

# MIOCARDIOPATIA ARRITMOGENICA DEL VENTRÍCULO DERECHO

---

*Instituto del corazón de Bucaramanga, post grado en medicina interna Universidad Metropolitana FHUM Barranquilla, Hospital universitario de Santander ESE.*

Álvarez, A \* Martínez, E \*\* De león, M \*\*\*

## RESUMEN

La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho es una patología, en la mayoría de los casos, de origen genético autosómico dominante caracterizada por el compromiso, tanto morfológico como funcional, del ventrículo derecho en el que se reemplaza el tejido del miocardio normal por tejido fibroadiposo, generando un sustrato arritmogénico. Se debe sospechar en todo paciente joven que presente síncope, taquicardia supraventricular o paro cardíaco. Su diagnóstico se establece por la sumatoria

de criterios que incluyen: hallazgos morfológicos, electrocardiográficos y alteraciones funcionales. En la actualidad no hay un tratamiento único establecido, sin embargo se sigue trabajando en el diagnóstico temprano y el uso de terapias más avanzadas. Se realiza una revisión temática actualizada en el contexto de la presentación del caso clínico diagnosticado en la ciudad de Bucaramanga en un adulto de género femenino.

## ANTECEDENTES

---

El primer caso de miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD) fue descrito por Osler en 1905 <sup>(1)</sup>, quien reportó el caso de un hombre de 40 años que presentó muerte súbita cuando subía una colina, en la necropsia se encontró un adelgazamiento de la pared del ventrículo derecho que fue descrita como “apergaminada”, descartándose también patología coronaria y valvular. Posteriormente en los años 50 se describen varios casos en menores de 20 años con insuficiencia cardíaca en quienes se evidenció adelgazamiento de la pared del ventrículo derecho. Pero es hasta 1960 cuando Dalla Volta hace una descripción de la patología y la llama auricularización del ventrículo derecho. Posteriormente Fontaine le da el nombre de **Displasia arritmogénica ventricular del ventrículo**

**derecho** al describir en un capítulo de libro 6 casos de pacientes con taquicardia ventricular sostenida, sin insuficiencia cardíaca <sup>(2)</sup>. Desde de 1994 el diagnóstico clínico se basa en los criterios diagnósticos establecidos por el grupo de trabajo de la sociedad Europea de cardiología, la sociedad internacional y la federación de cardiología en el British Heart Journal.

#### **DEFINICION**

---

Es una enfermedad del miocardio genéticamente determinada autosómica dominante que se caracteriza por la presencia de arritmias, en el marco de anomalías funcionales y estructurales del ventrículo derecho, debido a la sustitución progresiva de miocardio por tejido graso y fibroso <sup>(3)</sup>, llevando a desenlaces fatales como la muerte súbita.

#### **EPIDEMIOLOGIA**

---

La displasia arritmogénica del ventrículo derecho, es una patología de reciente descripción, es tan solo hasta mediados de los 90 que es incluida en el subgrupo de miocardiopatías, dado esto hay un subregistro de la misma, por lo que su incidencia real se desconoce. La prevalencia de la enfermedad se estima entre 0,02 a 0,1% en la población general, sin embargo depende de la ubicación geográfica. En ciertas regiones de Italia y Grecia, como ejemplo, se ha encontrado una prevalencia de 0,4 a 0,8%. Ocurre en adultos jóvenes, hasta el 80% se presenta en menores de 40 años, con una relación hombre-mujer de 2.7:1 <sup>(4)</sup>. La mortalidad está considerada entre un 4 a 20%. De hecho hasta el 5% de las muertes súbitas en adultos jóvenes en los EE.UU. y hasta el 25% de las muertes relacionadas con el ejercicio en la región de Véneto en Italia se atribuyen a la MAVD <sup>(5)</sup>.

#### **ETIOLOGIA**

---

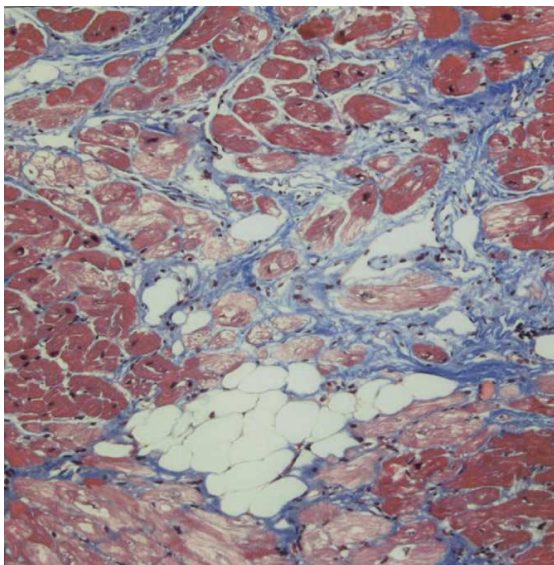
La patogénesis de la MAVD no es completamente conocida sin embargo la agregación familiar representa hasta el 50% de los casos, el tipo de herencia es

