



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

TESIS DE POSGRADO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON
MIOCARDIOPATÍA ARRITOMGÉNICA DEL VENTRÍCULO
DERECHO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
IGNACIO CHÁVEZ

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD DE CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. ALVARO MONTAÑEZ OROZCO

TUTOR DE TESIS:

Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández

Ciudad de México a 05 de agosto de 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



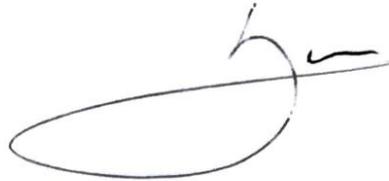
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA
ARRITOMGÉNICA DEL VENTRÍCULO DERECHO EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ



Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández

Tutor de tesis

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dr. Alvaro Montañez Orozco

Residente de tercer año de Cardiología

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Contenido

Antecedentes.....	5
Definición.....	5
Epidemiología.....	5
Fisiopatología.....	5
Historia natural.....	7
Diagnóstico.....	7
Presentación clínica	7
Electrocardiografía.....	8
Estudios de imagen.....	9
Estudio genético.....	9
Criterios diagnósticos.....	10
Diagnóstico diferencial.....	10
Estratificación de riesgo.....	10
Tratamiento.....	11
Tratamiento no farmacológico.....	11
Tratamiento farmacológico.....	11
Tratamiento electrofisiológico.....	11
Tratamiento para insuficiencia cardiaca.....	11
Metodología.....	12
Objetivos.....	12
Material y métodos.....	12
Análisis estadístico.....	12
Definición de variables.....	13
Resultados.....	18
Análisis de datos demográficos.....	18
Cuadro clínico.....	18
Electrocardiografía.....	19
Prueba de esfuerzo y monitoreo electrocardiográfico de 24h.....	20
Estudios de imagen cardiovascular.....	20
Tratamiento.....	21
Desenlaces.....	22
Conclusiones.....	22

Discusión.....	23
Bibliografía	25

Antecedentes

Definición

La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, también conocida como displasia arritmogénica del ventrículo derecho es una enfermedad hereditaria caracterizada por la presencia de atrofia muscular y reemplazo de tejido miocárdico por tejido adiposo y fibroadiposo. [1]. La primera descripción histórica de esta entidad se publicó en el libro *De Motu Cordis et Aneurysmatibus*, publicada en 1736 por Giovanni Maria Lancisi [2], la descripción clínica de la enfermedad fue publicada por Fontaine en 1982 por Fontaine [3].

Epidemiología

Es una de la principales cardíacas de muerte súbita en personas jóvenes y en atletas, se considera representa entre 1 a 3% de MCS en personas menores a 35 años y en la región de Veneto Italia representa hasta el 20% de los casos. [4]

La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho es una enfermedad genética de transmisión autosómica dominante con penetrancia incompleta y expresión variable [5], se han descrito algunas formas de MAVD con transmisión autosómica recesiva, en algunas series hasta 50% tiene antecedentes familiares, pero por la penetrancia incompleta la enfermedad familiar está subestimada.

La prevalencia de la enfermedad es de 1 en 2,000 a 1 en 5,000 habitantes en la población general [6], no existen estudios de prevalencia en nuestro país con respecto a esta enfermedad.

Sexo: esta enfermedad es más común y el curso clínico de la enfermedad suele ser más agresivo en hombres [7] [8]

Edad: esta enfermedad se manifiesta principalmente en la segunda a cuarta década de la vida y por lo general es raro que se presente antes de la pubertad o después de los 60 años. [8]

Mortalidad: en pacientes con MAVD se estima una mortalidad de 0.08 a 3.6% por año. [9]

Fisiopatología

Esta enfermedad se caracteriza por reemplazo progresivo del miocardio sano del ventrículo derecho por tejido fibrograso, que inicialmente se afecta el epicardio y progresa hasta ser transmural. El progreso de la enfermedad da lugar a adelgazamiento de la pared

con formación de aneurismas, típicamente la DAVD afecta una zona denominada el triángulo de la displasia que se encuentra limitado por el tracto de salida del ventrículo derecho, la región inferior o diafragmática del ventrículo derecho y el ápex del ventrículo derecho [10]. El ventrículo izquierdo también puede estar afectado e involucra principalmente la región posterolateral en el subepicardio (Lancet, 19).

Inicialmente se consideró un defecto congénito del desarrollo del miocardio del ventrículo derecho por lo que se le dio el término de displasia [11], estudios subsecuentes demostraron que a diferencia de la enfermedad de Uhl, los pacientes con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho las alteraciones del miocardio no se presentan en la etapa embrionaria por lo que actualmente se ha clasificado como una miocardiopatía con determinantes genéticos [12].

El hallazgo histopatológico característico es la pérdida de miocardio del ventrículo derecho con sustitución fibrosa o fibroadiposa [10], existe una cantidad de tejido adiposo intramiocárdico normal en el ventrículo derecho, por lo que se requiere presencia de fibrosis y cambios degenerativos en los miocitos para establecer el diagnóstico de miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho [13]

La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, está relacionada mutaciones de proteínas de adhesión celular llamados desmosomas. Estas proteínas incluyen desmoplakina (DSP), plakophilin 2 (PKP2), desmogleína 2 (DSG2) y desmocolina (DSC2) (NEJM 8 a 12). Los desmosomas anormales condicionan: remodelado de los discos intercalares y ruptura de las uniones intercelulares que dan lugar a la separación celular y apoptosis [14]; además los desmosomas tienen un papel importante en la señalización intracelular y esto contribuye a la sobreexpresión de genes adipogénicos y fibroadipogénicos que dan lugar a la reemplazo fibroadiposo característico de esta enfermedad. [15]. La MAVD afecta predominantemente las zonas ventriculares más delgadas y por lo tanto que son más vulnerables al estrés, los factores ambientales, el ejercicio y la inflamación pueden condicionar progresión acelerada de la enfermedad. [4]

El reemplazo fibroadiposo interfiere con la conducción del impulso eléctrico, lo que da lugar a las manifestaciones electrocardiográficas típicas de ondas epsilon, morfología de bloqueo de rama derecha, potenciales tardíos y arritmias ventriculares de re-entrada

La presencia de arritmias ventriculares está determinada por un mecanismo de macrorrentrada originada el tejido fibrocicatricial [16] y por el remodelado en los sitios de unión que condiciona alteraciones en la excitabilidad y acoplamiento miocárdico. [17]

Historia natural

Se han descrito cuatro etapas de la enfermedad

- Etapa 1: es una fase subclínica de la enfermedad, con anomalías estructurales sutiles y sin manifestaciones clínicas, aunque en estos casos la muerte cardiaca súbita puede ser la primera manifestación.
- Etapa 2: con alteraciones estructurales del ventrículo derecho y con manifestaciones clínicas de arritmias ventriculares con morfología de bloqueo de rama izquierdo
- Etapa 3: se presenta con disfunción global del ventrículo derecho que puede coexistir con alteraciones del ventrículo izquierdo localizadas.
- Etapa 4: fase final de la enfermedad con afectación de la función cardiaca biventricular.

