



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Universidad de Málaga

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina y Dermatología

**Características clínicas y genéticas de la miocardiopatía
arritmogénica de alto riesgo**

Tesis doctoral presentada por

D. Amalio Ruiz Salas

Director:

Dr. Manuel Jiménez Navarro

Málaga 2017



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Amalio Ruiz Salas

 <http://orcid.org/0000-0002-2535-2411>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



TESIS DOCTORAL

“Características clínicas y genéticas de la miocardiopatía arritmogénica de alto riesgo”

Tesis doctoral realizada en el Departamento de Medicina y Dermatología
de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga bajo la dirección del
doctor D.

Manuel Jiménez Navarro.

D. Amalio Ruiz Salas

Málaga, enero de 2017



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Facultad de Medicina

DIRECTOR:

DR. MANUEL FRANCISCO JIMENEZ NAVARRO, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y DERMATOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

CERTIFICA

QUE EL PRESENTE TRABAJO TITULADO “CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y GENÉTICAS DE LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA DE ALTO RIESGO” HA SIDO REALIZADO POR **AMALIO RUIZ SALAS** Y REÚNE LAS CONDICIONES DE ORIGINALIDAD, METODOLOGÍA Y RIGOR CIENTÍFICO NECESARIOS PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR.

FIRMADO EN MÁLAGA, EL 9 DE JUNIO DE 2017

DR. MANUEL FRANCISCO JIMÉNEZ NAVARRO

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



EFQM AENOR



Edificio Rectorado. Avenida Cervantes, 2. 29071.
Tel.: 952 13 16 15





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

A Isabel

AGRADECIMIENTOS

Quiero mostrar mi más sincera gratitud a las personas que han hecho posible la realización de esta tesis doctoral.

Agradezco a mi director Dr. D. Manuel Francisco Jiménez Navarro de quien he aprendido la disposición al estudio y la investigación.

Al Dr. D. Alberto Barrera Cordero por su confianza y estímulo. Su capacidad profesional es un modelo a seguir.

Al Dr. D Javier Alzqueta Rodríguez por darme la oportunidad de crecer profesionalmente el área de la electrofisiología, su sabiduría, liderazgo e inquietud científica.

A mis compañeros del servicio de Cardiología y Arritmias del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga por su inestimable ayuda y apoyo y, porque de una forma u otra, han hecho posible la realización de este proyecto.

A mis amigos, y a los que empezaron como compañeros y ahora son amigos, que han colaborado de forma indirecta y que no por ello ha sido menos valiosa su ayuda.

A mis padres y hermanos por su paciencia y comprensión.

A mi mujer, por su generosidad, esfuerzo y empuje en ver terminado este trabajo.

ÍNDICE

1) Introducción

1. Definición.....	8
2. Antecedentes históricos.....	8
3. Prevalencia.....	9
4. Etiología.....	9
5. Patogenia.....	16
6. Pronóstico.....	17
7. Criterios diagnósticos de la Task Force 2010.....	18
a) Alteraciones estructurales.....	19
b) Caracterización del tejido.....	20
c) Anomalías de la repolarización.....	21
d) Anomalías de la despolarización.....	22
e) Arritmias.....	24
f) Antecedentes familiares y genética.....	25
8. Tratamiento.....	26
a) Cambios del estilo de vida.....	26
b) Terapia farmacológica.....	28
c) Ablación con catéter.....	29
d) Desfibrilador.....	30
e) Trasplante cardíaco.....	33
.2) Hipótesis de trabajo.....	34
3) Objetivos	36
4) Material y métodos.....	38

1. Diseño del estudio y población.....	39
2. Genética.....	40
3. Seguimiento.....	44
4. Análisis estadístico.....	45
5) Resultados	46
1. Características basales de la muestra.....	47
2. Genética.....	51
3. Seguimiento.....	52
6) Discusión.....	57
7) Conclusiones	65
8) Bibliografía.....	67

INTRODUCCIÓN

1. Definición

La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD), antes denominada displasia arritmogénica de ventrículo derecho (DAVD) es una cardiopatía definida por la sustitución progresiva de miocardio ventricular derecho por tejido adiposo y fibroso, que a menudo se limita a un "triángulo de la displasia" que comprende el tracto de entrada, el tracto de salida y el ápex del ventrículo derecho (VD) y puede dar lugar a arritmias, muerte súbita e insuficiencia cardíaca¹. La enfermedad se hereda habitualmente de forma autosómica dominante por mutaciones en genes que codifican proteínas desmosómicas²⁻⁸ y, en ocasiones, no desmosómicas⁹⁻¹⁴.

2. Antecedentes históricos

El concepto de una miocardiopatía específica del VD es relativamente reciente, se propuso por primera vez en 1977 al describir una serie de 6 pacientes con taquicardia ventricular monomorfa sostenida (TVMS) y dilatación del VD¹. En 1982, se utilizó por primera vez el término «displasia ventricular derecha arritmogénica» al presentar Marcus et al. Un grupo de 24 pacientes con TVMS con patrón de bloqueo de rama izquierda (BRI), anomalías del movimiento de la pared del VD y sustitución del miocardio del VD por tejido adiposo y fibroso¹⁵.

En 1984, Fontaine et al. describieron por primera vez las características electrocardiográficas de la enfermedad incluyendo la onda epsilon.¹⁶ Sin embargo, la DAVD (o MAVD, como se la denominó más tarde) no se reconoció formalmente como una entidad hasta 1994, tras la publicación de los criterios diagnósticos de la Task Force de la Organización Mundial de la Salud/Sociedad Internacional de cardiología.¹⁷ Los criterios se basaron en la identificación de anomalías estructurales, sustitución fibroadiposa del miocardio del VD, alteraciones electrocardiográficas, arritmias del VD

y el carácter familiar. Dichos criterios fueron modificados en 2010 para mejorar su sensibilidad en el diagnóstico precoz¹⁸.

3. Prevalencia

La prevalencia de la MAVD en la población general es difícil de estimar debido a las dificultades que comporta el diagnóstico. Se estima en torno a 1 de cada 1000 y 1 de cada 5000, pero esta cifra puede estar infravalorada.¹⁹ Estudios anteriores demostraron un predominio masculino, lo que sugiere que los hombres desarrollan una enfermedad más severa, probablemente debido a una influencia directa de las hormonas sexuales sobre la patogenia de la enfermedad y en el desarrollo del sustrato arritmogénico. La MAVD se notifica como causa de muerte súbita cardiaca en un 1127% de los pacientes menores de 35 años, siendo la prevalencia de muerte súbita observada en una cohorte italiana mayor en deportistas (22,4%) que en no deportistas (8,2%)²⁰⁻²².

4. Etiología

En base al conocimiento de su histopatología¹⁷ se propusieron teorías inflamatorias y apoptóticas y posteriormente con el auge de la genética, teorías basadas en las mutaciones de los genes codificadores de proteínas que intervienen en las uniones celulares.

La teoría inflamatoria se basa en que diversos mecanismos infecciosos podrían ser responsables del inicio y progresión de la enfermedad, ya que en un alto porcentaje de

casos, se encontraron infiltrados inflamatorios y partículas virales en el miocardio de pacientes con MAVD esporádica (enterovirus, citomegalovirus, parvovirus, virus de la hepatitis C y adenovirus)^{2,23,24}.

A diferencia de las células epiteliales, los miocitos son permanentes e incapaces de contrarrestar la apoptosis a través de la mitosis. La teoría apoptótica se basa en el aumento de la apoptosis de miocitos y su reemplazo por adipocitos y/o fibrocitos. La fragmentación del ADN y la expresión de CPP-32, ambos marcadores de apoptosis, están presentes en el miocardio en el 75% de los casos²⁵.

Las teorías inflamatorias y apoptóticas parecen estar relacionadas, ya que los episodios anormales y recurrentes de apoptosis pueden aumentar la susceptibilidad a la infección, mientras que, la inflamación miocárdica con infiltración de leucocitos podría desencadenar la apoptosis²⁶.

Defectos genéticos como los que veremos a continuación, podrían aumentar la susceptibilidad viral, lo que conduciría a inflamación y apoptosis y finalmente, reemplazo fibrograso²⁷.

En la actualidad, en torno al 40-60% de los casos clínicamente diagnosticados muestran al menos una variación genética patogénica responsable de la enfermedad. Hasta la fecha se han identificado 13 genes asociados con MAVD²⁸. Los más frecuentemente afectados son los que codifican proteínas desmosómicas²⁻⁸: plakofilina-2 (PKP2), desmoplakina (DSP), desmocolina-2 (DSC2), desmogleina-2 (DSG2) y plakoglobina (PG) codificada esta última por el gen JUP. Recientemente se han detectado la afectación de genes que codifican proteínas no desmosómicas^{9-14, 28-30}: proteína transmembrana 43 (TMEM43), factor de crecimiento transformante beta-3

(TGFB3), catenina alfa-3 (CTNNA3), desmina (DES), lamin A / C (LMNA), titina (TTN), fosfolamban (PLN), y la subunidad alfa del canal de sodio activado por voltaje de tipo V (SCN5A). La enfermedad se transmite frecuentemente de forma autosómica dominante con penetrancia incompleta³¹⁻³³. Las formas autosómicas recesivas son raras, pero conforman los síndromes cardio-cutáneos de Naxos y Carvajal³⁴⁻³⁸.

Las mutaciones en el gen del receptor de la rianodina (RyR2) se han relacionado con una entidad clínica distinta, que se caracteriza por muerte súbita juvenil y taquicardia ventricular polimórfica inducida por el esfuerzo, por ello, parece ser clínica y genéticamente similar a la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica y probablemente representa una fenocopia en lugar de una verdadera MAVD¹¹.

El desmosoma (figura 1) es una estructura celular de la membrana que proporciona integridad estructural y funcional a los miocardiocitos. Sin embargo, los defectos moleculares específicos causados por estas variantes genéticas patógenas no se entienden completamente²⁸. Las cadherinas desmosómicas, DSG2 y DSC2 son moléculas transmembrana que median la adhesión a través de sus dominios extracelulares y sirven como un andamio para el ensamblaje de la placa desmosómica a través de sus dominios citoplásmicos. Las cadherinas se asocian con las PG y PKP2, que a su vez se unen a la DSP y ésta última completa el enlace con los filamentos intermedios a través de su C-terminal³⁹⁻⁴¹.

