

ACTUALIZACIÓN EN MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA. LO NUEVO Y NO TAN NUEVO

UPDATE ON ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY. WHAT'S NEW AND NOT SO NEW

BLANCO R^{1,2}, PÉREZ DE ARENAZA D^{1,2}, VERGARA J³, FALCONI M²

RESUMEN

La miocardiopatía arritmogénica es un síndrome clínico genéticamente determinado, caracterizado por un progresivo reemplazo fibroadiposo del miocardio asociado a la presencia de arritmias ventriculares frecuentes, y con marcada predisposición a la muerte súbita.

Si bien históricamente se describieron cambios estructurales del ventrículo derecho (y es por esto que anteriormente se la conocía como displasia arritmogénica del ventrículo derecho), a lo largo de las últimas décadas empezamos a entender que en la mayoría de los casos el compromiso es biventricular e incluso cada vez hay mayor evidencia de la existencia de fenotipos izquierdos con una evolución clínico-imagenológica particular, con lo cual el término más correcto hoy en día es el de miocardiopatía arritmogénica (MCA).

La incorporación de las modificaciones propuestas por el grupo de Padua para el diagnóstico de MCA en el 2020 ha ofrecido una aproximación multiparamétrica donde las alteraciones funcionales y estructurales de ambos ventrículos, los hallazgos en la caracterización tisular, las alteraciones electrofisiológicas así como también la historia familiar o presencia de variantes genéticas patogénicas se relacionan para establecer un nuevo score de probabilidad.

Esta revisión intenta dar cuenta de la importancia de realizar un diagnóstico oportuno de este síndrome clínico.

Palabras clave: miocardiopatía arritmogénica.

ABSTRACT

Arrhythmogenic cardiomyopathy is a genetically determined clinical syndrome, characterized by progressive fibrofatty replacement of the myocardium associated with the presence of frequent ventricular arrhythmias, and with a marked predisposition to sudden cardiac death.

Although structural changes of the right ventricle were historically described (and this is why it was previously known as arrhythmogenic right ventricular dysplasia), over the last decades we began to understand that in most cases the involvement is biventricular and there is even increasing evidence of the existence of left phenotypes with a particular clinical-imaging course, which is why the most appropriate term today is arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM).

The incorporation of the modifications proposed by the Padua group for the diagnosis of

ACM in 2020 has offered a multiparametric approach where the functional and structural alterations of both ventricles, the findings in tissue characterization, electrophysiological alterations as well as family history or presence of pathogenic genetic variants are related to establish a new probability score.

This review attempts to explain the importance of making a timely diagnosis of this clinical syndrome.

Keywords: arrhythmogenic cardiomyopathy

REVISTA CONAREC 2024;39(170):78-85 | [HTTPS://DOI.ORG/10.32407/RCON/2024170/0078-0085](https://doi.org/10.32407/RCON/2024170/0078-0085)

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía arritmogénica es un síndrome clínico genéticamente determinado, caracterizado por un progresivo reemplazo fibroadiposo del miocardio^{1,2} asociado a la presencia de arritmias ventriculares frecuentes, y con marcada predisposición a la muerte súbita.

Su incidencia afecta aproximadamente a 1/2000 a 1/5000 personas en la población general, siendo la causa más prevalente de muerte súbita en deportistas en algunas regiones de Europa³.

Si bien históricamente se describieron cambios estructurales del ventrículo derecho (y es por esto que anteriormente se la conocía como *displasia arritmogénica del ventrículo derecho*), a lo largo de las últimas décadas empezamos a entender que en la mayoría de los casos el compromiso es biventricular e incluso cada vez hay mayor evidencia de la existencia de fenotipos izquierdos con una evolución clínico-imagenológica particular, con lo cual el término más correcto hoy en día es el de *miocardiopatía arritmogénica* (MCA)⁴.

En relación a su origen genético, es importante destacar que en la mayor parte de los casos el modo de transmisión familiar es de tipo autosómico dominante, con lo cual cada uno de los familiares directos del paciente afectado tiene 50% de chances de ser portador de la misma variante genética y, por ende, de desarrollar la misma enfermedad. Solo en algunos síndromes clínicos graves la herencia puede ser de tipo autosómico recesivo, por lo que la probabilidad de portar la misma variante (mutación) se reduce al 25% en cada uno de ellos.

Esta revisión intenta dar cuenta de la importancia clínica de realizar un diagnóstico oportuno de este síndrome clínico, así como también de las dificultades con las que nos encontramos durante el proceso diagnóstico de estos pacientes.

1. Sección de Cardiopatías heredo familiares y de base genética, Instituto de Medicina Cardiovascular (IMedCV), Servicio de Cardiología. Hospital Italiano de Buenos Aires

2. Sección Imágenes Cardíacas, Servicio de Cardiología. Hospital Italiano de Buenos Aires

3. Sección Electrofisiología, Servicio de Cardiología. Hospital Italiano de Buenos Aires

✉ **Correspondencia:** conarec revista@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 15/07/2023 | Aceptado: 15/07/2023

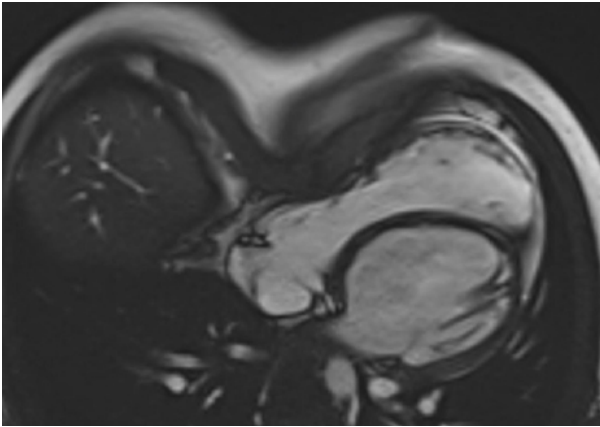


Figura 1. Imagen de cinerresonancia de corte axial de RM cardíaca en 4 cámaras. Imagen de alteración morfológica del ventrículo derecho en paciente con pectus excavatum. Se observa deformación de la cara anterior del ventrículo derecho asociado a hundimiento del esternón por la presencia de pectus excavatum. Dichas variaciones de la morfología del ventrículo derecho pueden llevar al diagnóstico erróneo de miocardiopatía arritmogénica.