Diagnóstico

Presentación clínica

La presentación típica de la enfermedad que hace sospechar de MAVD son pacientes jóvenes (entre la tercera y cuarta década de la vida) con antecedente de palpitaciones, síncope que se presentan en esfuerzo o muerte cardiaca súbita abortada con evidencia de taquicardia ventricular con morfología de bloqueo de rama izquierda o con un electrocardiograma de base con características típicas. [13] [18].

Una presentación clínica menos común es con datos de insuficiencia cardiaca derecha o biventricular que puede confundirse con miocardiopatía dilatada [13].

La evaluación de estos pacientes además de la historia clínica y exploración física completa, lo siguiente [13]:

- Electrocardiograma de 12 derivaciones
- Radiografía de tórax
- Electrocardiograma de señal promediada
- Prueba de esfuerzo
- Ecocardiografía bidimensional

En pacientes en quienes la evaluación inicial resulta inconclusa pueden requerir estudios adicionales, tales como [13]:

- Resonancia magnética de corazón con contraste
- Angiografía contrastada
- Biopsia endomiocárdica

Electrocardiografía

Electrocardiograma de base

Las alteraciones de la despolarización en el electrocardiograma son resultado de la activación retardada del ventrículo derecho e incluye [19]:

- Inversión de la onda T en las derivaciones precordiales derechas (V1 a V4)
- Bloqueo de rama derecha
- Prolongación de la duración del QRS en derivaciones precordiales derechas ≥ 110 ms
- Ondas épsilon: potenciales de baja amplitud después de complejo QRS y antes de la onda T

Electrocardiograma de señal promediada

Es un método sensible para detectar potenciales tardíos del ventrículo derecho. Se considera anormal cuando al menos dos parámetros son anormales para un filtro. [20]

Electrocardiograma durante la taquicardia ventricular

- Arritmias ventriculares en MAVD [21]
- Arritmias ventriculares con morfología de bloqueo de rama izquierda que pueden ser:
 - Extra-sístoles frecuentes
 - Taquicardia ventricular sostenida o no sostenida
 - Fibrilación ventricular
- Por lo general se precipitan o empeoran con estimulación adrenérgica.
- Localización de la arritmia
- La morfología de BRIHH indica que su origen se encuentra en el ventrículo derecho

- El eje de QRS inferior sugiere que la taquicardia proviene del tracto de salida del VD
- El eje de QRS superior sugiere una localización en la pared inferior o en el ápex
- Los pacientes pueden mostrar distintas morfologías si existe más de un foco arritmogénico
- *Fibrilación ventricular* [10]
- La FV es el mecanismo de muerte súbita en pacientes con MAVD
- Su presencia se relaciona con progresión de la enfermedad, muerte celular e inflamación

Estudios de imagen

Ecocardiografía

El estudio ecocardiográfico es el estudio inicial para cuantificación de las dimensiones de cavidades

Resonancia magnética

La evaluación del tejido adiposo en la pared lateral del ventrículo derecho y tiene especificidad diagnóstica limitada y existe alto grado de variabilidad interobservador. [22]. La resonancia magnética es útil para estimar el volumen ventricular derecho y alteraciones de la movilidad segmentaria, el realce tardío con gadolinio puede ser útil para para la detección de fibrosis miocárdica. La resonancia magnética cardíaca se ha convertido en la técnica de imagen de elección ya que combina evaluación estructural y funcional ventricular, con caracterización no invasiva con el uso de realce tardío de gadolinio. [23]

Angiografía

La angiografía rara vez se utiliza en la actualidad para la evaluación diagnóstica de esta enfermedad, estudios realizados previo a la amplia disponibilidad de la ecocardiografía y resonancia magnética demostraron que la ventriculografía tiene especificidad mayor a 90% para la detección de alteraciones de la movilidad en el triángulo de la displasia. [24].

Estudio genético

Los estudios de mutaciones genéticas para miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho pueden detectar anomalías en el 40 a 50% de los casos. Los genes

principalmente afectados son: PKP2 (10 a 45%), DSP (10 a 15%), DSG2 (7 a 10%)y DSC2 (2%) [25].

El estudio genético en cascada de miembros familiares afectados es importante por que permite la identificación de portadores asintomáticos y se pueden establecer medidas preventivas como limitación a la actividad física y evaluación regular para identificar la aparición de anomalías. [26]

Criterios diagnósticos

En 1994 se estableció un sistema basado en criterios mayores y menores para el diagnóstico de esta entidad. Estos criterios fueron actualizados en 2010 con la finalidad de mejorar la sensibilidad, la aplicación de estos criterios sigue siendo problemática por las alteraciones estructurales sutiles al inicio de la enfermedad y por los diagnósticos diferenciales que pueden condicionar alteraciones electrocardiográficas o morfológicas similares a las de miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye enfermedades congénitas (anomalía de Ebstein, comunicación interauricular, retorno venoso anómalo parcial o enfermedad de Uhl), hipertensión pulmonar, infarto del ventrículo derecho, miocardiopatía dilatada, enfermedad de Chagas, taquicardia de re-entrada auriculoventricular, síndrome de Brugada o taquicardia idiopática del tracto de salida del ventrículo derecho.

