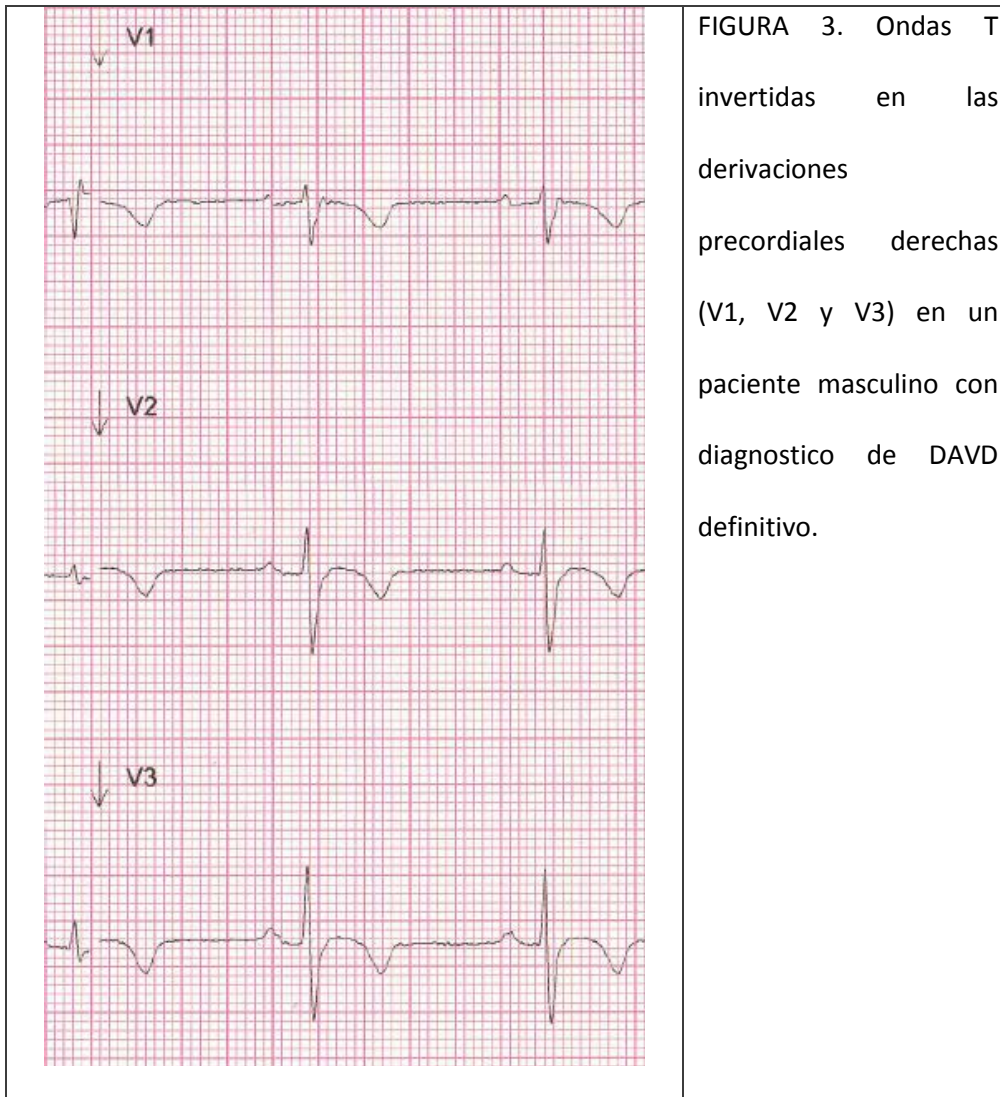


FIGURA 3. Ondas T invertidas en las derivaciones precordiales derechas (V1, V2 y V3) en un paciente masculino con diagnóstico de DAVD definitivo.

Criterios relacionados a anomalías de despolarización conducción

Criterios 2010 de la Task Force para el diagnóstico de DAVD	
IV. Anomalías de despolarización /conducción	
MAYORES	Onda épsilon (señales de baja amplitud reproducibles entre el final del complejo QRS y el inicio de la onda T) en las derivaciones precordiales derechas de V1 a V3.
MENORES	Potenciales tardíos mediante SAECG en al menos uno de los tres parámetros, en ausencia una duración del QRS ≥ 110 ms en el ECG estándar: duración del QRS ≥ 114 ms filtrado; duración del QRS terminal < 40 uV (duración de señal de baja amplitud) ≥ 38 ms, raíz de la media cuadrados de los voltajes de los 40 ms terminales < 20 uV. Duración de la activación terminal del QRS ≥ 55 ms medida desde el mínimo de la onda S hasta el final del QRS, incluyendo R', en V1,V2 o V3, en ausencia de BRDHH completo.