DISCUSIÓN

DEBILIDADES DEL USO DE LOS CRITERIOS REVISADOS DE LA TASK FORCE CANADIENSE DE 2010 PARA EL DIAGNÓSTICO DE MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA

Teniendo en cuenta la alta prevalencia de compromiso biventricular, esta propuesta de criterios diagnósticos es considerada cada vez menos sensible y específica; sobre todo si se tiene en cuenta la presencia de formas subclínicas de presentación que pueden tener este grupo de pacientes.

Si bien los criterios de MCA revisados en el 2010 aumentaron la especificidad del diagnóstico, todavía carecen de sensibilidad, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad.

Dentro de las dificultades que nos encontramos al aplicar estos criterios se encuentran:

- El análisis aislado del compromiso estructural y electrocardiográfico de las cavidades derechas lleva al sobrediagnóstico de cuadros clínicos que cursan con similares alteraciones pero tienen un sustrato completamente distinto y que aquí llamaremos “los simuladores” (ver sección “Escenarios de confusión y posibles falsos positivos”).
- Los valores de corte por encima de los cuales la afectación de los volúmenes o función ventricular derecha son diagnósticos de MCA lleva al subdiagnóstico de formas incipientes, fenotipos izquierdos o de la afectación de familiares.
- Los criterios diagnósticos imagenológicos están orientados a la detección de la cardiopatía avanzada con compromiso fundamentalmente derecho, por lo que formas sutiles, incipientes o izquierdas podrían no ser diagnosticadas. No se considera la capacidad de caracterización tisular del estudio por las nuevas técnicas en resonancia magnética, como son las secuencias de *mapping* y las imágenes de realce tardío de gadolinio.
- El espectro de presentación clínica es amplio y las alteraciones estructurales y funcionales no son condición *sine qua non* para el desarrollo de arritmias graves o de muerte súbita. Cada vez

existe más acerca de las “miocardiopatías ocultas” (término conocido en la literatura como *concealed cardiomyopathy*) que corresponden a aquellos pacientes que aún en ausencia de daño estructural evidente pueden evolucionar con arritmias ventriculares graves⁵.

- Ignora el compromiso de ventrículo izquierdo que está presente hasta en el 85% de todos los casos de MCA. Particularmente en este escenario, la presencia de fibrosis tiene alto valor predictivo negativo para el diagnóstico de fenotipos izquierdos que clásicamente no se asocian a alteraciones de genes desmosomales.
- La biopsia endomiocárdica (BEM) tiene baja sensibilidad para el diagnóstico dado que suele haber un compromiso parcheado e infrecuentemente afecta el *septum* interventricular, sitio donde se toman dichas muestras para el análisis anatomopatológico.
- La infiltración grasa aislada no es específica para el diagnóstico de MCA. Cuando está presente tiene valor solo si se encuentra asociada a fibrosis, disenergias y deformaciones estructurales regionales o globales.

La incorporación de las modificaciones propuestas por el grupo de Padua para el diagnóstico de MCA en el 2020 ha ofrecido una aproximación multiparamétrica donde las alteraciones funcionales y estructurales de ambos ventrículos, los hallazgos en la caracterización tisular, las alteraciones electrofisiológicas así como la historia familiar o presencia de variantes genéticas patogénicas se relacionan para establecer un nuevo *score* de probabilidad. Se incorpora el uso de resonancia magnética cardíaca y las imágenes de realce tardío de gadolinio, herramientas clave para la identificación del compromiso izquierdo⁶. Los criterios de Padua enfatizan el concepto que para realizar diagnóstico de MCA al menos un criterio morfofuncional o estructural debe estar presente.

ESCENARIOS DE CONFUSIÓN Y POSIBLES FALSOS POSITIVOS

- Sobrecarga de volumen y causas secundarias de disfunción ventricular derecha. La dilatación de cavidades derechas no es un hallazgo específico en el contexto del estudio de arritmia ventricular. Esta podría ser secundaria a situaciones de sobrecarga de volumen ventricular derecha, como las anomalías parciales de los retornos venosos pulmonares, así como algunos subtipos de comunicación interauricular que podrían pasar desapercibidos al momento del estudio estándar de estos pacientes. Asimismo, y dependiendo del origen de la arritmia, se puede observar cierto grado de disfunción ventricular, habitualmente biventricular, que podría llegar a corresponder con grados leves de taquimiocardiopatía⁷.
- Deformidades de la pared del tórax y accidentes anatómicos. Las alteraciones regionales de la deformación parietal en relación a la pared libre y segmentos apicales del ventrículo derecho son comunes en pacientes con *pectus excavatum*, o asociados a la inserción habitual de la banda moderadora (**Figura 1**).
- Miocardiopatías arritmogénicas no clásicas. Existen patologías sistémicas como la sarcoidosis cardíaca que puede cursar con arritmia ventricular, así como con extensa fibrosis biventricular y patrones de realce de gadolinio heterogéneos y extensos,

