

# MIOCARDIOPATIA ARRITMOGENICA DE VENTRICULO DERECHO

*ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR CARDIOMYOPATHY (ARVC)*

MIOCARDIOPATIA ARRITMOGENICA DE VENTRICULO DERECHO ESKUIN BENTRIKULUKO

MIOKARDIOPATIA ARRITMOGENIKOA

José L. Francisco, Andrés I. Bodegas, Cristina Gomez, José I. Arana, José I. Barrenetxea

*Unidad de Arritmias y Marcapasos. Servicio de Cardiología. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia. España UE.*

## RESUMEN

La Miocardiopatía Arritmógena de Ventrículo Derecho (MAVD) es una infrecuente enfermedad heredada caracterizada por disfunción del ventriculo derecho y la presencia de arritmias ventriculares. El propósito de este artículo es la revisión de los más recientes avances en su diagnosis, estudio genético y tratamiento de estos pacientes.

En los últimos años ha emergido importante información sobre el papel de la Resonancia Magnética en el diagnosis de la MAVD. Hay también importantes hallazgos en sus bases genéticas. Otros estudios han demostrado el papel importante del desfibrilador antitaquicardia en el manejo de estos pacientes.

**Palabras clave:** Miocardiopatía Arritmógena, ventriculo derecho, revisión.

## ABSTRACT

Arrhythmogenic right-ventricular cardiomyopathy (ARVC) is a rare inherited disease characterized by right-ventricular dysfunction and ventricular arrhythmias. The purpose of this article is to review recent developments concerning the diagnosis, genetics, and management of patients with this disease.

In the past few years important new information has emerged regarding the role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of ARVC. There have also been important new breakthroughs in the genetic basis of ARVC. Other studies have demonstrated the important role of implantable cardioverter defibrillator therapy in the management of patients with ARVC.

**Key Words:** Arrhythmogenic cardiomyopathy, right-ventricular, review.

## LABURPENA

Eskuineko Bentrikululuaren Miokardiopatia Arritmogena (EBMA) oso gaitasun infrekuente bat da eskuineko bentrikuluaren difusioagatik eta arritmia bentrikularren presentziagatik heredatuta eta karakterizatua.

Diagnosien aurrerapenen errebisioa da artukulu honen propositoa, ikasketa genetikoa eta bezeroen tratamendua.

Azken urteetan oso informazio importante bat emergitu da Erresonantzia Magnetikoan EBMAko diagnosis. Ere arkikuntza inportanteak egon dira berebase genetikotan. Beste ikasketa batzuk edemostatru dute antikakikardiako desfibriladorearen garantiza bezeroen manejoan.

**Hitz gakoak:** Miokardiopatia Arritmogena, Eskuineko Bentrikululuaren, errebisioa.

---

Correspondencia:

A. Bodegas.

Unidad de Arritmias y Marcapasos. Hospital de Cruces.

Plaza de Cruces s/n.

48903 Barakaldo, Bizkaia, España UE.

Correo electrónico: abodegas@hcr. osakidetza.net

Enviado: 31/03/06 Aceptado: 08/05/06

## INTRODUCCION

La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD) es una enfermedad del músculo cardiaco de origen genético, caracterizada por una peculiar afectación clínica que conlleva una inestabilidad eléctrica que puede desencadenar arritmias ventriculares y muerte súbita. Su presentación clínica abarca un espectro que va desde la muerte súbita en jóvenes, hasta las manifestaciones típicas de insuficiencia cardiaca, ya sea de ventrículo derecho, de izquierdo, o de ambos

Fue descrita por primera vez por Dalla Volta et al (1) en 1961 y caracterizada años después por Fontaine et al (2), con la publicación posterior de la primera serie de 24 pacientes (1977). En la actualidad se halla incluida en la clasificación de la OMS de las miocardiopatías.

## GENETICA

La agregación familiar se demuestra hasta en el 50% de los casos. El tipo de herencia es autosómico dominante con expresión variable y penetrancia incompleta (30%). La forma autosómica recesiva también se ha descrito asociada a la enfermedad de Naxos (queratoma palmo plantar, cabello lanoso y MAVD). Las mutaciones causales de la enfermedad se hallan en genes importantes de las uniones intercelulares (desmoplaquina y placoglobina).

Recientemente se ha descrito la mutación del gen Desmoglein-2 en el que se asocia frecuentemente afectación del ventrículo izquierdo, además del derecho (7).