Tabla 5. Criterios diagnósticos de los pacientes con DAVD/Trastornos de la despolarización							
Variable	DAVD definitivo (n=13)				DAVD limítrofe (n=5)		
	Frecuencia	(Porcentaje)/	Mínimo	y	Frecuencia	(Porcentaje)/	Mínimo y Máximo
	Mediana		Máximo		Mediana		
CM Desp	6 (46 %)		NA		0		NA
Cm Onda T	2 (15%)		NA		0		NA

La onda epsilon, es un criterio tomado muy en cuenta a lo hora de realizar el diagnóstico de DAVD. Al igual que los reportes internacionales en los cuales solo el 50% de los pacientes con DAVD presentan dichas alteraciones en la despolarización, en nuestra serie de casos el 46% de los pacientes presentaban dicho trastorno. No se reportó ningún paciente con onda epsilon y DAVD.

Solo en dos pacientes se reportaron potenciales tardíos mediante SAECG, ambos con resultados positivos para DAVD. Es importante determinar, que dicho estudio no es de rutina en los pacientes en quienes se sospecha esta alteración.

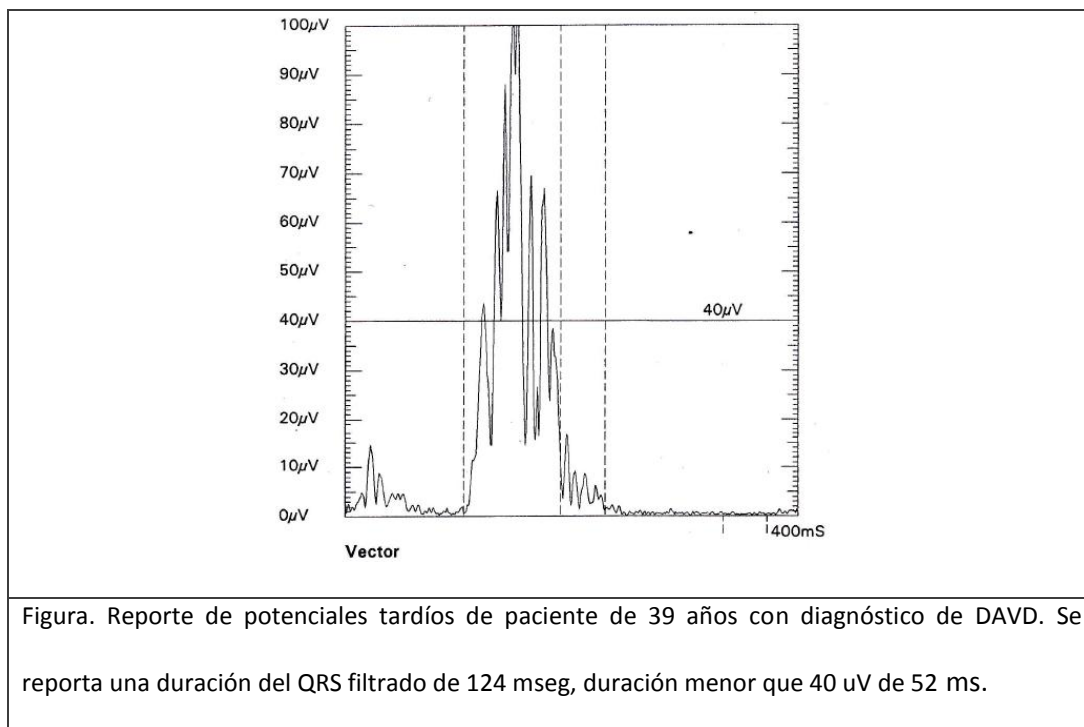


Figura. Reporte de potenciales tardíos de paciente de 39 años con diagnóstico de DAVD. Se reporta una duración del QRS filtrado de 124 mseg, duración menor que 40 uV de 52 ms.