autosómico dominante con expresión variable y penetrancia incompleta <sup>(6)</sup>. Hasta la fecha se han identificado 8 genes relacionados directamente con la enfermedad, entre ellos encontramos: El gen **DSP** que codifica para desmoplakina, **PKP2** que codifica para Plakofilina 2, **DSG2** codifica para desmogleina 2, **DSC2** para desmocolina, **JUP** para plakoglobina, **TGTB3**, Factor de crecimiento transformante B3, **TMEM43** que codifica para proteína transmembrana 43 y **TP63** que codifica la proteína del tumor 63 <sup>(7)</sup>. 5 de estos genes (DSP, PKP2, DSC2, DSG2, JUP) codifican para proteínas desmosómicas, cuya función es la adhesión celular, adipogénesis, apoptosis, regulación de uniones y homeostasis del calcio. Entre estas las más estudiadas en la MAVD son la plakoglobina y la desmoplaquina. La primera es una proteína citoplasmática que participa en la unión de los filamentos intermedios y el citoesqueleto de la actina con los complejos transmembrana que conectan los complejos adyacentes. Por otra parte la desmoplaquina ancla los filamentos intermedios a la membrana plasmática y constituye una base para el mantenimiento de la integridad celular, por lo que un error en la codificación de alguna de ellas llevara a un sustrato inestable <sup>(8)</sup>. Se han puntualizado 6 mutaciones en el receptor cardiaco de la rianodina 2, esta alteración aumentaría la concentración citosólica de calcio pudiendo desencadenar la muerte celular programada. Adicionalmente se ha encontrado en estos pacientes una respuesta catecolaminérgica aumentada que genera taquicardias ventriculares polimórficas, las cuales se han descrito como formas primarias de MAVD <sup>(7)</sup>. Sin embargo las mutaciones demuestran penetrancia incompleta y expresividad variable <sup>(10)</sup>, lo que sugiere que factores ambientales también están implicados en la patogénesis. Entre las teorías adicionales encontramos: La inflamatoria: dado que en las biopsias se evidencian infiltrados inflamatorios, esta lesión estaría dada por episodios de daño y reparación continua, lo cual generaría tejido fibroso que reemplazaría el tejido miocárdico <sup>(11)</sup>. Otra teoría está relacionada con la apoptosis: evidenciándose sustitución progresiva del miocardio por tejido adiposo y fibroso lo cual sucede tras un exagerado proceso de apoptosis <sup>(9)</sup>. Adicionalmente, dentro de esta baraja de posibilidades se ha descrito el hallazgo de virus cardiotropos

como el virus coxackie B3, algunos enterovirus y adenovirus <sup>(12)</sup>, sin embargo ninguna de las anteriores teorías explica el origen exacto de la MAVD.

### HALLAZGOS ANATOMOPATOLOGICOS

A nivel morfológico se evidencia dilatación del ventrículo derecho con pérdida difusa o segmentaria de los miocitos del ventrículo derecho, los cuales son sustituidos por tejido fibroadiposo, evidenciándose adelgazamiento de la pared de dicho ventrículo y atrofia de los miocitos restantes. Ver figura 1. <sup>(13)</sup>. El reemplazo fibroadiposo comienza por el epicardio y avanza hasta el endocardio, aunque el compromiso usualmente es del ventrículo derecho también puede comprometer al tabique interventricular y la pared libre del ventrículo izquierdo. Existe una zona de predilección para el reemplazo del tejido llamada **el triangulo de la MAVD**, formada por el tracto de salida del ventrículo derecho, el ápex y el infundíbulo. Ver figura 2. En el área afectada se puede formar un agujero electrofisiológico que puede potencialmente constituirse en un sustrato para las arritmias de reentrada <sup>(11)</sup>. Para hacer el diagnostico definitivo la cantidad miocitos residuales en el tejido debe ser menor a 45%, si es de 45 a 70% es una forma limítrofe de MAVD, pero si es mayor a 70% este diagnostico puede ser excluido <sup>(14)</sup>.



**Figura 1:** Tejido miocárdico, que muestra incorporación de ácidos grasos (blanco) tejido fibroso (azul) y atrofia de células miocárdicas (rojo).