Se han descrito 9 loci en 3 genes relacionados causalmente con la enfermedad. **Tabla I**

## ETIOLOGIA

Se han postulado varias teorías para explicar la patogénesis de esta enfermedad, que podrían concentrarse básicamente en dos: la teoría genética y la teoría inflamatoria. Probablemente coexistan ambas.

- La teoría inflamatoria se apoya en la aparición de infiltrados inflamatorios en las necropsias, con lo cual el daño miocárdico vendría explicado por un proceso de continuo daño y reparación simulando una miocarditis crónica.

- La teoría genética postula que las mutaciones en genes que codifican proteínas específicas darían lugar a la distrofia miocárdica y apoptosis.

Probablemente haya una predisposición genética sobre la que actuarían agentes infecciosos, tóxicos o bien reacciones autoinmunes, originando el sustrato de la enfermedad.

## ANATOMIA PATOLOGICA

La biopsia debería dar el diagnóstico definitivo, pero tiene ciertas limitaciones dado que la MAVD se suele presentar con afectación segmentaria a nivel del ventrículo derecho o izquierdo, dando opción a la existencia de falsos negativos. Por otra parte para evitar los falsos positivos la muestra de la biopsia debe cumplir 3 criterios fundamentales, que son la presencia de más de un 3% de grasa, más de un 40% de tejido fibroso y menos de un 45% de miocitos. Por tanto una infiltración grasa no es sinónimo de MAVD. Una vez obtenida la muestra útil, lo que se aprecia es una disminución de los elementos contráctiles de la

**Tabla I.** Mutaciones asociadas con al MAVD.

MAVD1	(AD) mapeo en le cromosoma 14 brazo largo	14q23-q24	Rampazzo et al. 1994
MAVD2	(AD) mapeo en le cromosoma 1 brazo largo	1q42-q43	Rampazzo et al. 1995
MAVD3	(AD) mapeo en le cromosoma 14 brazo largo	14q12-q22	Severini et al. 1996
MAVD4	(AD) mapeo en le cromosoma 2 brazo largo	2q32.1-q32.3	Rampazzo et al. 1997
MAVD5	(AD) mapeo en le cromosoma 3 brazo corto	3p23	Ahamad et al. 1998
MAVD6	(AD) mapeo en le cromosoma 10 brazo corto	10p12-p14	Li et al. 2000
MAVD7	(AD) mapeo en le cromosoma 10 brazo largo	110q22	Melberg et al. 1999
MAVD8	(AD) mapeo en le cromosoma 6 brazo corto	6p24	Rampazzo et al. 2002
MAVOS	(AR) mapeo en le cromosoma 17 brazo largo	17q21	Coornar et al. 1998
Síndrome de Carvajal	(AR) mapeo en le cromosoma 6 brazo corto	6p24	Norgett et al. 2000

MAVD: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho.

AD: Autosómico dominante.

AR: Autosómico recesivo.

pared del ventrículo derecho con sustitución por tejido adiposo o fibroadiposo.

La zona miocárdica de máxima afectación está en el denominado triangulo de la displasia, localizado entre el subepicardio del ápex, infundíbulo y zona subtricuspidea. La afectación cardiaca llega a ser difusa (incluyendo ventrículo izquierdo) hasta en el 75% de los casos, siendo los hallazgos típicos: el adelgazamiento de la pared miocárdica, la aparición de cicatrices y las dilataciones aneuris-máticas.

El hallazgo en la biopsia de linfocitos, se considera un factor agravante ya que se asocia a mayor riesgo arritmico.

### CLINICA E HISTORIA NATURAL

La MAVD se manifiesta fundamentalmente en la adolescencia o en la edad adulta, y afecta más frecuentemente a varones. La prevalencia varía ampliamente según las series descritas.

Se admite que la MAVD es una enfermedad evolutiva con una historia natural descrita en varias fases.

- La fase temprana o silente, generalmente asintomatica, aunque puede manifestarse como muerte súbita.
- Fase inestable con arritmias sintomáticas, generalmente ventriculares con imagen de bloqueo de rama izquierda (es la manifestación clínica mas frecuente)
- Fase de fallo ventricular derecho con relativa conservación del ventrículo izquierdo.
- Fase final con fallo biventricular, indistinguible de una miocardiopatía dilatada.

El perfil de riesgo de muerte súbita es el de un varón joven, con actividad deportiva competitiva, antecedentes

familiares de muerte súbita, fallo biventricular, episodio sincopal previo y taquicardias ventriculares. En nuestro país es una causa frecuente de muerte súbita en jóvenes(3).

Recientemente se ha presentado un estudio observacional en el que se publica la incidencia en Bizkaia en el grupo de niños y jóvenes (8).