Criterios relacionados a Arritmias

Criterios 2010 de la Task Force para el diagnóstico de DAVD	
IX. Arritmias	
MAYORES	Taquicardia ventricular no sostenida o sostenida con morfología de BRIHH con eje superior (QRS negativo o indeterminado en las derivaciones II, III, aVF; y positivo en aVL)
MENORES	Taquicardia ventricular no sostenida o sostenida de configuración de TSVD, con morfología de BRIHH con eje inferior (QRS positivo en las derivaciones II, III y aVF y negativo en aVL) o de eje desconocido. >500 extrasístoles ventriculares por 24 horas (Holter)

Tabla 6. Criterios diagnósticos de los pacientes con DAVD/Arritmias

Variable	DAVD definitivo (n=13)				DAVD limítrofe (n=5)		
	Frecuencia	(Porcentaje)/	Mínimo	y	Frecuencia	(Porcentaje)/	Mínimo y Máximo
	Mediana		Máximo		Mediana		
CM TV	3 (23 %)		NA		0		NA
Cm TV	5 (39 %)		NA		2 (40%)		NA
TVNS	5 (39 %)		NA		0		NA
MS Abortada	4 (30 %)		NA		0		NA
Síncope	7 (54 %)		NA		1 (7.6%)		NA
DAI	8 (61 %)		NA		0		NA
Eventos DAI	6 (46%)		NA		0		NA

Las arritmia ventricular más relacionada fue la TV con configuración del TSVD en ambos grupos. Así mismo se observó que los pacientes con DAVD definitivo presenta un mayor número de eventos de TV, MS o síncope. El 46% de los pacientes con DAVD definitivo tenían DAI y en el 78 % de los pacientes con DAI ya había presentado eventos de descargas apropiadas por TV.

Criterios relacionados a antecedentes familiares:

Criterios 2010 de la Task Force para el diagnóstico de DAVD	
X. Antecedentes familiares	
DAVD confirmada en un familiar de primer grado que cumpla los criterios actuales de Task Force.	
DAVD confirmada anatomopatológicamente en la autopsia o la intervención quirúrgica en un familiar de primer grado.	
Identificación de una mutación patogénica clasificada como asociada o probablemente asociada a la DAVD en el paciente examinado.	
Antecedentes de DAVD en un familiar de primer grado en el que no es factible determinar si cumple con los criterios actuales de la Task Force.	
Muerte súbita prematura (< 35 años) debida a presunta DAVD en un familiar de primer grado.	
DAVD confirmada anatomopatológicamente o mediante los criterios actuales de Task Force en un familiar de segundo grado.	

Tabla . Criterios diagnósticos de los pacientes con DAVD/ Antecedentes familiares							
Variable	DAVD definitivo (n=13)				DAVD limítrofe (n=5)		
	Frecuencia	(Porcentaje)/	Mínimo	y	Frecuencia	(Porcentaje)/	Mínimo y Máximo
	Mediana		Máximo		Mediana		
CM Fam	0		NA		0		NA
Cm Fam	4 (30 %)		NA		0		NA

Se ha descrito una relación genética en los pacientes con DAVD. En nuestro grupo de pacientes solo se ha reportado en el 30% de los pacientes antecedentes no definitivos de DAVD, esto representa apenas el 30% del total de la población estudiada con DAVD.

VII. DISCUSIÓN

Los resultados reportados en nuestro estudio son de vital importancia. La displasia arritmogénica del ventrículo derecho es una enfermedad que requiere una atención especial con respecto a el diagnóstico, y es de suma importancia poseer las herramientas completas para determinar dicha alteración.

La resonancia magnética cardíaca, es un pilar fundamental para los criterios relacionados a la imagen cardiovascular, y logramos identificar que como esta descrito en la literatura internacional, el compromiso de esta enfermedad en el ventrículo izquierdo conlleva un peor pronóstico, ya que los pacientes que tenían dicha complicación, presentaban mayores eventos de taquicardia ventricular y muerte súbita abortada; así mismo se demostró que a mayor afección de la función ventricular también mayor probabilidad de eventos adversos. La ecocardiografía, a diferencia de la RMC, presenta sería deficiencias para el diagnóstico de esta enfermedad; en los reportes revisados no se encontró adecuadamente descritos los parámetros relacionados a afección del ventrículo derecho (fracción de acortamiento del ventrículo derecho, medición del tracto de salida del ventrículo derecho en ambos ejes, paraesternal largo y corto).