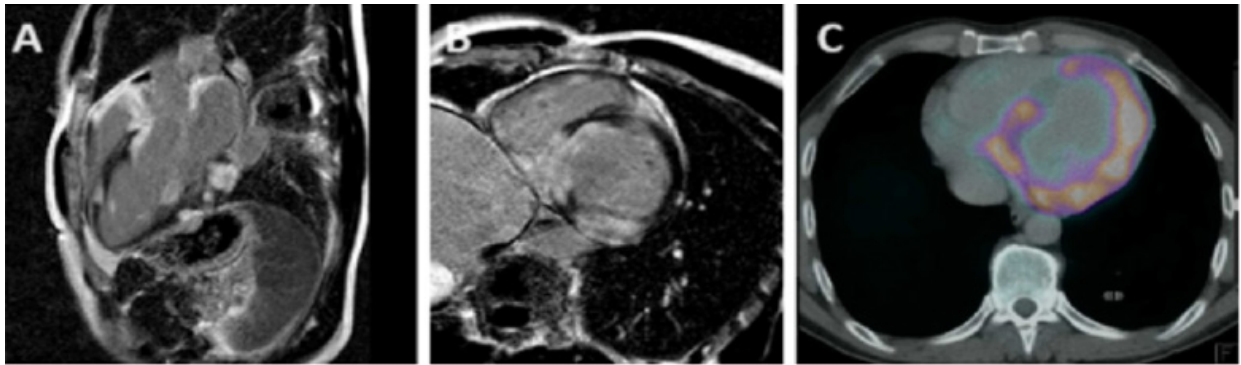


Figura 2. Imágenes de cinerresonancia en paciente con sarcoidosis. A) y B) Cortes de eje largo y eje corto medioventricular en secuencias de realce tardío de gadolinio (PSIR) con patrón parcheado, intramiocárdico, transmural y subendocárdico, afectan múltiples regiones del miocardio biventricular con predominio del septum interventricular. C) Imagen de FDG-PET que muestra actividad metabólica intensa (SUV) compatible con proceso inflamatorio extenso y agudo. Extraído de Sección Imágenes Cardíacas del Hospital Italiano de Buenos Aires.

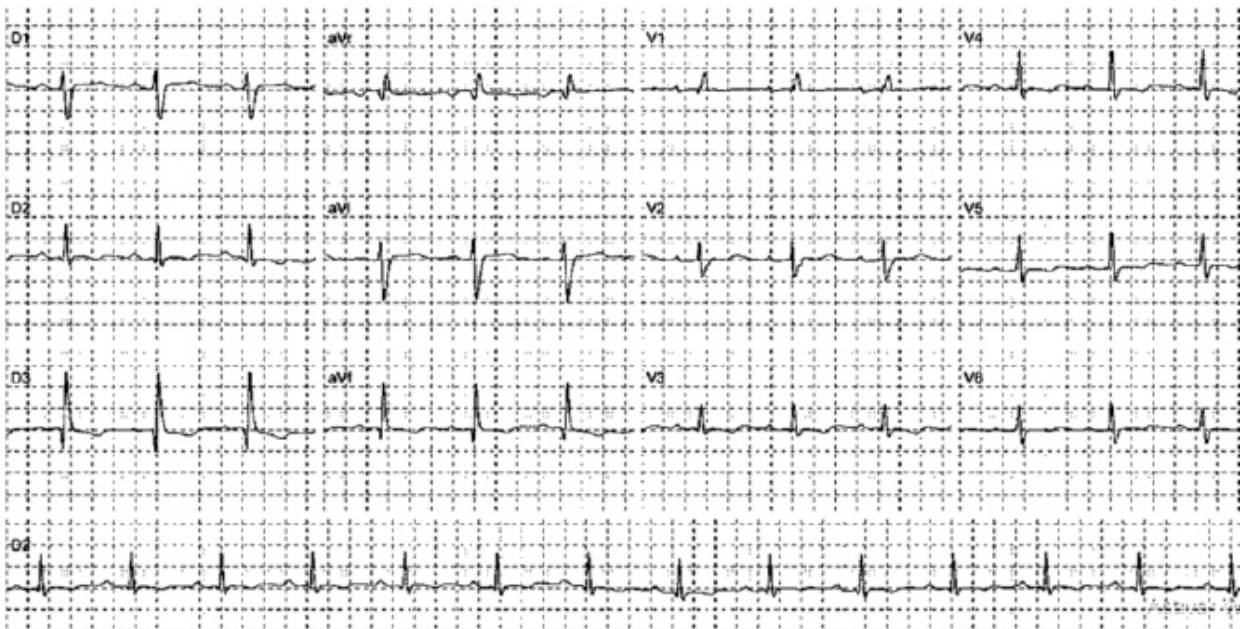


Figura 3. Electrocardiograma de trastorno de la repolarización en paciente con miocardiopatía dilatada. Se observa la presencia de ondas T negativas en DII, DIII y aVF así como también en derivaciones precordiales de V1 a V6 en ausencia de bloqueo de rama derecha en paciente portador de MCD con fenotipo biventricular. Extraído de Sección Electrofisiología del Servicio de Cardiología de adultos del Hospital Italiano de Buenos Aires.

similares a las observadas en algunos casos extremos de MCA con compromiso predominantemente izquierdo⁸ (**Figura 2**). Sin embargo, el origen particular e inmunomediado, la falta de compromiso familiar y la posibilidad de un tratamiento específico de esta miocardiopatía obligan a su descarte.

Otro dato interesante de remarcar es que existe solapamiento clínico con la miocardiopatía dilatada (MCD), dado que algunos pacientes pueden presentarse con arritmia ventricular grave en contexto de dilatación y disfunción biventricular o ventricular izquierda aislada. Como regla general, los distintos tipos de MCD no isquémicas suelen tener menor extensión y monto de fibrosis, con mayor grado de disfunción ventricular asociada; la forma de presentación clínica fundamentalmente está vinculada con la insuficiencia cardíaca, siendo la prevalencia de arritmias graves menor⁹. La presencia de arritmias habitualmente correlaciona con el mayor grado de compromiso en la fracción de eyección.