Estratificación de riesgo

La mortalidad de pacientes con displasia arritmogénica del ventrículo derecho se encuentra 0.08 a 3.6%; sin embargo, el pronóstico depende ampliamente de la presencia y gravedad de las arritmias, así como del grado disfunción ventricular. Los predictores de riesgo más importantes son el antecedente de paro cardiaco por fibrilación ventricular o la presencia de taquicardia ventricular no sostenida, los factores de riesgo mayores son: síncope sin explicación aparente, taquicardia ventricular no sostenida y disfunción grave del ventrículo derecho y finalmente los factores de riesgo menores son: sexo masculino, extrasístoles ventriculares frecuentes, presencia de taquicardia inducida en el estudio electrofisiológico, extensión de las ondas T negativas, presencia e tejido fibrocicatricial y múltiples mutaciones de los genes que codifican para desmosomas. [9].

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son: reducir el riesgo de muerte cardiaca súbita y reducir los síntomas causados por arritmias o insuficiencia cardiaca y se incluyen las siguientes estrategias

Tratamiento no farmacológico

Se recomienda restricción para la realización de actividad física intensa en personas clínicamente afectadas o en portadores genéticos para reducir el riesgo de arritmias potencialmente peligrosas. [9]

Los familiares de primer grado sin evidencia clínica de enfermedad o en quienes no se cuenta con genotipo, no requieren tratamiento específico, pero si restricción a la actividad física intensa, con seguimiento clínico al menos cada 2 años. [26]

Tratamiento farmacológico

El uso de beta bloqueadores está recomendado en todos los pacientes con afectación clínica para prevención de arritmias y reducción del estrés parietal, la evidencia para el uso de este fármaco es limitada y no existen datos que demuestren reducir el riesgo de muerte cardiaca súbita.

Tratamiento electrofisiológico

La ablación con catéter es una opción terapéutica para pacientes con episodios de taquicardia ventricular sostenida; sin embargo, se considera un tratamiento paliativo por el alto riesgo de recurrencias [27]. Es posible realizar ablación con catéter epicárdica en quienes uno o más procedimientos de ablación endocárdica no han sido exitosos. [28]

Los estudios observacionales han demostrado que el uso de desfibriladores implantables en pacientes de alto riesgo es efectivo y seguro. No está claro el papel de estos dispositivos en pacientes sin antecedentes de arritmia y no está indicado en pacientes portadores genéticos asintomáticos. [9]

Tratamiento para insuficiencia cardiaca

Pacientes con insuficiencia cardiaca ya sea izquierda o derecha se tratan con tratamiento farmacológico estándar incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos. El uso de anticoagulantes orales se limita a pacientes con fibrilación auricular o complicaciones tromboembólicas.

Metodología

Objetivos

Establecer las características epidemiológicas, de evolución clínica, laboratorio, electrocardiográfica, por estudios de imagen, de pacientes con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Material y métodos

Diseño del estudio:

Estudio descriptivo, transversal analítico y retrospectivo.

Población estudiada:

Pacientes con diagnóstico de miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho del departamento de codificación del instituto y corroborado por criterios 2010 para miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho de 2011 a 2019. Se obtuvieron las variables demográficas, características clínicas y resultados de estudios paraclínicos.

Métodos utilizados para la captura de datos:

- Se utilizó hoja de vaciado para la recolección de datos
- Los datos fueron capturados en una base de datos diseñada en Microsoft Excel 2016®
- El análisis estadístico se realizó con el software IBM SPSS Statics Visor® Ver. 22

Análisis estadístico

Para las variables continuas se realizó prueba de normalidad de Kolmogorov Smirnov. En cuanto a la estadística descriptiva las variables continuas con distribución normal se expresan con media y desviación estándar y las variables cuya distribución fue asimétrica se expresan con mediana y percentiles 25 y 75. Para las variables continuas en cuanto a la estadística descriptiva se expresan en frecuencia y porcentaje

Definición de variables

Variables clínicas utilizadas en el estudio

Variable	Categoría
Folio	Continua
Edad de inicio de síntomas	Continua
Edad de diagnóstico	Continua
Sexo masculino	Dicotómica
Fecha de nacimiento (año)	Continua
Lugar de nacimiento	Categoría
Fecha de inicio de síntomas (año)	Continua
Fecha de inicio de ingreso al Instituto (año)	Continua
Fecha de diagnóstico (año)	Continua
Última fecha de consulta externa (año)	Continua
Antecedentes familiares de MCS o MAVD	Dicotómica
Actividad deportiva >6h por semana	Dicotómica
Inicio de síntomas en años	Continua
Síntomas durante la evolución	
• Palpitaciones	Dicotómica
• Pre-síncope	Dicotómica
• Síncope	Dicotómica
• Síncope reciente*	Dicotómica
• Disnea	Dicotómica
• Dolor en tórax	Dicotómica
• Síntomas de falla derecha	Dicotómica
• Asintomático	Dicotómica
Sospecha diagnóstica inicial	Categoría

* Durante los 6 meses previos a la última consulta (Cadrin 2019)

Variables electrocardiográficas utilizadas en el estudio

Variable	Categoría
Frecuencia cardíaca basal	Continua
PR	Continua
Onda P amplitud en DII	Continua
Onda P duración	Continua
Bloqueo AV de primer grado	Dicotómica
dQRS* en V1 a V3	Continua
dQRS* en V5 a V6	Continua
Diferencial dQRS V1-2 y V6	Continua
dQRS* en V1 a V3 > 110ms	Dicotómica

Eje eléctrico cardiaco de QRS	Continua
Intervalo QT	Continua
Intervalo QT corregido	Continua
Onda T invertida en V1 a V4	Dicotómica
Onda T invertida en V5 a V6	Dicotómica
Onda T invertida en derivaciones inferiores	Dicotómica
Transición electrocardiográfica	Categórica
Duración de activación terminal TAD	Continua
Duración de activación terminal TAD >55ms	Dicotómica
Presencia de onda épsilon	Dicotómica
Bloqueo parietal	Dicotómica
Elevación del segmento ST	Dicotómica
Pobre progresión de la onda R	Dicotómica
Número de deflexiones QRS V1-2	Continua
Índice R/S en V1-V2 > 1	Dicotómica
Bloqueo de rama izquierda	Dicotómica
Bloqueo rama derecha completo	Dicotómica
Bloqueo rama derecha incompleto	Dicotómica
Bloqueo fascicular anterior	Dicotómica
Bloqueo fascicular posterior	Dicotómica
QRS fragmentado	Dicotómica
QRS de bajo voltaje en extremidades	Dicotómica
ECG normal	Dicotómica
Presencia de extrasístoles o taquicardia	Dicotómica
Morfología del QRS ancho	Dicotómica
Duración de QRS ancho en DI	Continua
Empastamiento de QRS ancho	Dicotómica
Transición de QRS ancho	Categórica