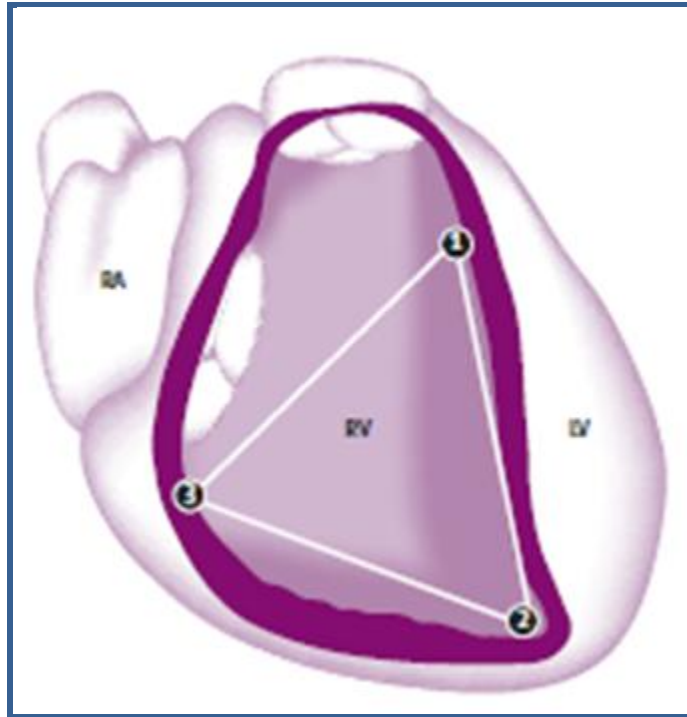


Figura 2: Triangulo de la displasia

### **PRESENTACION CLINICA**

---

La presentación clínica es variable, depende de la inestabilidad cardiaca y la disfunción ventricular, puede expresar una gran variedad de síntomas como: dolor torácico atípico, disnea, síncope, síndrome coronario agudo, signos de falla ventricular derecha o biventricular, taquicardias, taquicardias ventriculares sostenidas y muerte súbita.

La MAVD puede presentarse de diferentes maneras dependiendo la fase en que se manifieste, se pueden distinguir 4 fases:

1. **Fase temprana o silente:** generalmente asintomática, aunque el debut puede ser con muerte súbita.
2. **Fase inestable:** con predominio de arritmias sintomáticas. Se evidencia morfología de bloqueo de rama izquierda, **sugestiva de origen ventricular derecho.**

3. **Fase de fallo ventricular derecho:** con relativa conservación de la función ventricular izquierda.
4. **Fase final:** con progresiva dilatación biventricular.<sup>(15)</sup>

### DIAGNOSTICO

El diagnostico certero de la MAVD requiere la confirmación histológica, sin embargo la biopsia es de poca utilidad dado que su patrón parcheado, multifocal y progresivo hace difícil el diagnostico. No existe una única prueba para establecer el diagnostico de MAVD, este se establece tras una evaluación clínica, funcional, morfológica y electrocardiográfica. Teniendo en cuenta lo anterior, en 1994 McKenna y colaboradores propusieron una serie de criterios mayores y menores<sup>(16)</sup>. Ver tabla 1. Para hacer el diagnostico se deben cumplir 2 criterios mayores ó 1 criterio mayor y 2 menores ó 4 menores. Más adelante en el 2002, Hammid propone una serie de criterios para aumentar la sensibilidad diagnostica de los familiares de primer grado<sup>(17)</sup>. Ver tabla 2.

	<b>CRITERIO MAYOR</b>	<b>CRITERIO MENOR</b>
<b>Alteraciones estructurales y disfunción global o regional</b>	*Dilatación severa y reducción de la fracción de eyección del ventrículo derecho con o sin afección del ventrículo izquierdo. *Aneurismas localizados en VD *Dilatación severa segmentaria del ventrículo derecho	*Dilatación moderada global del ventrículo derecho y reducción de la fracción de eyección del ventrículo derecho, con ventrículo izquierdo normal. *Dilatación segmentaria moderada del ventrículo derecho. *Hipocinesia regional del ventrículo derecho.
<b>Características histopatológicas</b>	Sustitución fibrograsa del miocardio en la biopsia endomiocárdica.	
<b>Alteraciones en la repolarización en el E.K.G</b>		T (-) en V2 y V3 en mayores de 12 años en ausencia de bloqueo de rama derecha.
<b>Alteración en la despolarización en el E.K.G.</b>	Ondas épsilon o ensanchamiento del QRS > 110 ms en V1-V3	Potenciales tardíos positivos.
<b>Arritmias</b>		Taquicardia ventricular sostenida O no sostenida con morfología de bloqueo de rama izquierda en el EKG, el Holter o la prueba de esfuerzo.
<b>Historia familiar</b>	Diagnóstico confirmado en un familiar en necropsia o cirugía	Historia familiar de muerte súbita < 35 años con sospecha de MAVD. Diagnostico clínico familiar.