Debido a ello, la importancia en el concepto de MCA para hacer referencia en realidad a un grupo heterogéneo de miocardiopatías que pueden o no tener dilatación y disfunción ventricular (sea izquierda o derecha), pero cuya forma de presentación inicial está relacionada con la arritmia ventricular grave y el riesgo incrementado de muerte súbita.

Asimismo, encontramos también cierto solapamiento en relación al origen genético de ambas entidades –MCD y MCA– que hace necesaria la búsqueda etiológica más allá de la descripción fenotípica. Sobre todo, teniendo en cuenta algunos genes y variantes genéticas con especial incidencia de muerte súbita. Tal es así que esta información ya ha sido incorporada para la toma de decisiones en las últimas guías de práctica clínica para prevención de muerte súbita¹⁰, y algunos genotipos particulares tendrían indicación de desfibrilador implantable aun sin eventos clínicos ni la necesidad de un deterioro grave de la fracción de eyección.



Figura 4. Onda épsilon en paciente con miocardiopatía arritmogénica. Empastamiento y retardo de fuerzas finales del QRS en derivaciones precordiales derechas (onda épsilon). Asimismo, se observa prolongación del intervalo PR. Extraído de Sección Electrofisiología del Servicio de Cardiología de adultos del Hospital Italiano de Buenos Aires.

HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS

1. Electrocardiograma.

El electrocardiograma puede ser normal en el 20% de los pacientes; y en la mayor parte de los casos pueden observarse trastornos de repolarización, como las ondas T negativas en derivaciones precordiales derechas en sujetos con desarrollo pospuberal completo, especialmente en ausencia de bloqueo de rama derecha (BCRD) u otros trastornos de conducción interventricular¹ (**Figura 3**).

La presencia de hipovoltaje en derivaciones frontales, sobre todo si se asocian a T negativas en derivaciones laterales como V5 V6 y DI aVL deben incorporarse en el pensamiento clínico, porque suelen estar presentes en los fenotipos izquierdos de MCA.

Otra característica históricamente descrita como específica del fenotipo derecho de miocardiopatía arritmogénica es la presencia de lo que se conoce como "onda épsilon" en el ECG, aunque la sensibilidad para este hallazgo es baja, cercana al 30%. El mecanismo subyacente de la formación de la onda épsilon implica una alteración en la conducción eléctrica del corazón, específicamente en la capa subepicárdica del ventrículo derecho. Esta alteración conduce a una disrupción en la propagación del impulso eléctrico a través de esta región debido a la desorganización de las uniones entre miocitos, lo que resulta en una conducción lenta de los impulsos eléctricos. Se visualiza en el ECG como una pequeña deflexión positiva inmediatamente posterior al complejo QRS, representa los potenciales eléctricos de baja amplitud y especialmente se puede observar en las derivaciones V1 a V3 entre el final del QRS y el comienzo de la onda T. Si bien fue considerado un criterio mayor para el diagnóstico clásico de miocardiopatía arritmogénica, hoy en día se lo considera un criterio menor² por su dependencia del muestreo y filtros de las señales del ECG y elevada variabilidad interobservador² (**Figura 4**).

Es importante destacar que la presencia de la onda épsilon en el ECG

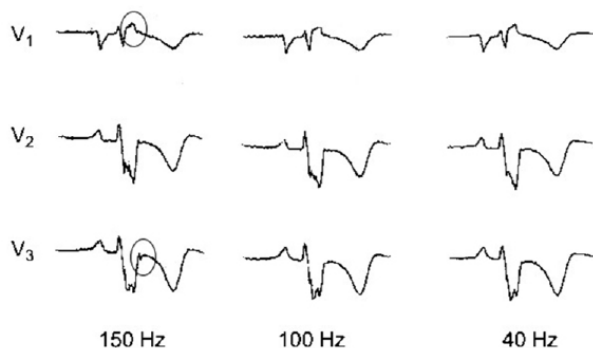


Figura 5. Onda épsilon a la luz de distintos filtros de frecuencia. Se observa la sobreexpresión de la misma con el incremento de los Hz en el filtro del ECG de superficie señalado con un círculo. Paciente portador de MCD con fenotipo derecho. Modificado de: García-Niebla J, Baranchuk A, Bayés de Luna A. Epsilon Wave in the 12 Lead Electrocardiogram: Is Its Frequency Underestimated? *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(4):43811.

no es exclusiva de la miocardiopatía arritmogénica y puede observarse en otras condiciones cardíacas, como el síndrome de Brugada, por ejemplo.

Por lo anteriormente mencionado, hoy en día la utilización de la onda Epsilon como criterio diagnóstico es considerada imprecisa, ni específica ni sensible.

Si bien sólo 3 de cada 10 pacientes presentarán este hallazgo, es necesaria la utilización adecuada de los filtros de paso bajo para incrementar la sensibilidad del registro de superficie. En la práctica diaria, los ECG se realizan con un filtro de paso bajo de 40 Hz con el objetivo de reducir el ruido muscular y mejorar la estética del registro. En este sentido, se recomienda aplicar un punto de corte óptimo del filtro de paso bajo para no omitir señales que pueden ser importantes desde el punto de vista clínico (QRS y sus muescas, onda J y espícula de marcapasos), siendo el mismo en 150 Hz para adolescentes y adultos¹¹ (**Figura 5**).

Existen otras alteraciones eléctricas en el diagnóstico de MCA: como la taquicardia ventricular no sostenida o sostenida con morfología de bloqueo completo de rama izquierda (BCRI) con eje superior (QRS negativo o indeterminado en las derivaciones inferiores y positivo en aVL) que representa un criterio mayor o la duración del QRS ≥ 114 ms; 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 BCRD.

Por otro lado, la taquicardia ventricular no sostenida o sostenida de configuración del TSVD, con morfología de BCRI con eje inferior (QRS positivo en las derivaciones II, III y aVF y negativo en aVL) o la onda épsilon (señales de baja amplitud reproducibles entre el final del complejo QRS y el inicio de la onda T) en las derivaciones precordiales V1 a V3, se consideran criterios menores¹.