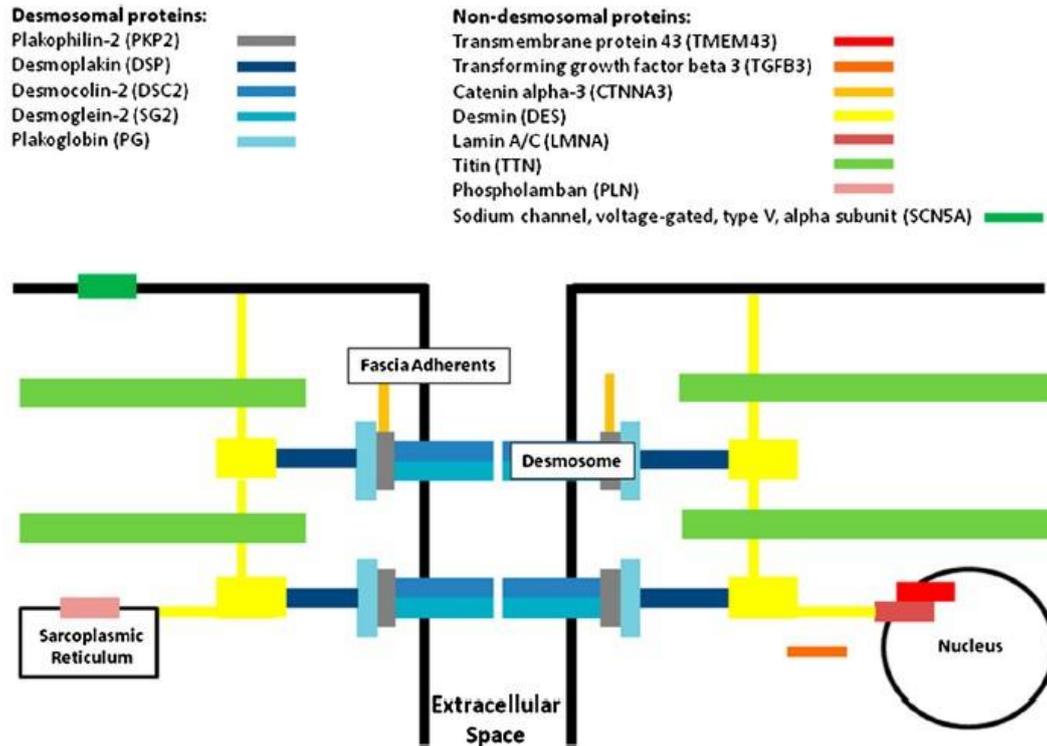


Figura 1. Esquema del desmosoma con las proteínas desmosómicas y no desmosómicas asociadas con la MAVD: plakofilina-2 (PKP2), desmoplakina (DSP), desmocolina-2 (DSC2), desmogleina-2 (DSG2), plakoglobina (PG), proteína transmembrana 43 (TMEM43), factor de crecimiento transformante beta-3 (TGFB3), catenina alfa-3 (CTNNA3), desmina (DES), lamin A / C (LMNA), titina (TTN), fosfolamban (PLN), y la subunidad alfa del canal de sodio activado por voltaje de tipo V (SCN5A)²⁸.

El gen más frecuentemente afectado es el de la PKP2 con un 30-40% de los casos, seguido por DSP (10-15%), DSG2 (3-8%) y DSC2 (1-5%)²⁸. En la tabla 1 se pueden ver los genes relacionados con la MAVD y su prevalencia. En la figura 2 se observa la distribución de las mutaciones desmosómicas según su naturaleza.

Gene	Locus	Protein	Inheritance	Prevalence (%)
<i>PKP2</i>	12p11	Plakophilin-2	AD/AR	30–40
<i>DSP</i>	6p24	Desmoplakin	AD/AR	10–15
<i>DSG2</i>	18q12.1	Desmoglein-2	AD/AR	3–8
<i>DSC2</i>	18q21	Desmocollin-2	AD/AR	1–5
<i>JUP</i>	17q21	Junction plakoglobin	AD/AR	<1
<i>TTN</i>	2q31	Titin	AD	<1
<i>TMEM43</i>	3p25.1	Transmembrane protein 43	AD	<1
<i>TGFB3</i>	14q24	Transforming growth factor beta-3	AD	<1
<i>PLN</i>	6q22.1	Phospholamban	AD	<1
<i>LMNA</i>	1q22	Lamin A/C	AD	<1
<i>DES</i>	2q35	Desmin	AD	<1
<i>CTNNA3</i>	10q22.3	Alpha-T-catenin	AD	–
<i>SCN5A</i>	3p22.2	Sodium channel, voltage-gated, type V, alpha subunit	AD	–

Tabla 1. Genes asociados a la MAVD y prevalencia de las mutaciones encontradas²⁸.

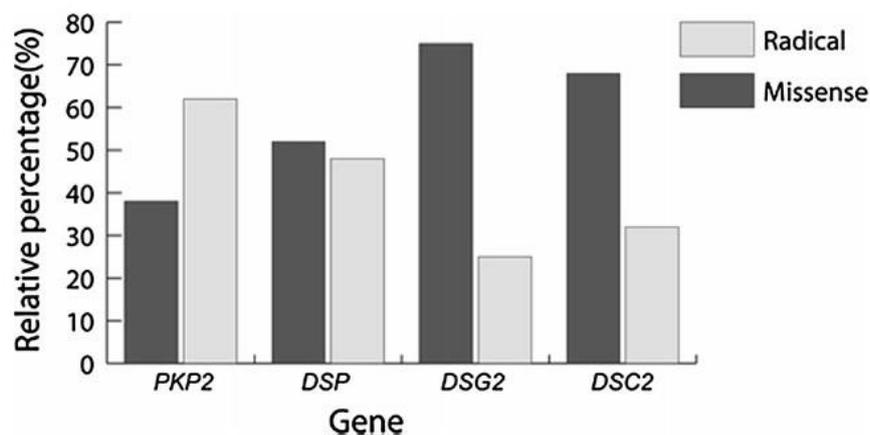


Figura 2. Distribución de las mutaciones desmosómicas en función de su naturaleza: missense frente a mutaciones radicales: non-sense y frameshift²⁸.

Recientemente, otras alteraciones genéticas como las variaciones del número de copias (CNV) en el gen *PKP2* se han asociado con la enfermedad, pero son muy raras^{42,43}.

Por lo tanto, después de un análisis genético exhaustivo, en torno al 40% de los casos clínicamente diagnosticados permanecen sin causa genética identificada. En consecuencia, las variantes genéticas patógenas localizadas en genes desconocidos u otros defectos genéticos podrían explicar, al menos, una parte de los casos MAVD que actualmente no tienen un diagnóstico genético. Las estimaciones de la tasa de éxito del genotipado varían según la ubicación, la etnia de la cohorte y la rigurosidad de los estándares por los cuales las mutaciones se consideran causales. Es posible que hasta un tercio de las variantes tipo missense raras identificadas durante las pruebas genéticas representen falsos positivos⁴⁴. Determinar la patogenicidad de una variante es el principal desafío de la genética clínica actual.

Actualmente, el papel de la genética en el diagnóstico MAVD es limitado, pero su importancia va en aumento y por ello forma parte de los criterios diagnósticos modificados de la Task Force de 2010 como veremos posteriormente¹⁸. La ausencia de una mutación probablemente causal de la enfermedad en el contexto de pruebas clínicas convincentes, no debe cuestionar el diagnóstico ni descartar la enfermedad.

Además, en la MAVD no existe una clara correlación clínico-genética, por lo que la afectación de uno u otro gen, generalmente, no implica diferencias terapéuticas y pronósticas relevantes. A pesar de esto, la afectación ventricular izquierda parece ser más frecuente en las familias con mutaciones de la DSP, mientras que los individuos con variantes de la PKP2 podrían tener síntomas más precoces⁴⁵⁻⁴⁷.

Aunque las variantes "radicales" (nonsense, frame-shift) parecen ser más peligrosas que las variantes missense por el truncamiento de las proteínas, los resultados

genéticos deben ser interpretados con extrema precaución y por equipos multidisciplinares incluyendo cardiólogos y genetistas, ya que algunos estudios han tenido resultados contradictorios⁴⁹.

Cada mutación genética parece conducir a la enfermedad a través de su propio mecanismo, pero se sugiere que las mutaciones pueden tener una “vía final común” cuyo conocimiento está en investigación. La combinación de penetrancia variable, expresión relacionada con la edad y brotes de enfermedad impredecibles complica la evaluación de familiares en la MAVD⁴⁵.

El diagnóstico genético definitivo de un caso índice ofrece una solución atractiva al permitir el cribado en cascada de la familia. En una familia típica con un patrón de herencia autosómico dominante, aproximadamente la mitad de los familiares de primer grado tendrán genética negativa, proporcionándoles tranquilidad y evitando la necesidad de examinar a sus hijos. Este escenario sólo es factible cuando la mutación identificada es una mutación inequívoca, o por lo menos de alta probabilidad, causante de la MAVD. La complejidad del fenotipo de la enfermedad y la incertidumbre en la evaluación de la patogenicidad de las variantes, justifican la precaución para dar el alta a familiares con síntomas o anomalías clínicas limítrofes sobre la base de una prueba genética "negativa"^{50,51}.

Se conoce la influencia que tienen factores ambientales como la actividad física prolongada e intensa, en la patogenia de la enfermedad, acelerando su progresión y empeorando el pronóstico^{45,52}. Sin embargo, a falta de datos clínicos a gran escala, para el asesoramiento de los sujetos con mutación positiva y fenotipo negativo, debe tenerse en cuenta la preferencia del paciente respecto al estilo de vida y los potenciales beneficios

psicológicos y físicos del ejercicio; aunque con la recomendación de la restricción de actividades de competición^{50,53}.

5. Patogenia

Respecto a la historia natural de la enfermedad se pueden considerar las siguientes fases:

a) Fase oculta: Se caracteriza por la ausencia o mínimos cambios estructurales en el VD, asociados o no a arritmias ventriculares menores. Ocasionalmente la muerte súbita puede ser la primera manifestación de la enfermedad, sobre todo en jóvenes durante la práctica de deportes de competición o ejercicio físico intenso. Histológicamente es una fase aguda caracterizada por sarcolisis e infiltración inflamatoria.

b) Fase de alteración eléctrica: En ella existen anomalías funcionales y estructurales del VD y aparecen las típicas arritmias sintomáticas del VD que podrían llevar a la parada cardíaca. Histológicamente esta fase subaguda se caracteriza por la fibrosis activa tras la muerte de miocitos y reemplazo por adipocitos y fibrocitos.

3) Fase de fallo del VD: Causada por la progresión y extensión de la enfermedad muscular del VD, que provoca disfunción global con función del ventrículo izquierdo (VI) relativamente conservada. Es una fase de cambios crónicos, en la que el tejido fibroso y los adipocitos rodean a los miocitos residuales supervivientes.

4) Fase de fallo biventricular: Causada por una pronunciada afectación del VI¹. En esta etapa, MAVD se asemeja a la miocardiopatía dilatada biventricular caracterizada clínicamente por la insuficiencia cardíaca congestiva⁵⁴.

En la fase temprana de la enfermedad, la fibrilación ventricular (FV) puede reflejar la inestabilidad eléctrica ventricular aguda relacionada con las "fases calientes", con muerte aguda de miocitos e inflamación reactiva, a menudo caracterizada por inversión de onda T, elevación del segmento ST y liberación de enzimas miocárdicas.

Los pacientes mayores con una MAVD avanzada experimentan con mayor frecuencia TVMS por mecanismos de reentrada relacionadas con la cicatriz⁵⁵.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad generalmente ocurren entre la segunda y la cuarta década de vida y consisten principalmente en parada cardíaca debido a FV, arritmias ventriculares con morfología de BRI, cambios de despolarización y repolarización del ECG típicamente localizados en derivaciones precordiales derechas y alteraciones estructurales que ocasionan disfunción global o regional del VD.

6. Pronóstico

La tasa de mortalidad global varía entre diferentes estudios, oscilando entre 0,08% por año durante un seguimiento medio de 8,5 años en la serie de Nava et al.⁵⁶ a 3,6% por año durante un seguimiento medio de 4,6 años en la serie de Lemola et al⁵⁷.