Variables de otros estudios Electrocardiográficos

Variable	Categoría
Prueba de esfuerzo	
• Se realizó si_no	Dicotómica
• Presencia de arritmias ventriculares	Dicotómica
Holter	
• Es realizó si_no	Dicotómica
• Número de EV durante el estudio	Continua
• EV más de 1,000 en 24h	Dicotómica
• Taquicardia ventricular	Dicotómica
Estudio electrofisiológico	
• Es realizó si_no	Dicotómica
• Inducción de arritmias ventriculares	Dicotómica

Variables arritmias detectadas en el estudio (2012 Hoffmayer)

Variable	Categoría
Fibrilación auricular	Dicotómica
Otra arritmia supraventricular	Dicotómica
Muerte cardiaca súbita abortada	Dicotómica
Taquicardia ventricular morfología BRIHH	Dicotómica
Taquicardia ventricular morfología BRDHH	Dicotómica
Eje eléctrico de taquicardia ventricular	Continua
Duración en DI \geq 120ms	Dicotómica
Empastamiento de QRS en múltiples derivaciones	Dicotómica
Transición en V5	Dicotómica
Extrasístoles ventriculares frecuentes*	Dicotómica

- EV frecuentes = $>1,000$ en Holter de 24h

Variables morfológicas obtenidas por estudios de imagen utilizadas en el estudio

Variable	Categoría
Tipo de estudio realizado	
Ecocardiograma	
<ul style="list-style-type: none"> • Se realizó si_no 	Dicotómica
<ul style="list-style-type: none"> • Crecimiento de AI 	Dicotómica
<ul style="list-style-type: none"> • Crecimiento de AD 	Dicotómica
<ul style="list-style-type: none"> • Dilatación de VI 	Dicotómica
<ul style="list-style-type: none"> • Dilatación de VD 	Dicotómica
<ul style="list-style-type: none"> • FEVI 	Continua
<ul style="list-style-type: none"> • TAPSE 	Continua
<ul style="list-style-type: none"> • Onda S tricuspídea 	Continua
<ul style="list-style-type: none"> • FACVD 	Continua
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia mitral 	Dicotómica
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia tricuspídea 	Dicotómica
<ul style="list-style-type: none"> • Acinesia, discinesia o aneurisma 	Dicotómica
<ul style="list-style-type: none"> • Grosor del ventrículo derecho 	Continua
<ul style="list-style-type: none"> • Hallazgos principales 	
Resonancia magnética	
<ul style="list-style-type: none"> • Se realizó si_no 	Dicotómica
<ul style="list-style-type: none"> • Crecimiento AI 	Dicotómica
<ul style="list-style-type: none"> • Crecimiento AD 	Dicotómica
<ul style="list-style-type: none"> • Dilatación del VI 	Dicotómica
<ul style="list-style-type: none"> • Dilatación del VD 	Dicotómica
<ul style="list-style-type: none"> • Volumen telediastólico del VI 	Continua
<ul style="list-style-type: none"> • Volumen telediastólico del VD 	Continua
<ul style="list-style-type: none"> • Grosor septal del VI 	Continua
<ul style="list-style-type: none"> • Grosor lateral del VI 	Continua
<ul style="list-style-type: none"> • Grosor lateral del VD 	Continua
<ul style="list-style-type: none"> • FEVI 	Continua
<ul style="list-style-type: none"> • FEVD 	Continua
<ul style="list-style-type: none"> • Acinesia, discinesia o aneurisma 	Dicotómica

• RTG ventrículo derecho	Dicotómica
• Tipo de reforzamiento	Categoría
• RTG ventrículo izquierdo	Dicotómica
• Tipo de reforzamiento	Categoría
• Localización de la fibrosis	Categoría
• Presencia de grasa intramiocárdica	Dicotómica
Biopsia cardiaca	
• Se realizó si_no	Dicotómica

Variables para establecer el diagnóstico definitivo

Variable	Categoría
Criterios estructurales	Dicotómica
Criterios de despolarización	Dicotómica
Criterios de repolarización	Dicotómica
Criterios por arritmias	Dicotómica
Criterio por antecedente familiar	Dicotómica
# Criterios diagnósticos mayores	Continua
# Criterios diagnósticos menores	Continua
Definición por criterios	Categoría

Variables sobre estratificación de riesgo

Variable	Categoría
Riesgo de MCS	Categoría

Variables sobre tipo de tratamiento durante el estudio

Variable	Categoría
Uso de betabloqueadores	Dicotómica
Uso de amiodarona	Dicotómica
Uso de otros antiarrítmicos	Dicotómica
Uso de diuréticos de asa	Dicotómica
Uso de IECA o ARAII	Dicotómica
Sotalol	Dicotómica
Flecainida	Dicotómica
Se realizó ablación	Dicotómica
Tiene indicación para DAI	Dicotómica
Se colocó desfibrilador automático implantable	Dicotómica

VARIABLES SOBRE DESENLACES DURANTE EL ESTUDIO

Variable	Categoría
Tiempo inicio de síntomas a diagnóstico	Continua
Progresión a insuficiencia cardiaca derecha	Dicotómica
Progresión a insuficiencia cardiaca izquierda	Dicotómica
Recurrencia de taquicardia ventricular	Dicotómica
Complicaciones tromboembólicas	Dicotómica
Muerte por cualquier causa	Dicotómica
Causa del fallecimiento	Categoría
Edad del fallecimiento	Continua

- Definición operacional de las variables electrocardiográficas

Intervalo PR	Inicio de la P a la primera deflexión QRS
Bloqueo AV de primer grado	Intervalo PR mayor a 200ms
dQRS en V1 a V3	Del inicio al final del complejo QRS en V1-V3
aQRS	Eje eléctrico del complejo QRS
Intervalo QT	Del inicio del QRS al final de la onda T
QTc	Intervalo QT corregido por fórmula de Bazett
Duración de activación terminal	Del nadir S al final de la despolarización QRS
Presencia de onda épsilon	Onda(s) de baja amplitud en el segmento ST en derivaciones V1 a V4
Bloqueo parietal	Diferencia entre dQRS en V1-2 y V5-6
QRS fragmentado	Presencia de 4 o más deflexiones en el complejo QRS
QRS de bajo voltaje en extremidades	Suma de amplitud R y S menor a 1mV