La biopsia, como gold standard del diagnóstico, no se realizó en la mayoría de pacientes que presentaban esta afección, e incluso, sería de fundamental importancia en los pacientes que tienen diagnóstico limítrofe de DAVD.

Fuera de la imagen cardiovascular, los trastornos de la repolarización cobran una vital importancia en los resultados obtenidos en nuestra serie de caso, es decir, que la inversión de la onda T de V1 a V3 como criterio mayor se encuentra presente en el 80% de los pacientes; siendo todo lo contrario en las anomalías de la despolarización (onda epsilon) en la que menos del 50% de los pacientes con DAVD la presentan. Los potenciales tardíos son otra herramienta pendiente

en nuestra institución para poder realizar diagnóstico, que sería de enorme importancia como herramienta electrocardiográfica, en nuestra serie de casos solo se había realizado en dos pacientes.

La taquicardia de QRS ancho, que se relaciona más a la DAVD ha sido la que presenta la configuración del TSVD (BRIHH con eje inferior), pero debemos de considerar que este es un criterio menor; la TV con morfología de BRIHH con eje superior es la que presenta mayor especificidad en el diagnóstico de DAVD, y así se pudo determinar en nuestra serie de casos.

Los antecedentes familiares, presente en un pequeño porcentaje de pacientes, no han sido adecuadamente identificados.

Los pacientes con diagnóstico de DAVD limítrofe, presentan una menor disfunción del ventrículo derecho, y con esto un menor número de eventos arrítmicos.

VIII. CONCLUSIONES

La displasia arritmogénica del ventrículo derecho, es una enfermedad con vital importancia en nuestro instituto nacional de cardiología. Lograr realizar un adecuado diagnóstico así como la estratificación de riesgo de estos pacientes es de vital importancia. En la actualidad no contamos con protocolos que establezcan la manera de realizar un adecuado diagnóstico ante la sospecha de estos pacientes.

El costo beneficio desde un inició ante la sospecha de DAVD es de vital importancia, sobre todo considerando que en la mayoría de casos, estos pacientes necesitarán un desfibrilador automático implantable como parte de su tratamiento.

El electrocardiograma cobra una vital importancia en el diagnóstico de esta enfermedad tanto así como la resonancia magnética cardíaca, por lo que se debe de ser muy meticuloso en su interpretación.

Así mismo, la biopsia, el ecocardiograma transtorácico, así como los potenciales tardíos mediante SAECG deben de ser herramientas comunes ante el diagnóstico de estos pacientes.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Giovanni Quarta. Criterios diagnósticos para la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65(7): 599 – 605.
2. Gerull B. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat. Genet.* 2004;36: 1162-4.
3. Thiene G. Right Ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med.* 1988; 318: 129 -33.
4. Corrado D. Sudden death in Young competitive athletes. *Am H Med.* 1990;89: 588-96.
5. McKenna WJ. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994;71:215-8.
6. McKenna WJ. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force criteria. *Eur Heart J.* 2010;31: 806-14.
7. Marcus FI. Prevalence of T wave inversión beyond V1 in Young normal individuals and usefulness for the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Am J Cardiol.* 2005;95:1070-1.
8. Jain R. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 2009; 120: 477-87.
9. Fontaine G. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Annu Rev Med* 1999; 50:17-35.
10. María T. Actualización en miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho: genética, diagnóstico, manifestaciones clínicas y estratificación de riesgo. Artículo de revisión. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57 (8): 757-67.

11. Corrado D. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. *Electrophysiol* 2000; 11:827-32.
12. Corrado D. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. Study group on Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia. *Electrophysiol* 2000; 101:101-6..
13. Okabe M. An isolated left ventricular lesion associated with left ventricular tachycardia arrhythmogenic left ventricular dysplasia. *Jpn Circ J* 1995; 59:49-54.

X. ABREVIATURAS

- **BRIHH =** Bloqueo de rama izquierda del haz de His.
- **BRDHH =** Bloqueo de rama derecha del haz de His.
- **DAVD =** Displasia arritmogénica del ventrículo derecho
- **ECG =** Electrocardiograma
- **MS =** Muerte súbita
- **RM =** Resonancia Magnética
- **TSVD =** Tracto de salida del ventrículo derecho
- **TV =** Taquicardia ventricular
- **VD =** Ventrículo derecho
- **VI =** Ventrículo izquierdo
- **SAECG =** Electrocardiograma de promediación de señal