El mecanismo arritmico puede ser tanto una reentrada (siendo el obstáculo las zonas de sustitución fibroadiposa), como un mayor automatismo (durante el ejercicio). La tasa de mortalidad anual oscila entre el 0,08 y el 2,3% según diferentes series(5). En la mayoría de los casos es por fallo cardiaco progresivo (59%), suponiendo la muerte súbita la segunda causa (29%), siendo las causas extracardiacas solo el 8%.

La disfunción de ventrículo derecho o ventrículo izquierdo es el más fuerte indicador de muerte, seguido de los episodios de taquicardia ventricular, siendo de alto riesgo los pacientes con insuficiencia cardiaca y taquicardias ventriculares, y los de bajo riesgo los que carecen de ambos(5). El pronostico por tanto viene determinado por la presencia de disfunción sistólica y de marcadores de muerte arritmica como son el antecedente de parada cardiorrespiratoria, taquicardia ventricular con afectación hemodinámica, afectación en edad temprana y el síncope inexplicado(6).

### CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE MAVD

McKenna et al. 1994 (Task Force). **Tabla II.** Se deben cumplir 2 criterios mayores, 1 criterio mayor y 2 menores o bien 4 menores.

**Tabla II.** Criterios diagnósticos de la MAVD

I.	Historia familiar Mayor Menor	Diagnóstico confirmado en un familiar en necropsia o cirugía Historia familiar de muerte súbita ≤ 35 años con sospecha de MAVD Diagnóstico clínico familiar
II.	Alteraciones de la despolarización en el ECG Mayor Menor	Ondas epsilon o ensanchamiento del QRS ≥ 110 ms en V1-V3 Potenciales tardíos positivos
III.	Alteraciones de la repolarización en el ECG Menor	T(-) en V2-V3 en > 12 años. en ausencia de BRD
IV.	Arritmias Menor	TV sostenida o no sostenida con morfología de BRI en el ECG, el Holter o la prueba de esfuerzo
V.	Alteraciones estructurales y disfunción Mayor  Menor	global o regional* Dilatación severa y reducción de la fracción de eyección del VD sin o con afección leve del VI Aneurismas localizados en VD (áreas acinéticas o discinéticas con abultamiento diastólico) Dilatación severa segmentaria del VD Dilatación moderada global del VD y reducción de la fracción de eyección del VD con VI normal Dilatación segmentaria moderada del VD Hipocinesia regional del VD
VI.	Características histopatológicas Mayor	Sustitución fibrograsa del miocardio en la biopsia endomiocárdica

\* Demostrada por ecocardiografía, angiografía, resonancia magnética o gammagrafía isotópica.

BRD: bloqueo de rama derecha; BRI: bloqueo de rama izquierda; ACG: electrocardiograma; MAVD: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho  
TV: taquicardia ventricular; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

## DIAGNOSTICO DE MAVD

No existe una única prueba para establecer el diagnóstico de MAVD, estableciéndose tras una evaluación funcional, morfológica y electrocardiográfica, mediante la cual se determinan los criterios mayores y menores actualmente aceptados, aunque ciertamente obsoletos hasta que se revisen en base a la información aportada por los registros europeos y norteamericano (4).

- **Biopsia miocárdica:** puede aportar el diagnóstico definitivo, tras objetivarse la sustitución fibroadiposa transmural. Su utilidad es limitada debido a la afectación parcheada y progresiva de la enfermedad, además de no estar exenta de riesgos (perforación y taponamiento), y a que la zona biopsiada suele ser el septo que rara vez se ve afectada.
- **Electrocardiograma:** debido al carácter progresivo de la enfermedad puede ser inicialmente normal. Lo más frecuente es la presencia de una onda T negativa en V1-V2 y V3 (50%); si aparece más allá de V3 indica afectación difusa. La presencia de un complejo QRS mayor de 110 msegundos es muy específico de la enfermedad. La onda epsilon (flecha) aparece hasta en el 30% de los casos. Así mismo se aprecia que la duración del complejo QRS es 25 mseg mayor en V1, V2 y V3 que en V6. Por otra parte la presencia de bloqueo completo de rama derecha del Haz de His se asocia a afectación difusa del ventrículo derecho e insuficiencia cardiaca.



Otro dato que indica mayor severidad es la medida de la S ascendente en V1-V3 en caso de superar los 55 mseg. La taquicardia ventricular típica de la MAVD cursa con imagen de bloqueo completo de rama izquierda del Haz de His, con eje inferior si se origina en el tracto de salida del ventrículo derecho o eje superior si surge de la cara inferior.