Resultados

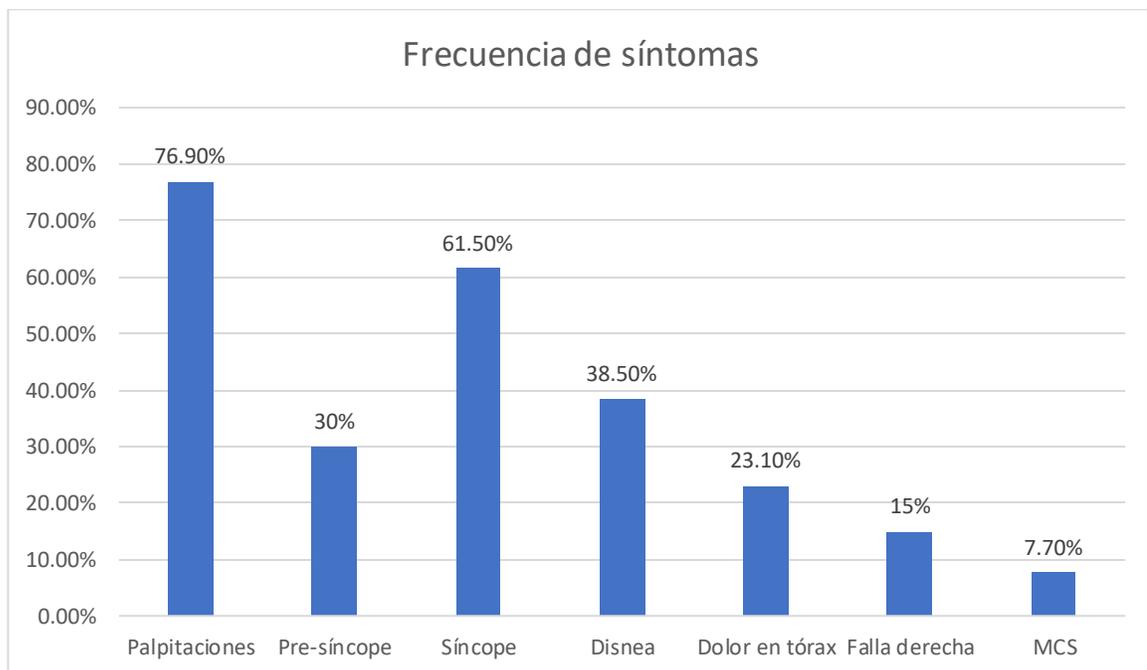
Se hizo una búsqueda de pacientes del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, con el diagnóstico de miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho de 2011 a 2019, los datos fueron obtenidos de manera retrospectiva del expediente clínico de los pacientes. Se incluyeron solamente pacientes mayores a 18 años, se identificaron 30 pacientes con sospecha de esta enfermedad, sólo 13 pacientes cumplieron con los criterios diagnósticos definitivos para MAVD.

Análisis de datos demográficos

El 84.6% de la población fueron hombres, la edad media de presentación fue de 37 años (DE 12.84), la mayor parte de los pacientes fue originario de Ciudad de México 23%, seguido de Guerrero 15% y Michoacán 15%. El 23% de los pacientes refirió en la historia clínica antecedentes familiares de muerte cardiaca súbita o enfermedad relacionada a arritmias. Al momento del diagnóstico 30% refirió realizar ejercicio de manera regular.

Cuadro clínico

La manifestación clínica más común durante el seguimiento fueron palpitaciones (76.9%) y síncope (61.5%). Otros síntomas menos frecuentes fueron disnea, pre-síncope, dolor en tórax y síntomas de insuficiencia cardiaca derecha. Sólo un paciente en esta serie se presentó como muerte cardiaca súbita abortada y la totalidad de los pacientes refirió al menos un síntomas cardiovascular durante el seguimiento.



La sospecha diagnóstica inicial en el 23% de los pacientes fue de miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, otros diagnósticos de sospecha iniciales en estos pacientes fueron: infarto agudo de miocardio sin enfermedad coronaria aterosclerótica (MINOCA por su siglas en inglés), miocardiopatía dilatada, miocarditis, síndrome de Brugada y disautonomía.

Electrocardiografía

Dentro de las características electrocardiográficas, uno de los pacientes no fue posible analizarlo ya que todos los electrocardiogramas mostraban ritmo de marcapasos, de los estudios analizados la onda T invertida en las derivaciones precordiales derechas fue el hallazgo más frecuente (88%), seguido de la prolongación en la duración del complejo QRS, duración de activación terminal mayor 55ms, bloqueo parietal y bloqueo de rama derecha. La presencia de onda epsilon solamente se encontró en 3 pacientes.

Característica electrocardiográfica	Frecuencia
Bloqueo AV de primer grado	3 (23%)
dQRS V1-3 \geq 110 ms	6 (46%)
Bloqueo parietal	6 (46%)
QT corregido	327 \pm 45
T invertida V1-V3	10 (92%)
T invertida V5-V6	3 (23%)
T invertida derivaciones inferiores (\geq 2 de 3)	3 (23%)
Duración de activación terminal ms	59 \pm 27
Duración de activación terminal \geq 55ms	6 (46%)
Presencia de onda epsilon	3 (23%)
QRS fragmentado (\geq 4 deflexiones en QRS)	2 (15%)
Elevación del segmento ST	1 (23%)
V1-2 con R/S $>$ 1	4 (30%)
BC-RDHH	5 (38%)
BI- RDHH	1 (7.7%)

En 8 casos fue posible documentar la presencia de taquicardia o extrasístoles ventriculares en el electrocardiograma de superficie (61%), la morfología en 7 de estos casos fue de bloqueo de rama izquierdo y 1 con bloqueo de rama derecha. El eje eléctrico del QRS de extra-sístoles o taquicardia ventricular sólo fue posible medirlo en 5 casos, todos ellos con conducción de bloqueo de rama izquierda, de los cuales 1 se encontró con eje eléctrico normal, 2 con desviación a la derecha (ambos en 120°) y 2 con desviación a la izquierda (ambos a -60°).