El mal pronóstico de estos pacientes fue sobrestimado inicialmente por los estudios de centros de referencia compuestos en su mayoría por pacientes de alto riesgo y manifestaciones clínicas severas que requirieron intervenciones terapéuticas especializadas como la ablación con catéter o el implante de desfibrilador automático implantable (DAI)⁵⁷⁻⁵⁹.

Los estudios realizados a partir de cohortes de pacientes de la comunidad y del cribado clínico de familiares, objetivaron una tasa de mortalidad global mucho más baja

(1%) y quizás estos últimos datos proporcionan una visión más equilibrada de su historia natural⁶⁰⁻⁶⁴.

7. Criterios diagnósticos de la Task Force 2010

El carácter inespecífico de la mayor parte de los signos clínicos y la ausencia de una prueba diagnóstica única hacen que el diagnóstico de la MAVD resulte complejo. Este grado de dificultad se reflejó en primer lugar en la guía de la International Task Force de 1994¹⁷, que propuso unos criterios basados en la identificación de características estructurales, histológicas, electrocardiográficas, arrítmicas y familiares. La experiencia posterior con el empleo de estas guías indicó que, aunque los criterios son muy específicos, carecen de sensibilidad en el inicio de la enfermedad y de que muchos son subjetivos y sin evidencia científica demostrada. Por este motivo, en 2010 se propusieron nuevos criterios con un esquema similar¹⁸.

Hay que tener en cuenta que el diagnóstico es un proceso dinámico debido a su patogenia en constante evolución. Las categorías diagnósticas y las características que definen los criterios mayores o menores se resumen en la tabla 2 y a partir de ella se puede clasificar la MAVD como:

- Diagnóstico definitivo: dos criterios mayores, un criterio mayor y dos menores, o cuatro criterios menores de categorías diagnósticas diferentes.
- Diagnóstico limítrofe: un criterio mayor y un criterio menor, o tres criterios menores de categorías diagnósticas diferentes.
- Diagnóstico posible: un criterio mayor o dos criterios menores de categorías diagnósticas diferentes.

Criterios de 2010 de la Task Force para el diagnóstico de la miocardiopatía arritmogénica ventricular derecha

I. Disfunción y alteraciones estructurales globales o regionales	
Mayores	<p>En el ecocardiograma bidimensional: acinesia, discinesia o aneurisma regionales del VD y 1 de las siguientes (en telediástole):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PELP TSVD ≥ 32 mm (corregido por tamaño corporal [PELP/ASC] ≥ 19 mm/m²) • PECP TSVD ≥ 36 mm (corregido por tamaño corporal [PECP/ASC] ≥ 21 mm/m²) • o cambio del área fraccional $\leq 33\%$ <p>En la RM: acinesia o discinesia regionales del VD o contracción disincrónica del VD y 1 de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cociente de volumen telediastólico del VD respecto a ASC ≥ 110 ml/m² (varones) o ≥ 100 ml/m² (mujeres) • O fracción de eyección del VD $\leq 40\%$ <p>En la angiografía del VD: acinesia, discinesia o aneurisma regionales del VD</p>
Menores	<p>En el ecocardiograma bidimensional: acinesia o discinesia regionales del VD y 1 de las siguientes (en el periodo telediastólico):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PELP TSVD ≥ 29 a < 32 mm (corregido por tamaño corporal [PELP/ASC] ≥ 16 a < 19 mm/m²) • PECP TSVD ≥ 32 a < 36 mm (corregido por tamaño corporal [PECP/ASC] ≥ 18 a < 21 mm/m²) • O cambio del área fraccional > 33 a $\leq 40\%$ <p>En la RM: acinesia o discinesia regionales del VD o contracción disincrónica del VD y 1 de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cociente de volumen telediastólico del VD respecto a ASC ≥ 100 a < 110 ml/m² (varones) o ≥ 90 a < 100 ml/m² (mujeres) • O fracción de eyección del VD > 40 a $\leq 45\%$
II. Caracterización del tejido de la pared	
Mayores	Miocitos residuales $< 60\%$ mediante análisis morfométrico (o $< 50\%$ si se han estimado), con sustitución fibrosa del miocardio de la pared libre del VD en al menos una muestra, con o sin sustitución adiposa del tejido en la biopsia endomiocárdica
Menores	Miocitos residuales del 60 al 75% mediante análisis morfométrico (o del 50 al 65% si se han estimado), con sustitución fibrosa del miocardio de la pared libre del VD en al menos una muestra, con o sin sustitución adiposa del tejido en la biopsia endomiocárdica
III. Anomalías de la repolarización	
Mayores	Ondas T invertidas en las derivaciones precordiales derechas (V ₁ , V ₂ y V ₃) o más allá en individuos de edad > 14 años (en ausencia de BRDH con QRS ≥ 120 ms)
Menores	Ondas T invertidas en las derivaciones V ₁ y V ₂ en individuos de edad > 14 años (en ausencia de BRDH completo) o en V ₄ , V ₅ o V ₆ Ondas T invertidas en las derivaciones V ₁ , V ₂ , V ₃ y V ₄ en individuos de edad > 14 años en presencia de un BRDH completo
IV. Anomalías de despolarización/conducción	
Mayores	Onda ϵ psilon (señales de baja amplitud reproducibles entre el final del complejo QRS y el inicio de la onda T) en las derivaciones precordiales derechas (V ₁ a V ₃)
Menores	Potenciales tardíos mediante SAECG en al menos uno de tres parámetros, en ausencia de una duración del QRS ≥ 110 ms en el ECG estándar: duración del QRS filtrado ≥ 114 ms; duración del QRS terminal < 40 μ V (duración de señal de baja amplitud) ≥ 38 ms; raíz de la media cuadrados de los voltajes de los 40 ms terminales ≤ 20 μ V Duración de la activación terminal del QRS ≥ 55 ms medida desde el mínimo de la onda S hasta el final del QRS, incluyendo R', en V ₁ , V ₂ o V ₃ , en ausencia de BRDH completo
V. Arritmias	
Mayores	Taquicardia ventricular no sostenida o sostenida con morfología de BRIH con eje superior (QRS negativo o indeterminado en las derivaciones II, III, aVF; y positivo en aVL)
Menores	Taquicardia ventricular no sostenida o sostenida de configuración de TSVD, con morfología de BRIH con eje inferior (QRS positivo en las derivaciones II, III y aVF y negativo en aVL) o de eje desconocido > 500 extrasístoles ventriculares por 24 h (Holter)
VI. Antecedentes familiares	
Mayores	M/DAVD confirmada en un familiar de primer grado que cumpla los criterios actuales de la Task Force M/DAVD confirmada anatomopatológicamente en la autopsia o la intervención quirúrgica en un familiar de primer grado Identificación de una mutación patogénica clasificada como asociada o probablemente asociada a la M/DAVD en el paciente examinado
Menores	Antecedentes de M/DAVD en un familiar de primer grado en el que no es factible determinar si cumple los criterios actuales de la Task Force Muerte súbita prematura (< 35 años de edad) debida a presunta M/DAVD en un familiar de primer grado M/DAVD confirmada anatomopatológicamente o mediante los criterios actuales de la Task Force en un familiar de segundo grado

ASC: área de superficie corporal; aVF: aumento de voltaje en derivación unipolar del pie izquierdo; aVL: aumento de voltaje en derivación unipolar de brazo izquierdo; BRDH: bloqueo de rama derecha del haz; BRIH: bloqueo de rama izquierda del haz; ECG: electrocardiograma; M/DAVD: miocardiopatía/displasia arritmogénica ventricular derecha; PECP: proyección de eje corto paraesternal; PELP: proyección de eje largo paraesternal; RM: resonancia magnética; SAECG: electrocardiograma de promediación de señal; TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho; VD: ventrículo derecho.

Tabla 2. Criterios diagnósticos modificados de la Task Force de 2010 de la MAVD

a. Alteraciones estructurales

Debido a la localización del VD, próximo a la pared anterior del tórax y a su compleja geometría, la resonancia cardíaca (RC) aporta varias ventajas como la visualización tridimensional del corazón y su relación con las estructuras cercanas, la mejor cuantificación de volúmenes, una resolución espacial excelente y la caracterización del tejido. Sin embargo, también tiene limitaciones como la dificultad para diferenciar entre la grasa pericárdica y la infiltración ventricular. El papel de la RC en el diagnóstico

de la MAVD se ha reconocido en los nuevos criterios de la Task Force introduciendo valores de corte precisos para la evaluación del VD⁶⁵.

Los criterios de 1994 exigían para el diagnóstico un escaso o nulo deterioro del VI (criterio de exclusión) con el objetivo de mantener una especificidad elevada y evitar la inclusión de pacientes con miocardiopatía dilatada. Actualmente se acepta la posibilidad de la afectación del VI en la MAVD y valor pronóstico⁶⁶.

A pesar de que la RC puede usarse para evaluar la fibrosis y la infiltración adiposa, su utilidad en la pared delgada del VD continúa siendo objeto de controversia y la caracterización del tejido por RC no forma parte de los criterios diagnósticos. Por otro lado, la captación tardía de contraste con gadolinio y, de manera menos uniforme, una infiltración adiposa del miocardio, en especial en el VI, pueden ser útiles para identificar a los individuos afectados, aunque tampoco forman parte de los criterios diagnósticos.

b. Caracterización del tejido

La biopsia endomiocárdica tiene ciertas limitaciones ya que puede dar falsos negativos al evolucionar la enfermedad desde el epicardio hacia el endocardio y debido a que se suele obtener del tabique interventricular que se ve afectado con menor frecuencia que otras zonas como tractos de entrada, de salida y ápex del VD (triángulo de la displasia).

No obstante, se han propuesto parámetros histomorfométricos para el diagnóstico de la MAVD, concretamente, la atrofia miocárdica con miocitos residuales < 45% del área de corte transversal, tejido fibroso > 40% y tejido adiposo > 3%. Se ha descrito que

estos criterios tienen una sensibilidad del 67% y una especificidad del 92% para el diagnóstico⁶⁷.

Recientemente se ha propuesto una nueva prueba inmunohistoquímica para localizar la plakoglobina en la biopsia⁶⁸. Sin embargo, no es específica para la MAVD, puesto que también es positiva en los pacientes con sarcoidosis o miocarditis de células gigantes⁶⁹.

c. Anomalías de la repolarización

Una de las características clave de la MAVD es la presencia de una inversión de la onda T en las derivaciones precordiales derechas, sin que haya un bloqueo completo de rama derecha (BRD) y es un criterio mayor al ser muy específico de la enfermedad. Además, se introdujo como criterio menor la inversión de la onda T en V1 a V2 (en individuos de más de 14 años de edad y en ausencia de un BRD completo)¹⁸.

En la figura 3 se observa las ondas T negativas de V1-4 en un paciente de nuestra serie.