Los pacientes con MCA pueden presentar EV frecuentes, taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) o sostenida (TVS). La morfología habitual presenta imagen de bloqueo completo de rama izquierda (BCRI), y eventualmente puede tener configuración del taquicardia ventricular del TSVD, con eje inferior (QRS positivo en las derivaciones II, III y aVF y negativo en aVL) y transición entre V3-V4. Sin embargo, es importante remarcar que esta morfología corresponde con la mayor parte de las TV benignas. Con lo cual es necesario demostrar ausencia de cardiopatía estructural ante la presencia de la misma.

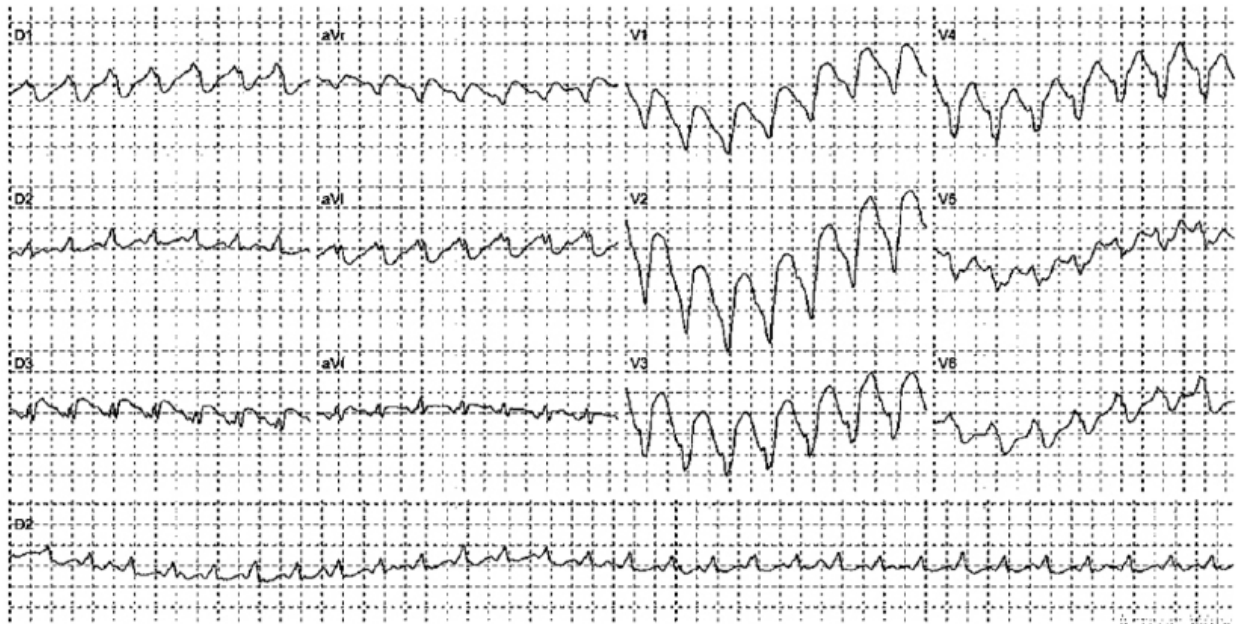


Figura 6. Taquicardia ventricular con morfología de bloqueo de rama izquierdo. ECG que muestra taquicardia ventricular sostenida con morfología de BCRl y eje superior en paciente hombre joven, portador de MCD con fenotipo derecho y con colocación de CDI en prevención secundaria de muerte súbita. Extraído de Sección Electrofisiología del Servicio de Cardiología de adultos del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Por otro lado, la presencia de TV con imagen de BCRD y eje superior puede estar indicando un fenotipo izquierdo y siempre debe alertar a la malignidad del cuadro¹² (**Figura 6**).

2. Ecocardiograma

Los criterios diagnósticos ecocardiográficos se basan principalmente en la presencia de trastornos de motilidad en la pared del ventrículo derecho, asociados a cierto grado de dilatación y/o disfunción de dicha cámara. Sin embargo, estos criterios son poco sensibles y específicos, sumado a que esta cámara es de difícil valoración por ecocardiografía en un gran número de personas. Otras técnicas han sido evaluadas (*strain* de ventrículo derecho, dispersión mecánica) que no son consideradas en las guías actuales. Además, no se considera el compromiso asociado o aislado del ventrículo izquierdo¹³⁻¹⁵. Una de las nuevas tecnologías ecocardiográficas es la ecocardiografía 3D, cuya principal utilidad sobre la ecocardiografía convencional, es la mayor capacidad del método para detectar trastornos regionales de la motilidad del ventrículo derecho¹⁶.

3. Tomografía computada

Si bien no es ampliamente utilizada y no considerada en las guías, la tomografía axial computarizada puede ser de gran utilidad dada su precisión en la evaluación de volúmenes ventriculares, función ventricular y evaluación de infiltración grasa. En pacientes con dispositivos implantables u otra contraindicación a resonancia cardíaca, la tomografía puede ser una alternativa de gran utilidad¹⁷.

4. Resonancia magnética cardíaca (RMC)

En los pacientes índice, es decir, aquellos pacientes con diagnóstico por otro método de miocardiopatía arritmogénica, está recomendada la realización (Evidencia IB) al menos una vez en la vida para realizar una correcta medición de los volúmenes y fracción

de eyección biventriculares así como también para lograr una correcta caracterización tisular¹⁸.

La evaluación de la motilidad regional por RMC es mucho más fácil que por otras técnicas por imagen como la ecocardiografía, y forman parte de los criterios diagnósticos.