Prueba de esfuerzo y monitoreo electrocardiográfico de 24h

Durante su evaluación 3 pacientes (30%) fueron sometidos a prueba de esfuerzo en banda, de los cuales ninguno presentó síntomas, aumento en la frecuencia de extrasístoles ventriculares o taquicardia ventricular durante el esfuerzo.

Del total de pacientes, 8 de ellos (61.5%) cuentan con monitoreo electrocardiográfico de 24h en el expediente, en todos los casos se reportan extra-sístoles ventriculares, que van desde menos de 1%, hasta el 34%, en la totalidad de los pacientes en quienes se realizó estudio Holter, se reportan extrasístoles ventriculares y en 6 pacientes, es decir 75% tienen más de 1,000 extrasístoles ventriculares en el registro, finalmente cabe destacar que en el 50% se encontró al menos un episodio de taquicardia ventricular.

Estudios de imagen cardiovascular

Solamente 9 pacientes (69%) cuentan con estudio ecocardiográfico, de aquellos pacientes que cuentan con en este estudio, la dilatación de la aurícula derecha está presente en el 66% de los pacientes, y de la aurícula izquierda en 11%, hasta el 44% tienen cierto grado de dilatación del ventrículo izquierdo y 22% tienen función sistólica reducida, la fracción de expulsión promedio fue de $52 \pm 9\%$. Por este método de estudio el ventrículo derecho se encuentra dilatado en el 88.9% de los pacientes y se encuentran con disfunción ventricular sistólica de este ventrículo el 44%, el TAPSE promedio fue de $19\text{mm} \pm 5.9$, la velocidad de onda S tricuspídea de 7.35 ± 4.0 y la fracción de acortamiento del ventrículo derecho fue de $33 \pm 9.9\%$.

En cuanto el estudio de resonancia magnética fue realizado en 11 pacientes, lo que representa un 84% del total, por este método presentan fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en promedio fue de $50 \pm 9\%$ y se encontró por debajo del límite de referencia el 53% de los pacientes, el ventrículo derecho se encuentra dilatado en 84.6% de los casos estudiados, el volumen telediastólico promedio del ventrículo derecho se encontró en 178ml, la fracción de expulsión del ventrículo derecho en promedio fue de $43\% \pm 18.26\%$, la disfunción ventricular derecha está presente en 84% de los casos. En la secuencia inversión recuperación posterior a la administración de contraste endovenoso se observó reforzamiento tardío específicamente en ventrículo derecho en el 36% de los casos estudiados y realce tardío del ventrículo izquierdo en 63% de los sujetos estudiados. Las alteraciones la movilidad del ventrículo derecho se describieron en 36.4%.

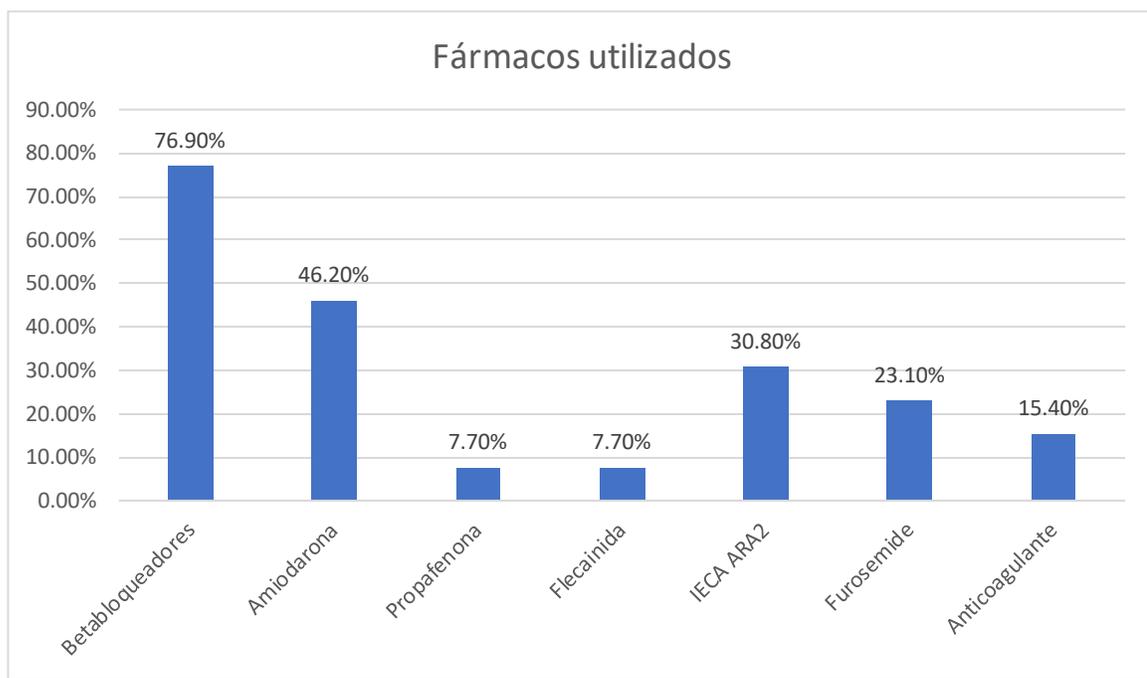
En 4 pacientes es decir el 30% se realizó angiotomografía cardiaca, en la totalidad de los estudios tomográficos realizados se reporta ventrículo derecho dilatado, se encontró datos

sugestivos de infiltración grasa en 2 pacientes (50%) y también se reporta alteración de la movilidad del ventrículo derecho en 2 de estas personas.

Tratamiento

Tratamiento farmacológico

En cuanto al tratamiento farmacológico de uso más frecuente de medicamentos fueron beta-bloqueadores en casi el 80% de los casos, seguido de amiodarona utilizado en 46% de los pacientes. Durante el seguimiento en la última consulta en el expediente clínico 2 pacientes refirieron no estar tomando ningún medicamento. Dos de los pacientes se encontraron en tratamiento con anticoagulantes orales en un caso fue por presencia de fibrilación auricular y en otro caso por flúter auricular, presencia de trombo en aurícula derecha y tromboembolia pulmonar.