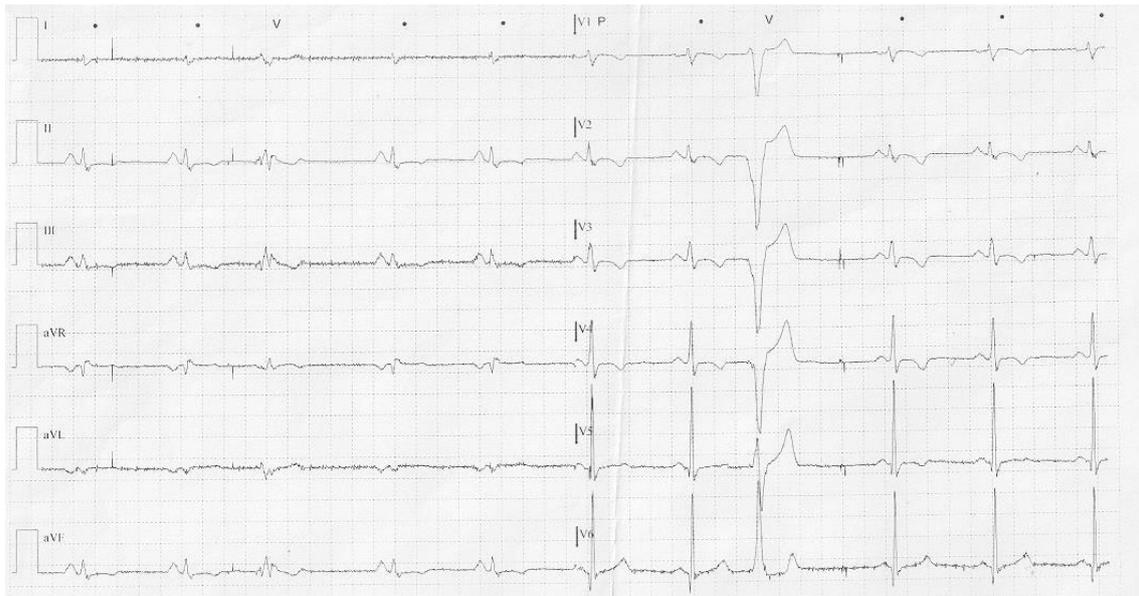


Figura 3. Criterio mayor de la repolarización para la MAVD: ondas T negativas de V1-V4 en paciente de nuestra serie

En la guía modificada se añade la posibilidad de afectación del VI al incluir la inversión de la onda T en las derivaciones laterales V4, V5 o V6 como criterio menor.

d. Anomalías de la despolarización o conducción

La onda épsilon es consecuencia de los potenciales eléctricos de baja amplitud que se producen al final del complejo QRS y al inicio del segmento ST y se detectan en las derivaciones precordiales derechas. Su identificación puede verse facilitada por el empleo de un filtro de paso alto de 40 Hz, o por la modificación en la posición de las derivaciones de los miembros (aVR colocada en el manubrio esternal, aVL sobre el xifoides y aVF entre las posiciones habituales de V4 y V5)⁷⁰. Se cree que las ondas épsilon corresponden

a áreas de activación retrasada del VD como consecuencia de la sustitución fibroadiposa miocárdica de éste.

En la figura 4 se observa la onda épsilon de un paciente de nuestra serie.

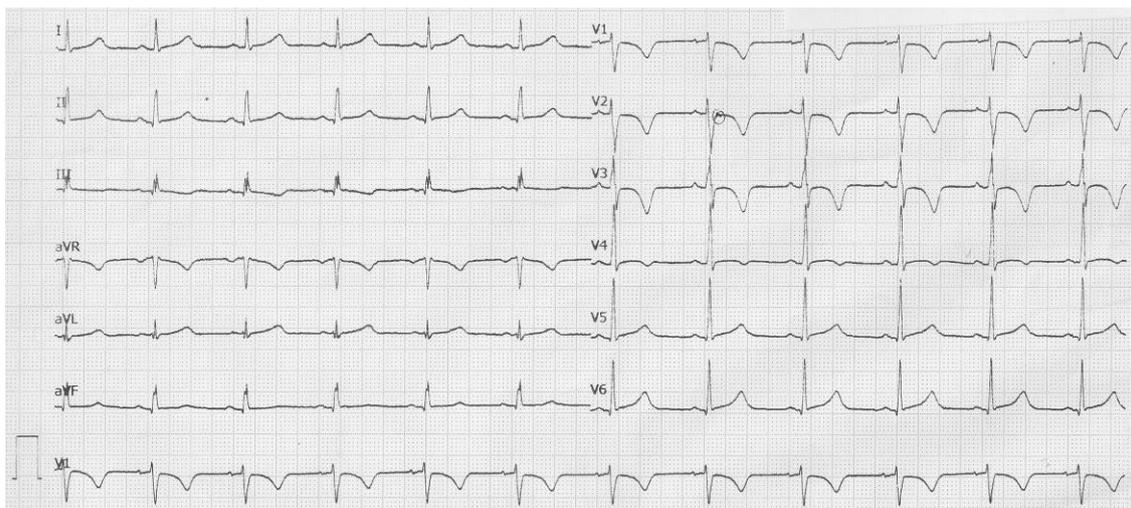


Figura 4. Criterio mayor de la despolarización para la MAVD: onda épsilon en un paciente de nuestra serie

La presencia de potenciales tardíos detectados mediante el ECG de promediación de señal, indica áreas de conducción ventricular lenta, que pueden corresponder a un sustrato anatómico para arritmias ventriculares por reentrada. Se realiza con un filtro de 40-250 Hz y se analizan habitualmente los tres parámetros siguientes: la duración del QRS, la duración de la señal de baja amplitud (< 40 mV) del QRS terminal y la raíz cuadrada de los voltajes de los 40 ms terminales¹⁸.

e. Arritmias

Las arritmias ventriculares son una manifestación característica y frecuente en la MAVD y pueden suponer la primera manifestación de la enfermedad. La TVMS o no sostenida y las extrasístoles ventriculares tienen habitualmente una morfología de BRI por su origen en el VD.

La TVMS con morfología de BRI y un eje superior es más específica de la MAVD, y se considera un criterio mayor (figura 5). Por el contrario, la TVMS con morfología de BRI y eje inferior se considera un criterio menor, al poder observarse también en la TVMS idiopática del tracto de salida del VD (figura 6). Si no se conoce el eje de la TV, la arritmia se considera un criterio menor.

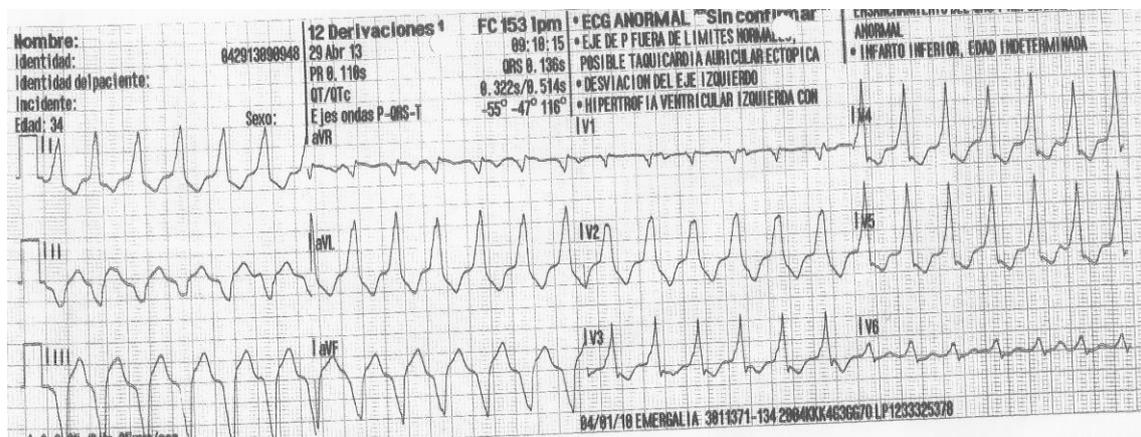


Figura 5. Criterio mayor arrítmico para la MAVD: TVMS con morfología de BRI y eje superior

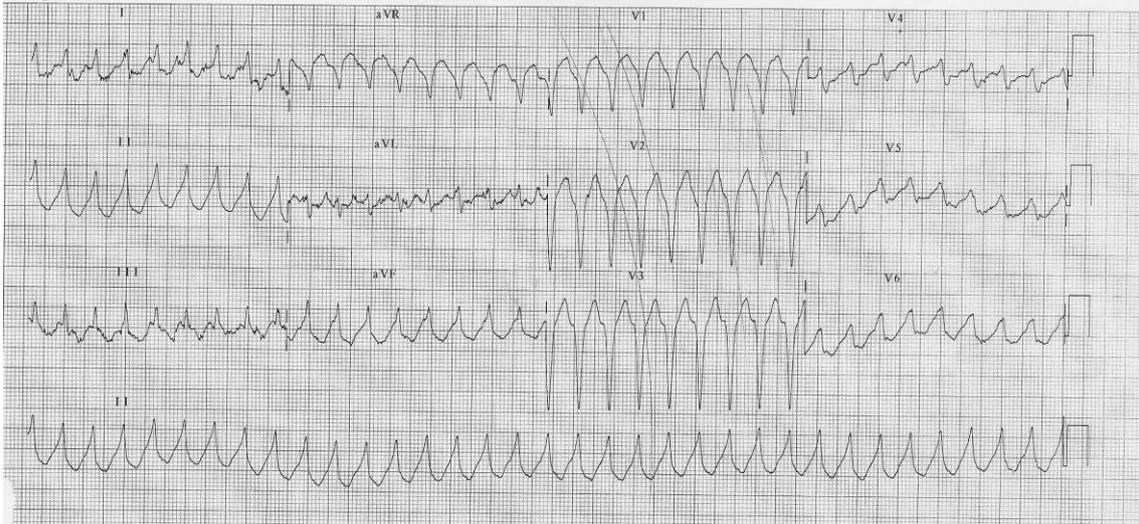


Figura 6. Criterio menor arrítmico para la MAVD: TVMS de tractor de salida de VD con morfología de BRI y eje inferior

f. Antecedentes familiares y genética

El diagnóstico clínico de la MAVD en un individuo modifica el riesgo genético de sus familiares de primer grado, que pasa de 1:1.000-1:5.000 de la población general a 1:2. Además, se incluye la presencia de una mutación patógena asociada o probablemente asociada a la MAVD en un individuo con sospecha clínica de la enfermedad como criterio mayor. La definición de la patogenicidad de la mutación es estricta y se basa en la demostración de que la variante es muy poco común o no está presente en las poblaciones de control sanas, y que altera o se predice que alterará la función y/o la estructura de la proteína codificada¹⁸. Se debe ser exhaustivo en la catalogación de variantes desmosómicas como patogénicas, al ser relativamente frecuentes en los individuos sanos.

8. Tratamiento y estimación del riesgo

Los objetivos más importantes del tratamiento de los pacientes con MAVD incluyen: la reducción de la mortalidad, ya sea por muerte súbita arrítmica o por insuficiencia cardíaca; la prevención de la progresión de la enfermedad que conduce a la disfunción biventricular e insuficiencia cardíaca; la mejoría de los síntomas y de la calidad de vida en relación a palpitaciones, recidivas de TVMS, descargas del DAI (apropiadas o inapropiadas) y síntomas de insuficiencia cardíaca. Las opciones terapéuticas fundamentales consisten en cambios en el estilo de vida, tratamiento farmacológico, ablación con catéter, implante de DAI y trasplante cardíaco⁵³.

a. Cambios en el estilo de vida

Se ha establecido una asociación entre la muerte súbita y el esfuerzo intenso en individuos jóvenes y se ha demostrado que la actividad deportiva competitiva incrementa cinco veces este riesgo en ellos⁷¹. La identificación temprana de los atletas afectados en un screening pre-participación y su descalificación de la actividad deportiva competitiva, parece reducir la mortalidad^{72,73}.