La introducción del uso de la resonancia en los criterios de Padua incrementó la especificidad diagnóstica al incorporar el realce tardío de gadolinio (RTG) transmural en al menos 1 segmento del VD, aunque este hallazgo presenta escasa sensibilidad dado lo delgado del músculo cardíaco del VD, lo cual dificulta su correcta visualización. Por otro lado, la presencia de infiltración grasa, si bien ha sido históricamente resaltada como una característica fundamental para el diagnóstico, carece de especificidad y puede estar relacionada con múltiples orígenes con lo cual no debería considerarse como un criterio diagnóstico mayor. Las secuencias de T1 y T2 *mapping* no tienen un lugar definido en la evaluación de pacientes con displasia.

Tal vez el escenario donde la RMC tenga mayor valor es en relación a la detección de fenotipos izquierdos. Estos pacientes pueden presentar, en estadios iniciales de la enfermedad, escasas o ninguna alteración en la motilidad o función sistólica global, aunque considerando el contexto clínico adecuado, los patrones *miocarditis like* son altamente sugestivos de la presencia de MCA con fenotipo izquierdo (**Figura 7**). Dichas variantes izquierdas de MCA presentan habitualmente un origen genético donde las proteínas afectadas no se encuentran en relación con genes desmosomales. Si bien los patrones de RTG más comúnmente vistos son los intramiocárdicos lineales, la presencia de un patrón subepicárdico inferolateral o en anillo subepicárdico o intramiocárdico es altamente sugestiva de algunos genotipos particulares como las variantes truncantes en desmoplaquina y filamina C¹⁹.

Por otro lado, el uso de la RMC incrementa notablemente el rédito diagnóstico en familiares con variantes genéticas familiares ya detectadas, o aquellos donde no fue posible el estudio genético. Debe

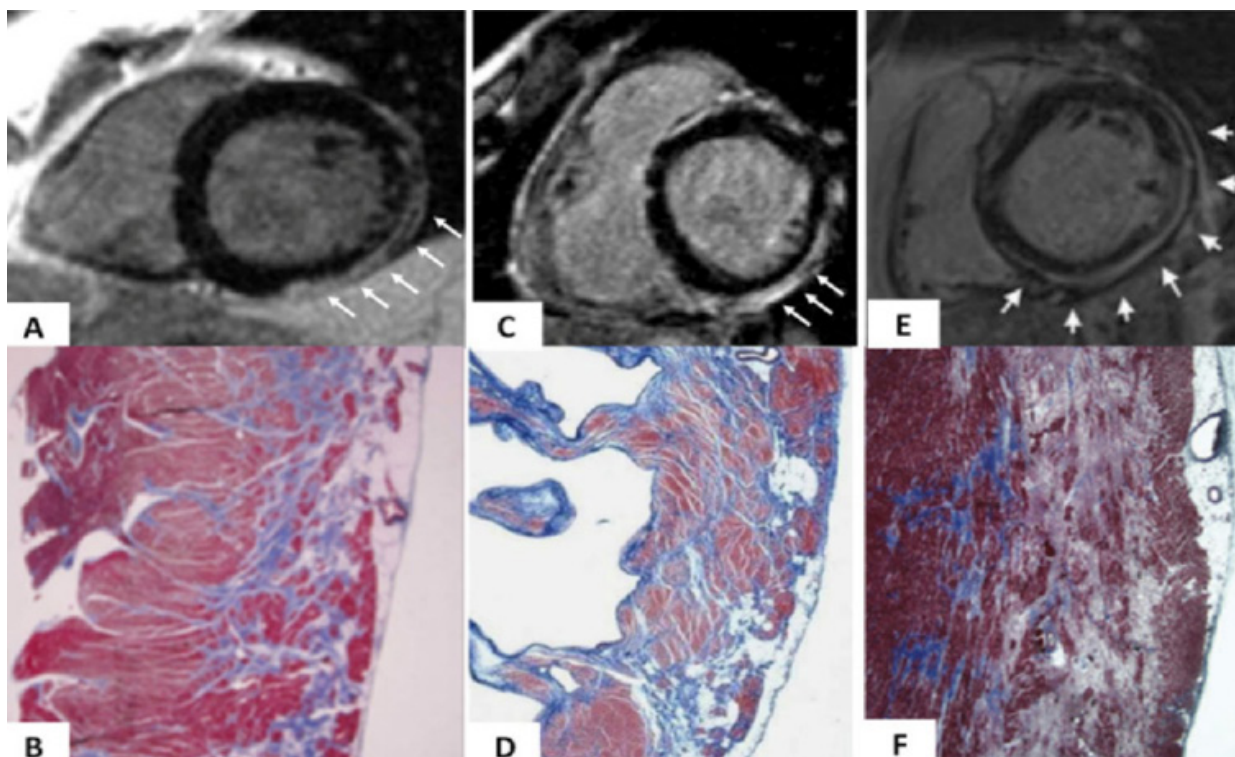


Figura 7. Imágenes de RMC en pacientes con miocardiopatía arritmogénica y su correlación histopatológica. A), C) y E). Imágenes "miocarditis like" en displasia arritmogénica donde se observa el patrón predominantemente subendocárdico inferolateral de realce tardío de gadolinio en RM cardíaca con contraste endovenoso. B), D) y F). Correlación histológica de la distribución de la fibrosis en el examen anatomopatológico. Tomado de: Corrado D et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J* 2020;41:1414-142720.

considerarse en aquellos familiares con alteraciones electrocardiográficas o presencia de arritmia en el Holter ECG para un diagnóstico precoz¹⁸.

5. Genética

Se ha comentado anteriormente que la MCA tiene un origen eminentemente genético, pero en el estudio molecular solo en el 50-60% de los casos logramos detectar una variante genética patogénica o probablemente patogénica que explique la enfermedad de nuestro paciente¹⁸. La mayor parte de los genes involucrados afectan al funcionamiento de proteínas que intervienen en las uniones desmosomales como los genes placofilina 2 (*PKP2*), desmogleína 2 (*DSG2*), desmocolina 2 (*DSC2*), placoglobina (*JUP*) y desmoplaquina (*DSP*); estos representan casi un 50% de las causas. Muchos otros están relacionados con proteínas de la membrana nuclear o del citoesqueleto en el 20-30%.