Terapia electrofisiológica

En total 5 pacientes fueron sometidos a estudio electrofisiológico, en 4 de ellos fue posible inducir taquicardia ventricular, de los cuales 3 de ellos el origen de la taquicardia se identificó en el tracto de salida del ventrículo derecho y en un caso en la región anterior y sub-valvular del ventrículo derecho, en todos los pacientes en quienes fue posible inducir la taquicardia se realizó ablación reportada en el informe como exitosa. En total en 8 casos se colocó un desfibrilador automático implantable, lo cual representa el 61.5% de los pacientes.

Desenlaces

En nuestra serie el tiempo desde inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 1.77 años, en la mayoría de los casos fue menor a un año, pero hay casos con retraso en el diagnóstico de hasta 8 años desde aparición de las primeras molestias, en 9 pacientes (69%), el diagnóstico se estableció desde el primer año de haber ingresado en el Instituto, en el resto de los pacientes el diagnóstico se estableció en un periodo entre 2 y hasta 8 años, la paciente que tuvo mayor retraso en el diagnóstico fue catalogada inicialmente como con disautonomía. El 84% de los pacientes al menos por imagen mostró disfunción ventricular derecha y hasta el 50% de los pacientes muestran disfunción ventricular sistólica izquierda. No se reportaron fallecimientos durante las hospitalizaciones, pero dos casos perdieron seguimiento en el Instituto por más de dos años y un paciente presentó un episodio de tromboembolia pulmonar relacionado a presencia de trombo en aurícula derecha.

Conclusiones

Las características clínicas de los pacientes incluidos en esta serie con el diagnóstico de miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho son similares a las reportadas en otros estudios, siendo los principales afectados personas del sexo masculino y personas jóvenes, los datos clínicos de presentación más frecuentes son: palpitaciones, síncope, pre-síncope y disnea. [8], algunos estudios han demostrado que el sexo masculino confiere peor pronóstico [29]

La presencia de palpitaciones y/o síncope cardiogénico, acompañado de los patrones electrocardiográficos descritos o en su defecto, la presencia de taquicardia ventricular con morfología de rama izquierda asociado alteraciones morfológicas del ventrículo derecho deben hacer sospechar fuertemente al clínico el diagnóstico de esta enfermedad. [13] [18].

Los hallazgos electrocardiográficos encontrados indican que no existe un patrón universal para el diagnóstico de esta enfermedad [19]; sin embargo, los hallazgos que se encontraron con mayor frecuencia en nuestros pacientes son: la presencia de onda T invertida más allá de V3, la diferencia de la duración del QRS en V1-V2 vs V6 amplia, la duración de activación terminal prolongada y la presencia de bloqueo de rama derecha ya sea avanzado o incompleto. Algunos hallazgos menos frecuentes que se pueden encontrar en estos pacientes son ondas epsilon y QRS fragmentado los cuales también se encontraron en algunos de nuestros pacientes. El análisis sistemático del electrocardiograma es fundamental para identificar las alteraciones que hacen pensar en esta enfermedad. [30]

Como estudios de extensión en electrocardiografía, la prueba de esfuerzo se realizó en pocos pacientes y no fue de utilidad para el diagnóstico o estratificación de los mismos, por otro lado el monitoreo ambulatorio electrocardiográfico de 24h demostró presencia de extrasístoles ventriculares frecuentes y episodios de taquicardia ventricular en la mayoría

de los pacientes, por lo que este estudio es útil con fines pronósticos y para el seguimiento, con la finalidad de definir las estrategias terapéuticas subsecuentes. La presencia de tanto taquicardia ventricular sostenida como no sostenida se relaciona a mayor riesgo de eventos adversos [29]

El estudio de imagen que se prefiere en nuestro Instituto para evaluar pacientes con sospecha de miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho es la resonancia magnética, por este método de estudio además de las alteraciones típicas de esta enfermedad se encontró disfunción ventricular sistólica izquierda en el 50% y reforzamiento tardío con gadolínico del ventrículo izquierdo en 63% de los casos reportados en esta serie, por lo que en concordancia con otros estudios se concluye que esta enfermedad no es exclusiva del ventrículo derecho y con frecuencia se puede documentar alteraciones morfológicas y funcionales biventricular. Aunque no es parte de los criterios de inclusión por su baja especificidad, la tomografía resultó ser útil para identificar datos sugestivos de infiltración grasa hasta en el 50% de los pacientes en quienes se realizó dicho estudio.

En cuanto al tratamiento y de acuerdo a las recomendaciones internacionales, la mayoría de los pacientes recibe betabloqueador y en caso necesario un segundo anti-arrítmico como amiodarona, el 23% de los pacientes requirió diurético para mejorar los síntomas de insuficiencia cardíaca derecha y 2 pacientes se encontraron con anticoagulación oral por presencia de fibrilación o flúter auricular.

En 61% de los casos analizados se colocó desfibrilador automático implantable ya se como prevención primaria en pacientes que se definieron como alto riesgo o secundaria. El 38% de los pacientes fue llevado a estudio electrofisiológico, en la mayoría se logró la inducción de la taquicardia ventricular y su ablación eficaz, este tratamiento es particularmente útil para reducir los eventos arrítmicos y en quienes son portadores de desfibrilador para reducir las terapias inadecuadas, la utilidad en desenlaces como muerte por cualquier causa aún es controversial y se debe establecer en estudios prospectivos grandes. El desencadenar la taquicardia durante el estudio electrofisiológico se ha relacionado a peor pronóstico [29]

Discusión

La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho es una causa potencialmente prevenible de muerte súbita cardíaca principalmente en personas jóvenes, saber reconocer las características clínicas, electrocardiográficas y por imagen de estos pacientes es importante para prevenir complicaciones. En otros países se reporta una prevalencia de 1 en 2,000 a 5,000 habitantes, en México no se encuentran publicaciones sobre registros o series de casos con respecto a esta enfermedad, este estudio es un esfuerzo inicial para conocer las características clínicas, epidemiológicas y de los estudios de imagen de los pacientes que padecen MAVD. El conocer con precisión el perfil clínico de estos pacientes en nuestra población nos permitirá identificar de manera oportuna a estos pacientes.