Además, el ejercicio físico ha sido implicado como un factor que promueve el desarrollo y la progresión del fenotipo de la enfermedad. Kirchhof et al.⁵² demostraron que en ratones con mutación de la plakoglobina, el entrenamiento de resistencia aceleró el desarrollo de la dilatación del VD, disfunción y extrasistolia ventricular. Se ha postulado que el deterioro de la adhesión de miocitos favorecido por el estrés mecánico que ocurre durante el ejercicio físico, puede conducir a la muerte de miocitos y posterior reemplazo por tejido fibroadiposo (figura 7)^{74,75}. Estudios en humanos confirmaron que

los deportes de resistencia aumentan la penetración relacionada con la edad, el riesgo de TVMS o FV y la aparición de insuficiencia cardíaca, en portadores asintomáticos de mutaciones en genes desmosómicos^{76,77}.

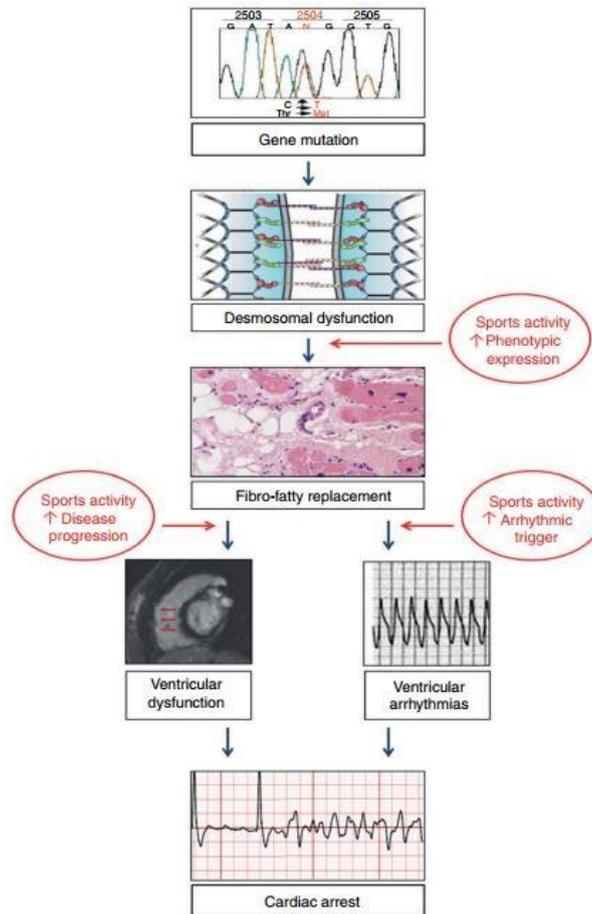


Figura 7. Esquema de la influencia del ejercicio en pacientes con mutaciones desmosómicas y desarrollo de MAVD⁷⁸

En consecuencia, existe un consenso general sobre la restricción de la actividad de competición en pacientes con MAVD (clase I) y el resto de actividades deportivas, excepto los deportes de recreo de baja intensidad (clase IIa). En el caso de familiares con fenotipo negativo se recomienda no practicar deportes de competición, siendo indicación IIa en portadores de mutación y IIb en caso de que el genotipo sea desconocido^{53,78}.

b. Terapia farmacológica

El tratamiento farmacológico disponible se puede dividir en los agentes antiarrítmicos, betabloqueantes y la medicación propia de la insuficiencia cardíaca.

Respecto a la terapia antiarrítmica, el objetivo es mejorar la calidad de vida mediante la prevención de arritmias ventriculares sintomáticas. No hay ensayos prospectivos y aleatorizados sobre estos fármacos y su eficacia es difícil de evaluar dados los múltiples eventos arrítmicos en el seguimiento y a que los cambios en la medicación son frecuentes. Los datos disponibles se limitan a los pequeños estudios de retrospectivos y registros clínicos^{79,80}.

La evidencia disponible sugiere que la amiodarona, sola o en combinación con betabloqueantes, es el fármaco más efectivo para prevenir arritmias ventriculares sintomáticas con un riesgo proarrítmico relativamente bajo, incluso en pacientes con disfunción ventricular, aunque su capacidad para prevenir la muerte súbita no está demostrada⁸⁰. Corrado et al. informaron que la mayoría de las terapias apropiadas del DAI que salvan vidas aparecieron a pesar de estar tomando fármacos antiarrítmicos, por lo que no parecen conferir una protección adecuada frente a la muerte súbita⁶⁶.

Dado que las arritmias ventriculares y la parada cardíaca son a menudo desencadenados por estímulos adrenérgicos como el ejercicio^{20,71,76,77}, el tratamiento con betabloqueantes parece estar justificado y además su eficacia está demostrada en la prevención de las arritmias ventriculares inducidas por el esfuerzo y en el manejo de la insuficiencia cardíaca. Su potencial capacidad de detener la progresión de la enfermedad al disminuir el estrés de la pared del VD, no está demostrada.

c. Ablación del catéter

La ablación con catéter es una opción terapéutica para los pacientes MAVD que tienen TVMS como resultado de circuitos de macroreentradas, relacionados con las cicatrices que provienen de la sustitución fibroadiposa de los miocitos.

Varios estudios han informado sobre los resultados a corto y largo plazo de la ablación endocárdica con un éxito inicial del 60-80%, pero con una tasa de recurrencia del 50-70% a los 3-5 años. Esto se puede explicar por la naturaleza progresiva del sustrato fibroadiposo, que predispone a la aparición de múltiples y nuevos circuitos de reentrada y a su localización epicárdica⁸¹⁻⁸⁵.

García et al. estudiaron por primera vez la viabilidad y eficacia de la ablación epicárdica en la MAVD después de un procedimiento endocárdico ineficaz. En ellos, la extensión del área de la cicatriz electroanatómica en la cartografía era mayor en el lado epicárdico que en el endocárdico y el éxito completo se logró en el 85% de los casos, y el 77% de los pacientes permanecieron libres de TVMS a los 18 meses de la ablación⁸⁶. Berruezo et al. publicaron que la eliminación completa de los canales endo y epicárdicos conductores de la cicatriz, además de ablación de la TVMS clínica, podría mejorar la tasa de éxito a largo plazo⁸¹.

La ablación de TVMS en este grupo debe considerarse una estrategia potencialmente eficaz para eliminar frecuentes episodios de TVMS y choques apropiados, pero no se ha demostrado que prevenga la muerte súbita y no debe considerarse una alternativa al tratamiento con DAI⁵³.

d. Desfibrilador automático implantable (DAI)

Por razones éticas, no se dispone de ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados, por lo que los datos disponibles proceden de estudios de observación o registros de grandes poblaciones que han establecido la eficacia y la seguridad de la terapia con DAI. En general, entre el 48 y el 78% de los pacientes recibieron intervenciones apropiadas por el DAI durante un período de seguimiento medio de 2-7 años^{66, 87-90}.

En el mayor estudio multicéntrico, la tasa de supervivencia libre de eventos arrítmicos mayores fue del 72% a los 36 meses, en comparación con la supervivencia real del 98%, con un beneficio de supervivencia estimado del 26%⁶⁶. La mayor experiencia de un solo centro encontró una mejoría de la supervivencia global de 23, 32 y 35% después de 1, 3 y 7 años de seguimiento, respectivamente⁸⁷.

En cuanto a las complicaciones, en el estudio a largo plazo realizado por Wichter et al.⁸⁷, 37 de 60 pacientes (62%) las presentaron, siendo la mayoría relacionadas con el electrodo.

En el 10-25% de los pacientes, en su mayoría a la edad temprana⁸⁸, se producen intervenciones inapropiadas del DAI y generalmente son causadas por taquicardia sinusal o taquiarritmia auricular. Las intervenciones inapropiadas son dolorosas y pueden tener un profundo impacto clínico y psicológico en los pacientes⁹¹. Su incidencia puede reducirse mediante la programación adecuada del dispositivo y la administración de betabloqueantes o sotalol⁹². Se recomienda un dispositivo monocameral con el fin de minimizar la incidencia de complicaciones a largo plazo relacionadas con el electrodo, porque muchos de estos pacientes son jóvenes. Además, como la eficacia de la estimulación antitaquicárdica es muy alta, el papel del DAI subcutáneo sin cables endocárdicos aún no está definido y la decisión de su implante se debe individualizar,

valorándose las complicaciones relacionadas con el electrodo y la probabilidad de TVMS recurrente que puede ser finalizada de forma eficaz e indolora⁵³.

Con los datos obtenidos de los estudios publicados sobre los predictores independientes de eventos arrítmicos mayores en la MAVD (es decir, muerte súbita, parada cardíaca debido a VF, VT sostenida e intervenciones apropiadas del DAI) se ha llevado a cabo un documento de consenso internacional⁵³, en el que se diferencian tres categorías de riesgo para la muerte súbita cardíaca (alta, intermedia y baja) (Figura 8). Las recomendaciones para el implante de DAI para cada categoría de riesgo se basaron no sólo en el riesgo estadístico, sino también en la salud general, los factores socioeconómicos, el impacto psicológico y los efectos adversos del dispositivo.

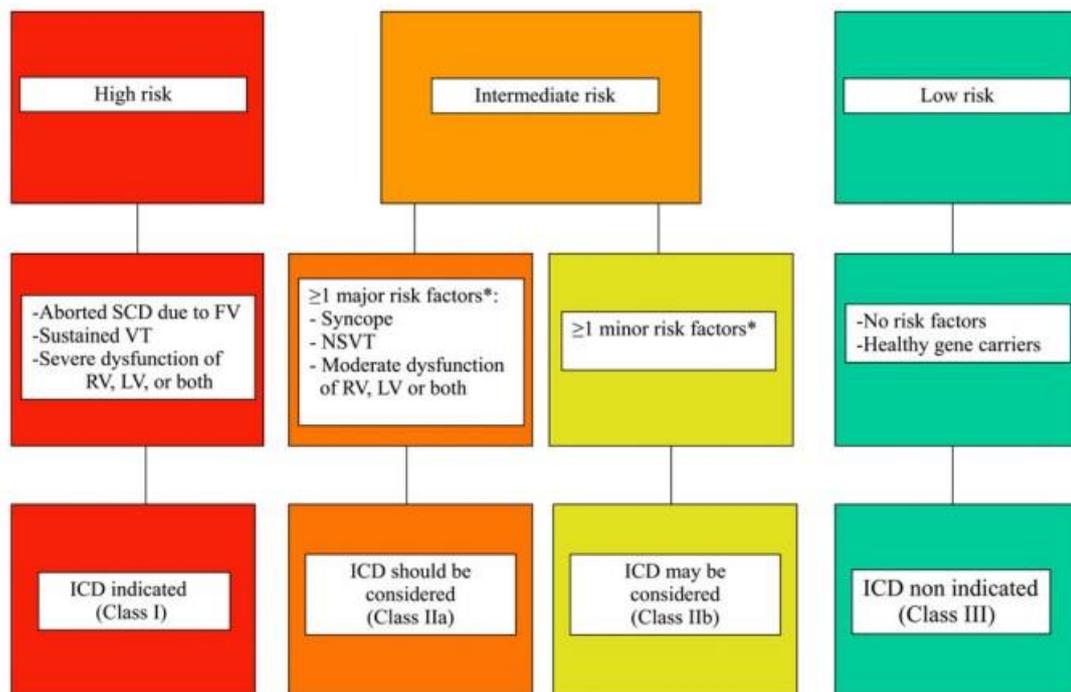


Figura 8. Estratificación del riesgo e indicación del desfibrilador en la MAVD⁵³

La categoría de alto riesgo incluye a los pacientes que sufrieron una parada cardíaca o una TVMS, ya que este grupo tiene una tasa muy alta de eventos arrítmicos potencialmente mortales ($> 10\%/año$)^{60,66}. También se consideran de alto riesgo, los pacientes con disfunción ventricular severa derecha (cambio del área fraccional del VD $\leq 17\%$ o FEVD $\leq 35\%$) o izquierda (FEVI $\leq 35\%$) en ausencia de arritmias potencialmente mortales, en base a la extrapolación de otras cardiomiopatías y a la experiencia personal del comité de expertos^{57,58,61,66,87}. El nivel de recomendación del implante de DAI profiláctico en este grupo es de clase I⁵³.