Tabla 1: Criterios diagnósticos de la MAVD.

CRITERIO	HALLAZGO
E.K.G	Inversión T en V2 y V3
POTENCIALES TARDIOS	Positivos
ARRITMIA	Taquicardia ventricular con morfología de bloqueo de rama izquierda en el E.K.G, el Holter o la prueba de esfuerzo. Más de 200 extrasístoles ventriculares en 24 horas.
ALTERACION ESTRUCTURAL/FUNCIONAL	*Dilatación global moderada del ventrículo derecho y depresión del ventrículo derecho o de la fracción de eyección del ventrículo derecho con ventrículo izquierdo. *Hipocinesia regional del ventrículo derecho.

Tabla 2: Criterios ampliados para familiares de primer grado.

### PRUEBAS DIAGNOSTICAS

**Electrocardiograma:** Las alteraciones electrocardiográficas se evidencian en un 90% de los pacientes con MAVD, entre las alteraciones más frecuentes se encuentran: inversión de la onda T; presente en 50% de los pacientes, bloqueo de rama derecha incompleto; en 18% de los pacientes, y completo en 15%, prolongación del QRS mas de 110 ms en V1 y V2. Un hallazgo mas especifico de esta enfermedad es la presencia de una desviación de la mitad o al final del complejo QRS o inicio del ST, llamada onda épsilon, presente en 30% de los pacientes. Ver figura 3



Figura 3. Electrocardiograma con evidencia de onda de épsilon con flechas negras.

**Ecocardiografía:** Es la primera técnica no invasiva a utilizarse. Permite analizar las anomalías estructurales del ventrículo derecho encontrándose dilatación de este, dilatación en la zona del llamado triángulo de la displasia, aneurismas telediastólicos, hipocinesia regional y adelgazamiento de la pared del ventrículo. Otros hallazgos menos frecuentes son: aumento de la ecogenicidad de la banda moderadora, trabeculas prominentes en el ápex y prolapso de la válvula tricúspide <sup>(18)</sup>. Es así como esta técnica nos permite evaluar no solo la morfología, si no también llevar un registro de la progresión de la enfermedad, hacer su diagnóstico temprano en los familiares y establecer diagnósticos diferenciales con otras patologías.

**Resonancia magnética cardíaca:** La resonancia magnética, se ha convertido en la prueba de oro para el diagnóstico de la MAVD, dado que permite la visualización no solo de la morfología del ventrículo derecho sino también su funcionalidad y el flujo en tiempos dinámicos. Nos permite evaluar, *a nivel morfológico*: los depósitos de grasa intramiocárdica, el adelgazamiento focal de la pared, el desorden trabecular y la ampliación del tracto de salida del ventrículo derecho y *a nivel funcional*: aneurismas del ventrículo derecho, falla sistólica, velocidad del flujo de la válvula tricúspide, el cual puede ser un signo temprano de MAVD <sup>(19)</sup>. Este estudio sin embargo presenta una desventaja que es la de ser observador dependiente <sup>(20)</sup>.

**Ventriculografía derecha:** Se considera la prueba de referencia para la evaluación de la función del ventrículo derecho, en ella se evidencia discinecia en el triángulo anatómico y la presencia de trabeculas hipertróficas <sup>(21)</sup>. Sin embargo, dado su naturaleza invasiva y su variación interobservador, esta prueba no está ampliamente difundida.

**Biopsia Endomiocárdica:** Uno de los criterios definitivos es la demostración histológica de la presencia de tejido fibroadiposo, sin embargo su utilidad es



controversial dado su compromiso segmentario y el alto riesgo de perforación en la pared del ventrículo.

### **TRATAMIENTO**

---

El tratamiento debe ser individualizado. Entre las diferentes opciones de manejo tenemos: tratamiento farmacológico, ablación con radiofrecuencia, terapia con cardiodesfibrilador implantable y el tratamiento quirúrgico.