Para llegar al diagnóstico de esta enfermedad es necesario un alto índice de sospecha y requiere la intervención de un equipo multidisciplinario para su correcta estratificación y diagnóstico, en este estudio el 76% la sospecha inicial diagnóstica fueron otras causas

distintas a MAVD, en la gran mayoría de los casos el diagnóstico se estableció durante los primeros meses de seguimiento, pero en uno de los casos el diagnóstico se estableció hasta 8 años después del inicio de los síntomas.

Es importante el desarrollo de un equipo multidisciplinario que incluya electrofisiólogos, especialistas clínicos en miocardiopatías, especialistas en imagen cardiovascular y genetistas para la atención adecuada de estos pacientes y sus familiares. Dada la característica de herencia autosómica dominante de esta enfermedad es relevante realizar estudios de tamizaje en los familiares de primer grado de afectados con DAVD como parte de la prevención de muerte cardíaca súbita en nuestra población.

Las limitantes del presente estudio son: su naturaleza retrospectiva, la dificultad de obtener antecedentes familiares precisos de manera retrospectiva, la ausencia de realización de biopsias miocárdicas para establecer diagnóstico de certeza y el reporte estandarizado de estudios de imagen que no incluye las mediciones necesarias para la definición operacional de caso de acuerdo a los lineamientos internacionales. Para ofrecer una mejor atención a este grupo de pacientes se propone la inclusión a una clínica propia multidisciplinaria con la finalidad de atender a estos enfermos y darles seguimiento de manera retrospectiva.

Bibliografía

- [1] L. M. y. R. B. Josep Brugada, «Displasia arritmogénica del ventrículo derecho,» *Rev Esp Cardiol*, pp. 541-547, 1997.
- [2] L. GM, *De Motu Cordis et Aneurysmatibus Opus Posthumum*, Nápoles, 1736.
- [3] F. G. G. G. e. a. Marcus F, «right ventricular,» *Circulation*, p. 384–98, 1982.
- [4] N. A. C. D. R. L. Thiene G, «Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people,» *N Engl J Med*, pp. 129-33, 1982.
- [5] T. G. C. B. e. a. Nava A, «Familial occurrence of right,» *J Am Coll Cardiol*, p. 1222–28, 1989.
- [6] T. M. M. W. Peters S, «Prevalence of right ventricular,» *Int J Cardiol*, p. 499–501, 2004.
- [7] T. P. N. A. e. a. Daliento L, «Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in young versus adult patients: similarities and differences.,» *J Am Coll Cardiol*, pp. 655-64, 1995.
- [8] F. G. M. F. e. a. Bauce B, «Comparison of clinical features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in men versus women,» *Am J Cardiol*, p. 1252–57, 2008.
- [9] W. T. L. M. e. a. Corrado D, «Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an International Task Force consensus state,» *Circulation*, pp. 441-53, 2015.
- [10] T. G. C. D. A. A. N. A. V. M. Basso C, «Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: dysplasia,» *Circulation*, pp. 983-91, 1996.
- [11] S.-O. S. H. S. A. R. Gerlis LM, «Dysplastic conditions of the right ventricular myocardium: Uhl's anomaly vs arrhythmogenic right ventricular dysplasia.,» *Br Heart J*, p. 142–50., 1993.
- [12] M. W. B. M. e. a. Richardson P, «Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies.,» *Circulation*, p. 841–42, 1996.
- [13] D. C. F. I. M. A. N. G. T. Cristina Basso, «Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy,» *Lancet*, p. 1289–1300, 2009.
- [14] C. E. D. B. Basso C, «Ultrastructural evidence of intercalated disc remodelling in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy:,» *Eur Heart J*, pp. 1847-54, 2006.
- [15] L. R. G. Garcia-Gras E, «Suppression of canonical Wnt/beta-catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy,» *J Clin Invest*, pp. 2012-21, 2006.

- [16] F. R. T. J. e. a. Fontaine G, «Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a clinical model for the study of,» *Jpn Circ J*, pp. 515-38, 1984.
- [17] M. H. C. W. e. a. Sato PY, «Loss of plakophilin-2 expression leads to,» *Circ Res*, pp. 523-6, 2009.
- [18] M. P. M. S. L. M. a. H. C. M. Domenico Corrado, «Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy,» *n engl j med*, pp. 61-72, 2018.
- [19] B. C. T. H. e. a. Nasir K, «Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity: a need to broaden diagnostic criteria.,» *Circulation*, p. 1527–34, 2004.
- [20] F. A. B. B. e. a. Nava A, «Signal-averaged electrocardiogram in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and ventricular arrhythmias.,» *Eur Heart J*, p. 58–65, 2000.
- [21] N. M. W. A. e. a. Cox MG, «Activation Delay and VT Parameters in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy: Toward Improvement of Diagnostic ECG Criteria.,» *J Cardiovasc Electrophysiol*, p. 775–81, 2008.
- [22] K. E. O. T. e. a. Bluemke DA, «MR Imaging of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: morphologic findings and interobserver reliability,» *Cardiology*, p. 153–62, 2003.
- [23] P. S. S. P. Sen-Chowdhry S, « Cardiovascular magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy revisited: comparison with Task Force Criteria and genotype,» *J Am Coll Cardiol*, pp. 2132-40., 2005.
- [24] R. G. T. G. e. a. Daliento L, «Diagnostic accuracy of right ventriculography in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy,» *Am J Cardiol*, p. 741–45, 1990.
- [25] G. J. J. C. Bhonsale A, «Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers.,» *Eur Heart J*, pp. 847-55, 2015.
- [26] S. P. M. W. Sen-Chowdhry S, «Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy.,» *J Am Coll Cardiol*, pp. 1813-21, 2007.
- [27] M. S. J. C. e. a. Philips B, «Outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy.,» *Circ*, pp. 499-505, 2012.
- [28] t. R. A. S. A. e. a. Philips B, «Outcomes and ventricular tachycardia recurrence characteristics after epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy.,» *Heart Rhythm*, pp. 716-25, 2015.
- [29] M. Laurens P. Bosman, «Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis,» *Heart Rhythm*, pp. 1097-1107, 2018.

[30] A. B.-G. A. B. d. L. Jose´ Nunes de Alencar Neto Adrian Baranchuk, «Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: an electrocardiogram-based review,» *Europace*, pp. 1-10, 2017.