La categoría de bajo riesgo comprende a pacientes sin factores de riesgo, así como portadores sanos que muestran una baja tasa de eventos arrítmicos malignos (tasa de eventos anuales estimada $<1\%/año$) y no requieren tratamiento con DAI⁶².

Entre las dos categorías, hay pacientes con MAVD con al menos un factor de riesgo que se consideran de riesgo intermedio (tasa de eventos anuales estimados entre 1 y 10% ⁹³). En este grupo existen factores mayores como el síncope, la taquicardia ventricular no sostenida y la disfunción moderada derecha (cambio del área fraccional del VD 24-18% o FEVD 40-36%) o izquierda (FEVI 45-36%) que sugieren un beneficio del implante profiláctico de DAI con una recomendación de clase IIa⁵³.

Otros parámetros relacionados con los eventos mayores que se consideran factores de riesgo menores son: el sexo masculino; la presencia de mutaciones desmosómicas; la edad temprana en el momento del diagnóstico; la inducibilidad de arritmias ventriculares en el estudio electrofisiológico; la extensión de la inversión de la onda T en las derivaciones precordiales e inferiores; la baja amplitud del QRS y la fragmentación del QRS^{36,60,63,64,66,87,93-95}. Estos parámetros aunque se asocian con un riesgo de eventos mayores, no justifican el implante de DAI en prevención primaria (clase IIb). La decisión en esta categoría debe hacerse individualmente, evaluando el perfil clínico general, la edad, la

fuerza del factor de riesgo identificado, el nivel de riesgo de muerte súbita que es aceptable para el paciente y el riesgo potencial de intervenciones inapropiadas y complicaciones⁵³.

e. Trasplante cardíaco

Se recomienda el trasplante cardíaco como opción terapéutica final en pacientes con MAVD e insuficiencia cardíaca congestiva severa refractaria a tratamiento, o en aquellos que presentan episodios recurrentes de TVMS o FV y que son incontrolables con el tratamiento médico, ablación y/o terapias apropiadas del DAI. De ellos, la insuficiencia cardíaca es la indicación más común en la actualidad ⁹⁶.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La MAVD es una miocardiopatía caracterizada por la afectación del VD y arritmias ventriculares que puede provocar la muerte súbita. La incidencia de mutaciones desmosómicas en este grupo se estima en torno al 40-60%.

Nuestra hipótesis de trabajo es que la detección de estas variantes genéticas que traducen proteínas desmosómicas, puede ser más frecuente en pacientes con MAVD de diagnóstico definitivo por los criterios modificados de la Task Force y de alto riesgo arrítmico.

Con objeto de demostrar esta hipótesis de trabajo hemos planteado los siguientes objetivos y metodología de trabajo.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

1. Evaluar la incidencia de mutaciones desmosómicas y el porcentaje de mutaciones radicales en pacientes con MAVD definitiva de alto riesgo.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

2. Evaluar los eventos arrítmicos en el seguimiento.
3. Evaluar los eventos no arrítmicos (mortalidad cardiovascular, ingresos por insuficiencia cardíaca y trasplantes) en el seguimiento.
4. Evaluar la influencia del ejercicio físico en la evolución de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio y población

Estudio observacional de cohortes retrospectivo en el que se incluyeron a los 36 pacientes con MAVD definitiva¹⁸ de alto riesgo⁵³ portadores de DAI con seguimiento en nuestro hospital entre enero de 2000 y enero de 2016.

El diagnóstico de MAVD definitiva se estableció según los criterios del Task Force modificados en 2010¹⁸, cumpliendo al menos dos criterios mayores, un criterio mayor y dos menores, o cuatro criterios menores de categorías diagnósticas diferentes.

El criterio de alto riesgo se estableció en base al documento de consenso de las sociedades internacionales de cardiología⁵³, es decir, aquellos en prevención secundaria por taquiarritmias ventriculares o parada cardíaca previa, o en prevención primaria por disfunción sistólica ventricular severa derecha y/o izquierda.

Se recogieron las características demográficas, clínicas, anatómicas electrocardiográficas y arrítmicas, así como el número y tipo de criterios diagnósticos cumplidos en el momento del diagnóstico.

El registro de la actividad física en el momento del diagnóstico se llevó a cabo mediante una entrevista clínica presencial donde se preguntó sobre la actividad dinámica realizada. Según los documentos de recomendación de participación deportiva en pacientes con enfermedad cardiovascular, los deportes de alta carga dinámica son: bádminton, corredor de larga o media distancia (maratón), esquí de fondo, squash, baloncesto, hockey sobre hielo, hockey sobre hierba, rugby, fútbol, natación, tenis individual, balonmano, boxeo, kayak, ciclismo, decatlón, remo, patinaje de velocidad y triatlón⁹⁷. Se clasificó la frecuencia de dicha actividad según la media de la frecuencia de entrenamiento semanales en los 5 años previos al diagnóstico y así en los siguientes tres

grupos de actividad dinámica: alta/competitivo (más de tres horas semanales), moderada (1-3 horas) y mínima/inactivo (menos de una hora a la semana).

El estudio cumple la normativa ética de la Declaración de Helsinki de 1975.

2. Genética

El análisis genético se llevó a cabo mediante el método “Next Generation Sequencing” (NGS) entre diciembre de 2013 y junio de 2016 e incluyó todos los genes relacionados con la enfermedad y también con otras miocardiopatías y muerte súbita.

Los genes estudiados fueron los siguientes: ACTC1, ACTN2, ANK2, CACNA1C, CACNB2, CASQ2, CAV3, CRYAB, CSRP3, CTNNA3, CTNNB1, DES, DMD, DSC2, DSG2, DSP, EMD, FBN1, FLNC, GLA, GPD1L, HCN4, JPH2, JUP, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNQ1, LAMP2, LDB3, LMNA, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYOZ2, PDLIM3, PERP, PKP2, PKP4, PLN, PPP1R13L, PRKAG2, RYR2, SCN4B, SCN5A, SGCA, SGCB, SGCD, TAZ, TCAP, TGFB3, TGFB2, TMEM43, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN y VCL.

Para la clasificación de la patogenicidad de las variantes se usó una biblioteca de sondas (SureSelect Target Enrichment Kit for Illumina; Agilent Technologies). La secuenciación se realizó utilizando la plataforma Illumina HiSeq 1500 (Illumina, San Diego, California) con una longitud de lectura de 2x100 bases siguiendo los protocolos de Illumina. El análisis bioinformático se realizó a través de diferentes softwares para la genotipificación. Se consideró la información relativa a la frecuencia en diferentes poblaciones (1.000 Genomes Project, Exome Variant Server, Exome Aggregation Consortium). El filtrado de variantes se realizó utilizando una estrategia interna de filtrado

y priorización de variantes diseñada por Health in Code, enfocando el análisis en los principales genes incluidos en el Panel de Cardiomiopatías Arritmogénicas. Un equipo de cardiólogos y genetistas evaluó y clasificó las variantes utilizando el esquema de clasificación de variantes Health in Code, adaptado de la American College of medical genetics.

Las variantes consideradas clínicamente relevantes según el fenotipo del paciente, se confirmaron mediante secuenciación de Sanger.

En base a lo expuesto se definieron las variantes como:

Variante patogénica:

- A. Variante ampliamente descrita con evidencia concluyente de una asociación genotipo-fenotipo y con consenso sobre su patogenicidad.
- B. Cosegregación demostrada con un fenotipo (> 10 meiosis).
- C. Cosegregación en al menos 2 familias (≤ 10 meiosis) o presente en al menos 5 probados con el mismo fenotipo y cumpliendo al menos 2 criterios de apoyo:
 - C.1. Variante tipo truncamiento de proteínas en un gen en el que la pérdida de función es un mecanismo patógeno comprobado.
 - C.2. Estudios funcionales que apoyan la patogenicidad.
 - C.3. Presentación de novo en el marco de una nueva enfermedad en la familia (maternidad y paternidad confirmada).
 - C.4. Variante tipo missense que genera el mismo cambio de aminoácidos que una variante patogénica previamente reportada.

C.5. Variante con frecuencia muy baja / ausente en la población de control (MAF <0,001%).

Variante muy probablemente patogénica:

A. Variante tipo truncamiento de proteínas en un gen, en el que la pérdida de función es un mecanismo patogénico comprobado que explica el fenotipo del paciente y que cumple al menos un criterio de soporte:

A.1. Estudios funcionales que apoyan la patogenicidad.

A.2. Presentación de novo en el marco de una nueva enfermedad en la familia (confirmada la maternidad y la paternidad).

A.3. Afectando un residuo en el que otras variantes patogénicas fueron previamente identificadas.

A.4. Variante con frecuencia alélica muy baja / ausente en la población de control (MAF <0,001%).

A.5. Cosegregación probable en al menos una familia, o varios casos índices, pero que no cumple los criterios para ser considerado patogénico.

B. Inserción o deleción de la variante en el marco de una región no repetitiva de un gen con asociación demostrada genotipo-fenotipo que explica la enfermedad del paciente y que cumple al menos 2 criterios de soporte:

B.1. Estudios funcionales que apoyan la patogenicidad.

B.2. Presentación de novo en el marco de una nueva enfermedad en la familia (confirmada la maternidad y la paternidad).

B.3. Afectando un residuo en el que otras variantes patógenas fueron previamente identificadas.

B.4. Variante con frecuencia alélica muy baja / ausente en la población de control (MAF <0,001%).

B.5. Cosegregación probable en al menos una familia, o varios casos índices, pero que no cumple los criterios para ser considerado patógeno.

Variante probablemente patogénica:

A. Variante de truncamiento de proteínas con muy baja frecuencia / ausencia en la población de control (MAF <0,001%) que afecta a un gen, en el que la pérdida de función no es un mecanismo patógeno establecido o que no cumple los criterios para ser considerado patógeno.