El tratamiento farmacológico está orientado al manejo y prevención de las arritmias y de la falla cardiaca. Para el manejo de las arritmias se pueden utilizar Betabloqueadores, amiodarona y Sotalol, este último usado en dosis elevadas ha mostrado superioridad frente a los dos primeros, pero en dosis bajas no existen diferencias entre los tres <sup>(22)</sup>. Cuando la enfermedad ha progresado a falla cardiaca derecha o biventricular el manejo consiste en Betabloqueadores, IECA, diuréticos y anticoagulantes <sup>(11)</sup>. La ablación, es el siguiente paso cuando el medicamento es inefectivo o no bien tolerado, sin embargo el éxito de la ablación se puede ver afectado por la naturaleza difusa y progresiva de la enfermedad <sup>(23)</sup>. La terapia con cardiodesfibrilador implantable está indicada en pacientes con riesgo de muerte súbita, en aquellos que hayan requerido reanimación, en quienes no toleren los antiarrítmicos o estos sean ineficaces, en taquicardia ventricular y en pacientes con antecedentes familiares de muerte súbita <sup>(24)</sup>.

### **BIBLIOGRAFIA**

---

1. Osler W. The Principles and Practice of Medicine. 6th ed. New York: Appleton Century Crofts, 1905:820.
2. Marcus FI, Fontaine G, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 cases. Circulation 1982;65:384– 99.
3. Gear K, Marcus FI. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Circulation 2003;107:e31

4. Thiene G, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. *Cardiovasc Pathol* 2001;10:109–117.
5. Kies P, Bootsma M, Bax J, Schalij MJ, van der Wall EE. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: screening, diagnosis, and treatment. *Heart Rhythm* 2006;3:225–34.
6. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994;71:215-8.
7. van der Zwaag, P.A., Jongbloed, J.D., van den Berg, M.P., van der Smagt, J.J., Jongbloed, R., Bikker, H., Hofstra, R.M., and van Tintelen, J.P. (2009) A genetic variants database for arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Hum. Mutat.* 30, 1278\_1283
8. Hatzfeld M. The armadillo family of structural proteins. *Int Rev Cytol* 1999;186:179-224
9. Awad, M.M., Calkins, H., and Judge, D.P. (2008) Mechanisms of disease: molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 5, 258\_267.
10. Ahmad F. The molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Clin Invest Med* 2003;26:167-78.
11. Philippine Kiès, Marianne Bootsma, Jeroen Bax, Martin J. Schalij, Ernst E. van der Wall. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Screening, diagnosis, and treatment. *Heart Rhythm* 2006;3:225–234
12. Neil E. Bowles, Jiyuan Ni, Frank Marcus, Jeffrey A. Towbin. The Detection of Cardiotropic Viruses in the Myocardium of Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:892–5.
13. Van der Harst Tintelen JP, Suurmeijer AJ, van Veldhuisen DJ Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: different manifestations

as precursors of sudden death which might be prevented. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;149:2396 –2402.

14. Stefan Peters. Advances in the diagnostic management of arrhythmogenic rightventricular dysplasia–cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology* 113 (2006) 4 – 11.
15. Corrado D, Fontaine G, Marcus FI, McKenna WJ, Nava A, Thiene G, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. *European Society of Cardiology and the Scientific Council on Cardiomyopathies of the World Heart Federation. J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:827-32.
16. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, Camerini F. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology and the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994;71: 215–218.
17. Hamid MS, Norman M, Quraishi A, Firoozi S, Thaman R, Gimeno JR, et al. Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1445-50.
18. Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D, Calkins H, Taubin JA, Zareba W, Picard MH. Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia: new insights from the multidisciplinary study of right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:860–865.
19. Midiri M, Finazzo M. MR imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Int J Card Imaging* 2001;17:297–304.
20. Corrado D, Basso C, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart*. 2000;83:588-95.

21. Fontaine G, Fontaliran F, Hebert JL, Chemla D, Zenati O, Lecarpentier Y, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Annu Rev Med* 1999;50:17-35.
22. Gregory M. Marcus, David V. Glidden, Bronislava Polonsky, Wojciech Zareba, Lisa M. Smith, David S. Cannom, N. A. Mark Estes, Frank Marcus, Melvin M. Scheinman. Efficacy of Antiarrhythmic Drugs in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:609–15
23. Marchlinski FE, Zado E, Dixit S, Gerstenfeld E, Callans DJ, Hsia H, Lin D, Nayak H, Russo A, Pulliam W. Electroanatomic substrate and outcome of catheter ablation therapy for ventricular tachycardia in setting of right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110; 2293–2298.
24. Ariel Roguin, Chandra S. Bomma, Khurram Nasir, Harikrishna Tandri, Crystal Tichnell, Cynthia James, Julie Rutberg, Jane Crosson, Philip J. Spevak, Ronald D. Berger, Henry R. Halperin, MA, Hugh Calkins