En la mayor parte de los casos, el modo de transmisión es autosómico dominante y en algunos síndromes clínicos graves puede ser de tipo autosómico recesivo. Por dicho motivo y teniendo en cuenta el gran impacto que estas variantes pueden tener; es importante el estudio sistemático clínico-imagenológico de todos los familiares de primer grado.

Como regla general, existe una asociación genotipo-fenotipo en la mayoría de los casos de MCA. El hallazgo de variantes probablemente patogénicas o patogénicas en *PKP2* se asocia a enfermedades "clásicas" o con compromiso derecho marcado. Mientras que algunas variantes, sobre todo truncantes, en desmoplaquina y filamina C sue-

len asociarse a fenotipos izquierdos donde el patrón de fibrosis tipo *ring like* en la RMC es característico y pueden presentar volúmenes o función sistólica biventricular conservados. Estos patrones de realce son específicos, pero no tan sensibles y suelen asociarse con un riesgo sumamente elevado de arritmias^{19,22}. Es importante remarcar que la identificación de este patrón de realce podría ser un elemento distintivo en MCD con riesgo elevado de arritmias, y esto forma parte del solapamiento mencionado anteriormente entre MCA y MCD. La identificación de la etiología específica es necesaria y un elemento clave para la toma de decisiones dado que la indicación de CDI en MCD está sujeta a la clase funcional y el grado de deterioro de la fracción de eyección.

Otro aspecto relevante en la genética de estas miocardiopatías es reconocer que la penetrancia de la enfermedad es muy variable, es decir, la probabilidad de desarrollar enfermedad clínica al ser portador de una variante genética no necesariamente es del 100%. Dicha penetrancia depende no solo de la presencia de una variante genética, sino del hallazgo de múltiples variantes genéticas en el mismo o distintos genes, del tipo de gen afectado, del sexo biológico, la edad del paciente evaluado (la penetrancia aumenta con la edad del paciente) y de la práctica de deporte de alta intensidad, entre otras cosas. Sin embargo, podemos identificar genotipos con muy alta penetrancia que obligan a la búsqueda sistemática de complicaciones cardiovasculares.

Mientras que las variantes que afectan genes desmosomales se asocian a baja penetrancia, a tal punto de que solo 3 de cada 10 familiares portadores probablemente desarrollarán la enfermedad clínica y acorde a los cri-

terios de la *Task Force*; dentro de los subgrupos de sexo también observamos diferencias, siendo menos probable el desarrollo de complicaciones clínicas en mujeres que hombres. Se cree que factores como los hormonales y el deporte de alta intensidad podrían explicar estas diferencias. Como mencionamos anteriormente, muchos genotipos pueden tener solapamiento fenotípico entre MCA, MCD así como también con canalopatías genéticamente determinadas. Las variantes genéticas no desmosomales (en genes como lamina, placoglobina, desmina, fosfolambán) se asocian con miocardiopatía dilatada y un gran componente arritmico, que es independiente del monto de fibrosis. Tal es la importancia de estos genotipos que son considerados como un factor de riesgo que debería contemplarse para la toma de decisiones en la colocación de desfibrilador implantable en prevención primaria incluso en ausencia de enfermedad estructural avanzada^{9,23}.

Existen algunas características que en el paciente con arritmia ventricular frecuente deben alertar sobre la presencia de una miocardiopatía genética, tal es el caso de pacientes con episodios de TVNS, TVS, EV frecuentes y MS. Más aún, si la arritmia ventricular tiene morfología de BCRI y eje superior con hipovoltaje o T negativas en derivaciones laterales o morfología de BCRD y eje inferior con alteración estructural ventricular asociada; o si se encuentra asociado a antecedentes familiares de MS o miocardiopatía, anomalías estructurales de VI o del VD (dilatación, disfunción, aneurismas, discinesias), o antecedentes familiares de miocarditis, sobre todo si existen más de uno.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE MUERTE SÚBITA EN MCA

Sin lugar a dudas, la muerte súbita (MS) es la consecuencia más temida de la enfermedad; sin embargo, como comentamos anteriormente, los pacientes con MCA representan un grupo altamente heterogéneo, con lo cual es importante establecer algoritmos de estratificación del riesgo de MS así como para otras enfermedades arritmogénicas.

La presencia de síncope inexplicado es la de mayor importancia clínica y podría ser considerada para el implante de CDI con un nivel de evidencia IIaB¹⁴. La presencia de algunas variantes genéticas de alto riesgo como los truncamientos en filamina C, fosfolambán o variantes en laminina ante un grado de disfunción ventricular no grave también podrían ser considerados para la colocación de CDI en prevención primaria^{14,10}.

Por otro lado, en el año 2019 se ha desarrollado un *score* de riesgo²⁰ que incorpora la edad del paciente, el sexo masculino, la presencia de síncope reciente (<6 meses), la cantidad de derivaciones precordiales con inversión de onda T, el monto de arritmia ventricular en el Holter, la fracción de eyección del VD y el antecedente de TVNS. Aunque pu-

blicaciones recientes demuestran que este *score* solo tendría un poder de discriminación aceptable para pacientes con variantes genéticas demostradas, es decir, genotipo positivo, y especialmente en relación a la presencia de variantes truncantes en el gen de la plakofilina 2 (*PKP2*), podría sobreestimar el riesgo en aquellos pacientes que mantienen genes elusivos (genotipo negativo) o presentan variantes genéticas no desmosomales²⁴.