B. Variante intrónica fuera de la región de consenso del gen, para el cual los predictores bioinformáticos coinciden en que afectaría al empalme.

C. Inserción o deleción de la variante o inserción en el marco de una región no repetitiva de un gen, que no cumple los criterios para ser considerado patógeno o muy probable patogénico, pero que cumple al menos 3 criterios de soporte:

C.1. Variante con una frecuencia alélica muy baja / ausente en la población control (MAF <0,001%).

C.2 Presentación de novo en el marco de una nueva enfermedad en la familia (maternidad y paternidad no confirmada).

C.3. El fenotipo del paciente o antecedentes familiares sugiere que la enfermedad podría ser explicada por mutaciones en el gen (gen con asociación bien establecida fenotipo-genotipo).

C.4. Los predictores de bioinformática coinciden en que sería perjudicial.

C.5. Ubicado en un punto mutacional mutagénico, dominio funcional o región relevante de la proteína codificada.

C.6. Se informó en al menos 2 individuos no relacionados que presentaron el mismo fenotipo.

Mutaciones radicales: traducen una proteína desestructurada como son las nonsense y las frameshift y las intrónicas que afectan al marco de lectura (splicing)²⁸.

3. Seguimiento

Durante el seguimiento se recogieron los eventos arrítmicos ventriculares apropiados (número, tiempo desde el implante, longitud de ciclo (LC), eficacia de terapia antitaquicardia y choques) e inapropiados (número, tiempo desde el implante y causas); la aparición de fibrilación auricular o de insuficiencia cardiaca; la necesidad de ablación de sustrato; la afectación de ventrículo izquierdo y los trasplantes o fallecimientos ocurridos.

Los eventos apropiados se definieron como la intervención por parte del DAI, a través de ATP o por choques en respuesta a arritmia ventricular sostenida. Los eventos inapropiados se definieron como la intervención por parte del DAI, a través de EAT o

choque por taquicardia supraventricular (fibrilación auricular, taquicardia auricular, sinusal entre otros) o por disfunción del dispositivo (sobresensado o ruido)⁹⁸

4. Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se ha utilizado el programa SPSS (versión 18.0). Las variables continuas se expresan como media \pm desviación típica; las variables categóricas, como valor absoluto y porcentaje. Para la comparación de variables continuas, se utilizó el test de la t-Student (en caso de seguir una distribución normal) o la de la U de Mann-Whitney (para las que no seguían una distribución normal). Las variables categóricas se compararon mediante tablas de contingencia y la aplicación de la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher. Para la identificación de factores predictores se construyó un modelo de regresión logística con las variables relacionadas con eventos en el análisis no ajustado. El estudio del tiempo libre de eventos arrítmicos apropiados se llevó a cabo mediante el método de Kaplan Meier.

Se consideró significación estadística un valor de $p < 0.05$ en sentido bilateral.

RESULTADOS

1. Características basales de la muestra

La mayoría eran varones (28 p, 77.8 %), con una edad media al diagnóstico de 44.89 ± 17.69 años. Todos tenían MAVD definitiva según los criterios de Task Force modificados en 2010¹⁸, independientemente del resultado genético.

Los criterios diagnósticos de cada paciente se desglosan de forma detallada en la Tabla 3, teniendo en cuenta que a ningún paciente se le realizó biopsia endomiocárdica, por lo que ninguno cumplió criterios histológicos.

Respecto a la presentación clínica, la mayoría fueron diagnosticados a partir de eventos arrítmicos: 2 pacientes por presentar una muerte súbita recuperada; 28 pacientes por una TVMS con morfología de BRI (20 de eje superior y 8 de eje inferior); 4 fueron diagnosticados a partir de estudio por extrasistolia ventricular; 1 durante estudio de disnea con insuficiencia cardíaca y otro durante el screening familiar (único familiar del estudio, madre de mujer caso índice). A los 30 primeros pacientes se implantó DAI en prevención secundaria y a los seis restantes en prevención primaria por tener afectación ventricular severa (2 biventricular y 4 ventricular derecha).

Se encontró diferencias significativas entre estos grupos respecto a la edad al diagnóstico de la MAVD, siendo de 18 ± 1.41 años en los recuperados de muerte súbita; de 45.64 ± 17.6 años en aquellos con TVMS y de 54.6 ± 9.58 años en los de prevención primaria ($p < 0.05$), como puede observarse en la figura 9.

Paciente	Criterios Mayor/menor	C. Estructural	C. Repolarización	C. Despolarización	Arritmias	Antecedentes familiares
1	2/2	menor	Mayor	-	menor	Mayor
2	3/0	Mayor	-	-	Mayor	Mayor
3	3/0	Mayor	-	-	Mayor	Mayor
4	5/0	Mayor	Mayor	Mayor	Mayor	Mayor
5	4/0	Mayor	Mayor	-	Mayor	Mayor
6	3/1	Mayor	Mayor	-	menor	Mayor
7	4/0	Mayor	Mayor	-	Mayor	Mayor
8	3/1	menor	Mayor	-	Mayor	Mayor
9	4/0	Mayor	Mayor	-	Mayor	Mayor
10	3/1	Mayor	Mayor	-	menor	Mayor
11	4/1	Mayor	Mayor	Mayor	menor	Mayor
12	3/1	Mayor	Mayor	-	menor	Mayor
13	4/1	Mayor	Mayor	Mayor	menor	Mayor
14	5/0	Mayor	Mayor	Mayor	Mayor	Mayor
15	3/1	Menor	Mayor		Mayor	Mayor
16	3/0	Mayor	-	Mayor	Mayor	-
17	3/0	-	Mayor	-	Mayor	Mayor
18	3/0	Mayor	Mayor	-	Mayor	-
19	4/1	Mayor	Mayor	Mayor	menor	Mayor
20	2/2	menor	Mayor	-	menor	Mayor
21	2/2	menor	menor	-	Mayor	Mayor
22	4/0	Mayor	-	Mayor	Mayor	Mayor
23	2/2	menor	menor	-	Mayor	Mayor
24	2/2	Mayor	menor	-	menor	Mayor
25	4/1	Mayor	Mayor	Mayor	menor	Mayor
26	3/2	Mayor	Mayor	menor	menor	Mayor
27	2/0	Mayor	-	-	Mayor	-
28	3/0	Mayor	Mayor	-	Mayor	-
29	4/0	Mayor	Mayor	Mayor	Mayor	-
30	2/1	-	menor	Mayor	Mayor	-
31	1/2	menor	Mayor	-	menor	-
32	1/2	Mayor	menor	-	menor	-
33	5/0	Mayor	Mayor	Mayor	Mayor	Mayor
34	3/1	Mayor	Mayor	-	menor	Mayor
35	3/1	Mayor	Mayor	-	menor	Mayor
36	2/1	Mayor	Mayor	menor	-	-

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la muestra según las guías de la Task Force modificada¹⁸.

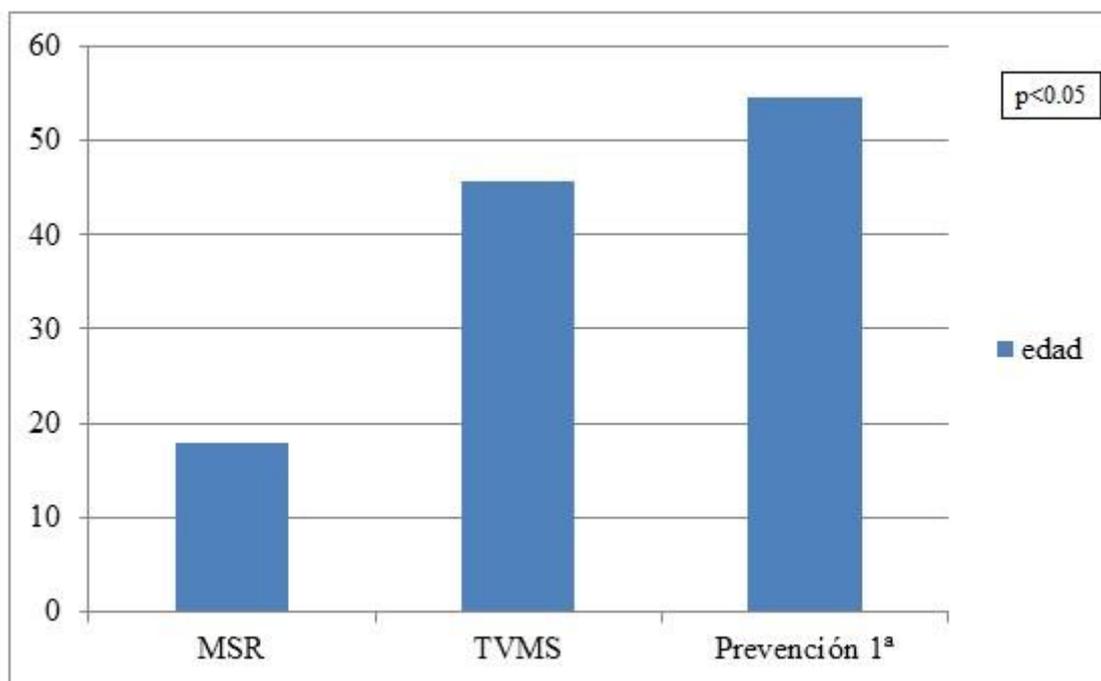


Figura 9. Diferente edad media según la indicación del implante de DAI: muerte súbita recuperada (MSR), taquicardia ventricular sostenida (TVMS) o en prevención primaria por disfunción ventricular.

Además, un alto porcentaje de los pacientes (17 p, 47.22%) realizaban actividad física de alta carga dinámica, siendo los deportes más practicados los de resistencia como el ciclismo (6 p) y la carrera de fondo (4 p). En ellos su diagnóstico fue más precoz (33 ± 12.06 Vs 55.74 ± 15.91 años, $p < 0.001$) independientemente del sexo.

Se clasificó la intensidad de la actividad dinámica en función de la frecuencia del entrenamiento semanal en tres grupos: 8 de alta intensidad, 9 de moderada intensidad y 19 inactivos. Hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la asociación de la intensidad del ejercicio y el primer evento arrítmico mayor y así este evento apareció más precozmente en el grupo de alta intensidad de ejercicio (28.88 ± 11.62 años), seguido del de moderada intensidad (37.3 ± 11.5 años) y más tardío en el grupo de baja intensidad e inactivos (59.03 ± 14.7 años), como se puede objetivar en la figura 10.