- **Ecocardiograma:** aunque es poco sensible para el ventrículo derecho, es la primera técnica de imagen a utilizar por ser no invasiva y aportar muchos datos; los hallazgos van desde la dilatación e hipocinesia del ventrículo derecho, a aneurismas telediastólicos (muy específico), y discinesia inferobasal.
- **Angiografía:** es la prueba de referencia para la valoración de la función del ventrículo derecho; se aprecia la

dilatación del ventrículo derecho con hipocinesia, áreas de discinesia, aneurismas localizados, y una mayor trabeculación dando una imagen característica en "pila de monedas".

- **Resonancia magnética cardiaca:** es el método diagnóstico más utilizado; se aprecia la infiltración grasa (hasta en el 15% de sujetos sanos), aneurismas localizados, disfunción sistólica,...

## TRATAMIENTO

- **Tratamiento farmacológico:** no se dispone de ningún fármaco que haya demostrado ser totalmente efectivo en la protección frente a la muerte súbita. El más efectivo parece ser el sotalol, siendo también útiles la amiodarona, propafenona, flecainida y betabloqueantes. Se ha demostrado que la incidencia de descargas del desfibrilador implantable no se redujo por tomar fármacos (6).
- **Estudio electrofisiológico y ablación por radiofrecuencia:** el estudio electrofisiológico por sí mismo no ha demostrado mucha utilidad, ya que la inducibilidad o no de la taquicardia no predice la presencia posterior de fibrilación ventricular y muerte. La ablación con radiofrecuencia se indica en pacientes refractarios al tratamiento farmacológico si la enfermedad está localizada, con una tasa de éxito del 40% en el primer procedimiento, aunque dado el carácter evolutivo de la enfermedad las recidivas son frecuentes. A su favor hay que decir que la ablación aumenta la tasa de respondedores al tratamiento farmacológico hasta un 70% de los que no lo hacían.
- **Desfibrilador automático implantable (DAI):** actualmente indicado en pacientes con MAVD y alto riesgo de muerte súbita (6): historia previa de parada cardiaca, taquicardia ventricular con afectación hemodinámica (síncopal), antecedentes familiares de muerte súbita, o síncope inexplicado. Se ha demostrado una supervivencia del 96% a los 36 meses frente al 74% de estos pacientes pero sin el DAI.
- **Trasplante cardiaco:** indicado en fases terminales de la enfermedad, con insuficiencia cardiaca refractaria al tratamiento, y en caso de arritmias ventriculares intratables.

## Agradecimiento

Queremos mostrar nuestro agradecimiento en la traducción a Mikel Bodegas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Dalla Volta S, Battaglia G, Zerbini E. Auricularization of right ventricular pressure curve. Am Heart J 1961;61:25-33.
2. Fontaine G, Guiraudon G, Frank R. Stimulation studies epicardial mapping in VT: Study of mechanisms and selection for surgery. Lancaster: MTP Publishers, 1977; p334-350.
3. Aguilera B, Suarez Mier MP, Moretin B. Miocardiopatía arritmogénica como causa de muerte súbita en España. Presentación de 21 casos. Rev Esp Cardiol 1999;52:656-62
4. Darshan Dalal, Khurram Nasir, Chandra Bomma. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia a United States Experience. Circulation 2005;112:3823-3832.
5. Hulot et al. Natural History and Risk Stratification of ARVD. Circulation 2004;110:1879
6. Corrado D, Leoni L, Link MS et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Circulation 2003;108:3084-91.
7. Pilichov K, Nava A, Basso C, et al: Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Circulation 2006;113:1171-9
8. Moretin B, Suarez-Mier MP, Aguilera B, Bodegas A: Mortalidad por enfermedades del miocardio en niños y jóvenes. Estudio observacional de base poblacional. Rev Esp Cardiol 2006;59:236-246

## HAZTE MIEMBRO DE LA ACADÉMIA DE CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO

Por solo 40 € anuales, recibirás en tu domicilio **TODA LA INFORMACIÓN** sobre las Jornadas y Eventos de la **ACADÉMIA DE CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO** y además totalmente gratis, recibirás la decana de las revistas de Medicina **"GACETA MÉDICA DE BILBAO"**.

**¡¡No te lo pienses!!**  
**¡¡Hazte miembro de la Academia!!**

SOLICITA INFORMACIÓN en el número  
**944 233 768**  
o bien mediante correo electrónico  
**academiacmb@gruponahise.com**