SEGUIMIENTO DE FAMILIARES

Sin lugar a dudas la herramienta más costo-efectiva en la realización del test genético ajustado a la variante familiar cuando esta se haya identificado y asociado al fenotipo (Evidencia IB)¹⁸, en conjunto con el estudio molecular, el seguimiento clínico imagenológico en aquellos portadores, sean sanos o estén enfermos. Está recomendada la realización de ECG, ecocardiograma y Holter anuales en familiares con genotipo positivo-fenotipo negativo y en aquellos donde no se haya podido detectar una variante genética familiar en el probando. La RMC con contraste de gadolinio es muy útil para pacientes familiares sin evidencia de fenotipo para la detección precoz de compromiso cardíaco (Evidencia IIbC)¹⁸, sobre todo ante la presencia o sospecha de variantes izquierdas de MCA; aunque esta recomendación debe adaptarse a la disponibilidad de la realización de este método costoso y no siempre disponible.

Dado que este tipo de enfermedades suele tener penetrancia incompleta y expresividad variable, no siempre la presencia de genética condiciona la aparición de la enfermedad y cuando lo hace no siempre lo hace con igual severidad, por lo cual es importante el seguimiento acorde y ajustado al paciente y familiares.

CONCLUSIONES

La miocardiopatía arritmogénica es un síndrome clínico con gran diversidad que presenta múltiples dificultades durante el proceso diagnóstico.

Con el advenimiento de nuevas tecnologías como el uso de la resonancia magnética cardíaca o el estudio genético, que han mejorado los procesos diagnósticos, se han podido incorporar nuevas modificaciones, las cuales fueron propuestas por el grupo de Padua en el año 2020. Estas nos han ofrecido una aproximación multiparamétrica donde las alteraciones funcionales y estructurales de ambos ventrículos, los hallazgos en la caracterización tisular, las alteraciones electrofisiológicas así como la historia familiar o presencia de variantes genéticas patológicas se relacionan para establecer un nuevo *score* de probabilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010;121(13):1533-1541.
- Platonov PG, Calkins H, Hauer RN, Corrado D, Svendsen JH, Wichter T, et al. High interobserver variability in the assessment of epsilon waves: Implications for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm*. 2016;13(1):208-216.
- Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, Owens DS, Prutkin JM, Salerno JC, et al. Incidence, Cause, and Comparative Frequency of Sudden Cardiac Death in National Collegiate Athletic Association Athletes: A Decade in Review. *Circulation*. 2015;132(1):10-19.
- Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Boffagna G, Cipriani A, Lazzari M, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020;319:106-114.

5. Isbister JC, Nowak N, Butters A, Gray B, Sy RW, Ingles J, et al. Concealed cardiomyopathy as a cause of previously unexplained sudden cardiac arrest. *Int J Cardiol.* 2021;324:96-101.
6. Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, Bauce B, Bariani R, Breffagna G, et al. Evolving Diagnostic Criteria for Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(18):e021987.
7. Lee AK, Deyell MW. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol.* 2016;31(1):1-10.
8. Rastegar N, Burt JR, Corona-Villalobos CP, Te Riele AS, James CA, Murray B, et al. Cardiac MR findings and potential diagnostic pitfalls in patients evaluated for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Radiographics* 2014;34(6):1553-1570.
9. Cipriani A, Bauce B, De Lazzari M, Rigato I, Bariani R, Meneghin S, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Characterization of Left Ventricular Phenotype and Differential Diagnosis With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(5):e014628.
10. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022;43(40):3997-4126.
11. García-Niebla J, Baranchuk A, Bayés de Luna A. Epsilon Wave in the 12-Lead Electrocardiogram: Is Its Frequency Underestimated? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69(4):438.
12. Nucifora G, Muser D, Masci PG, Barison A, Rebellato L, Piccoli G, et al. Prevalence and prognostic value of concealed structural abnormalities in patients with apparently idiopathic ventricular arrhythmias of left versus right ventricular origin: a magnetic resonance imaging study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(3):456-462.
13. Abidov A, Oliva I, Marcus FI. Cardiac MRI in Diagnosis, Clinical Management, and Prognosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. (2016) (1,1-212) Londres, ELSEVIER.
14. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy: Executive summary. *Heart Rhythm.* 2019;16(11):373-407.
15. Mast TP, Teske AJ, Doevendans PA, Cramer MJ. Current and future role of echocardiography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Cardiol J.* 2015;22(4):362-374.
16. Addetia K, Mazzanti A, Maragna R, Monti L, Yamat M, Kikavica D, et al. Value of 3D echocardiography in the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2023;24(5):664-677.
17. Malik N, Mukherjee M, Wu KC, Zimmerman SL, Zahn J, Calkins H, et al. Multimodality Imaging in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2022;15(2):e013725.
18. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Atbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3503-3626.
19. Augusto JB, Eiros R, Nakou E, Moura-Ferreira S, Treibel TA, Captur G, et al. Dilated cardiomyopathy and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: a comprehensive genotype-imaging phenotype study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(3):326-336.
20. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastakis A, Asimaki A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J.* 2020;41(14):1414-1429.
21. Costa S, Cerrone M, Saguner AM, Brunckhorst C, Delmar M, Duru F. Arrhythmogenic cardiomyopathy: An in-depth look at molecular mechanisms and clinical correlates. *Trends Cardiovasc Med.* 2021;31(7):395-402.
22. Muser D, Nucifora G, Pieroni M, Castro SA, Casado Arroyo R, Maeda S, et al. Prognostic Value of Nonischemic Ringlike Left Ventricular Scar in Patients With Apparently Idiopathic Nonsustained Ventricular Arrhythmias. *Circulation.* 2021;143(14):1359-1373.
23. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *G Ital Cardiol (Rome).* 2023;24(3):1-132.
24. Protonotarios A, Bariani R, Cappelletto C, Pavlou M, García-García A, Cipriani A, et al. Importance of genotype for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the 2019 ARVC risk calculator. *Eur Heart J.* 2022;43(32):3053-3067.