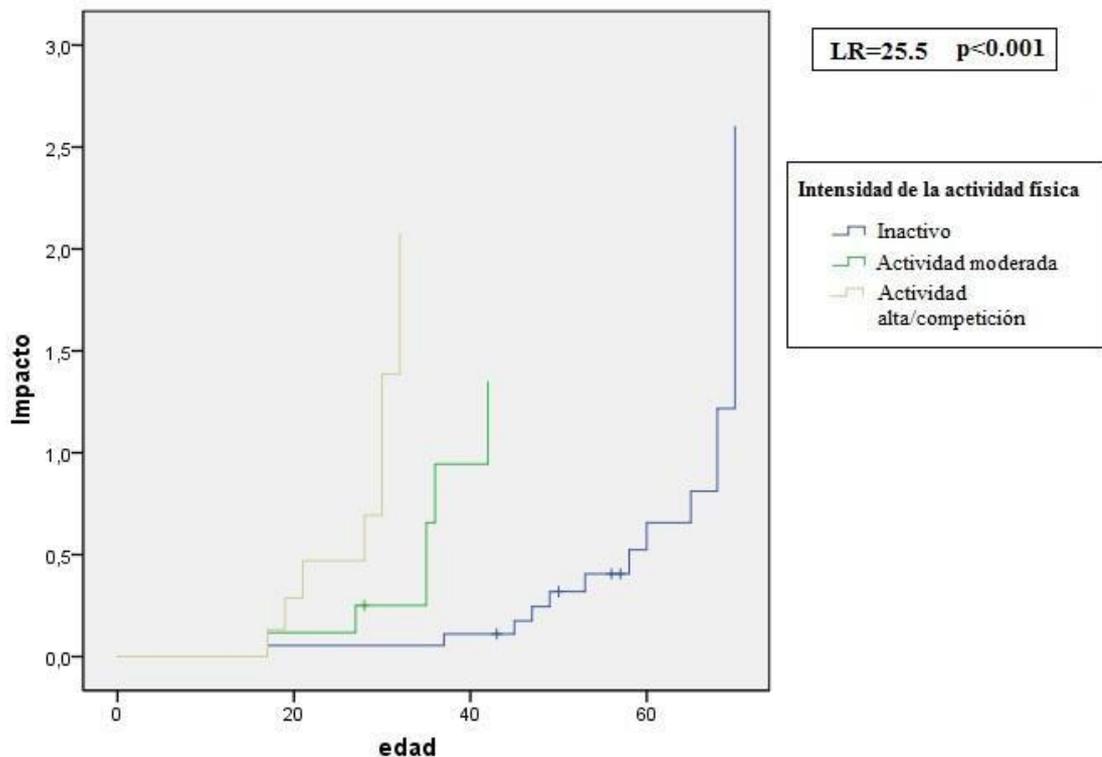


Figura 10. Edad del primer evento arrítmico en función del nivel de actividad física dinámica

La fracción de eyección del VI (FEVI) media fue de $57.78 \pm 9.6\%$, seis pacientes (16.67%) tenían afectación del VI y dos de ellos (5.55%) presentaron disfunción ventricular severa ($FEVI < 35\%$). El realce tardío de gadolinio estuvo presente en 10 de los 18 pacientes a los que se hizo resonancia cardíaca.

La fracción de eyección del VD (FEVD) media fue de $39.7 \pm 17.91\%$ medida por RC, teniendo 18 pacientes (50%) disfunción severa del VD ($FEVD < 35\%$). La presencia de afectación severa del VD, no se asoció con una precocidad del primer evento arrítmico mayor como se puede ver en la figura 11.

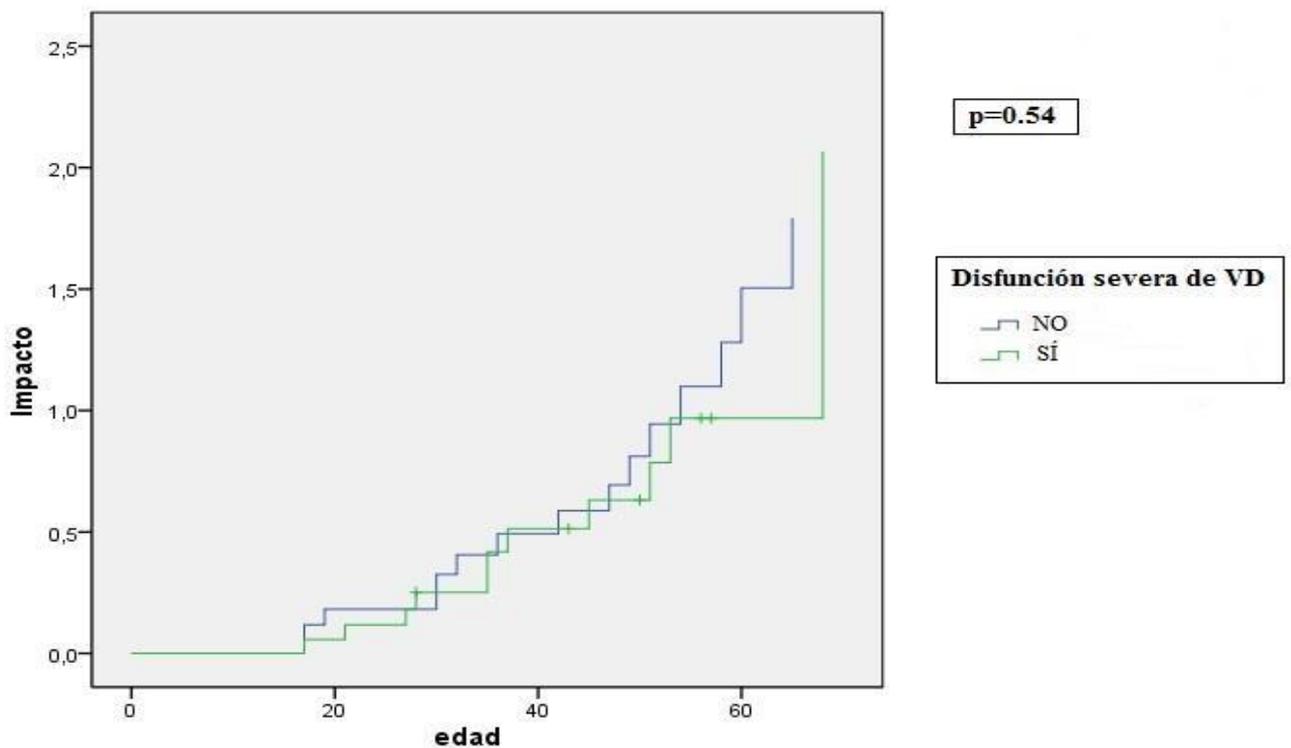


Figura 11. Edad del primer evento arrítmico en función de afectación severa del VD

2. Genética

Mediante NGS se detectó mutación desmosómica patogénica o probablemente patogénica en 27 pacientes (75%), sin encontrar diferencias respecto al tipo de presentación clínica ni en el momento de presentación. De ellas, la plakophilin-2 (PKP2) fue la más frecuente con 19 variantes, seguido de 5 de la DSG2 y 3 de la DSP. Respecto a su naturaleza, 21 mutaciones (77.78%) fueron radicales: 5 nonsense, 15 frame-shift y 1 splice y las 6 restantes missense. Doce (44.44%) fueron mutaciones nuevas, no descritas previamente, en una de ellas se detectó cosegregación y otra fue objetivada en 5 pacientes de diferentes familias. En la figura 12 se puede ver su distribución en función del gen afecto y su naturaleza. Las características de las mismas se desglosan en la tabla 4.

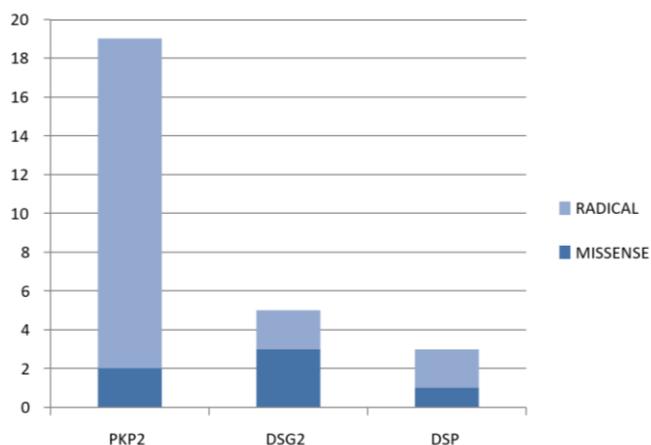


Figura 12. Distribución de las mutaciones desmosómicas patogénicas o probablemente patogénicas de la muestra en función del gen afecto y de su naturaleza

Mutación	cDNA nombre	Efecto codificación	Gen	Exon	Consecuencia	Pacientes	Clasificación	MAF 5K Genom	MAF ExAC
NC_000012.11:g.32945647delT	NM_004572.3:c.2509delA	NP_004563.2:p.Ser837fs	PKP2	13	frameshift	1	Pathogenic	0	0
NC_000012.11:g.33049518_33049521delTCTG	NM_004572.3:c.148_151delACAG	NP_004563.2:p.Thr50Serfs*61	PKP2	1	frameshift	3	Pathogenic	0	0
NC_000012.11:g.32949237A>T#	NM_004572.3:c.2300-5T>A		PKP2	Intron 11	Abnormal splicing	1	Likely pathogenic	0	0
NC_000012.11:g.33003825G>T	NM_004572.3:c.1253C>A	NP_004563.2:p.Ala418Asp	PKP2	5	missense	1	Very likely pathogenic	0	0
NC_000012.11:g.33030835delC#	NM_004572.3:c.983delG	NP_004563.2:p.Gly328Glyfs*24	PKP2	3	frameshift	2	Very likely pathogenic	0	0
NC_000012.11:g.32994008delC	NM_004572.3:c.1643delG	NP_004563.2:p.Gly548Valfs*15	PKP2	7	frameshift	1	Pathogenic	0	0
NC_000012.11:g.33031040_33031041insC#	NM_004572.3:c.775_776insG	NP_004563.2:p.Glu259Glyfs*77	PKP2	3	frameshift	5	Very likely pathogenic	0	0
NC_000012.11:g.32949222_32949223delAG#	NM_004572.3:c.2312_2313delTC	NP_004563.2:p.Leu771Profs*2	PKP2	12	frameshift	1	Very likely pathogenic	0	0
NC_000012.11:g.33003841G>A#	NM_004572.3:c.1237C>T	NP_004563.2:p.Arg413*	PKP2	5	nonsense	1	Pathogenic	0,01	<0,01
NC_000012.11:g.33003825G>T#	NM_004572.3:c.1253C>A	NP_004563.2:p.Ala418Asp	PKP2	5	missense	1	Very likely pathogenic	0	0
NC_000012.11:g.32955433G>A	NM_004572.3:c.2203C>T	NP_004563.2:p.R735*	PKP2	11	nonsense	2	Very likely pathogenic	0	0
NC_000018.9:g.29104840A>G	NM_001943.3:c.1003A>G	NP_001934.2:p.Thr335Ala	DSG2	8	missense	1	Likely pathogenic	0	0,02
NC_000018.9:g.29099820C>T	NM_001943.3:c.136C>T	NP_001934.2:p.Arg46Trp	DSG2	3	missense	1	Very likely pathogenic	0	<0,01
NC_000018.9:g.29102207A>T#	NM_001943.3:c.685A>T	NP_001934.2:p.Arg229*	DSG2	6	nonsense	1	Very likely pathogenic	0	0
NC_000018.9:g.29115262G>A#	NM_001943.3:c.1310G>A	NP_001934.2:p.Trp437*	DSG2	10	nonsense	1	Very likely pathogenic	0	0
NC_000018.9:g.29126255C>T#	NM_001943.3:c.2906C>T	NP_001934.2:p.Ala969Val	DSG2	15	missense	1	Likely pathogenic	0,01	0,05
NC_000006.11:g.7584082C>T#	NM_004415.2:c.6587C>T	NP_004406.2:p.Thr2196Ile	DSP	24	missense	1	Likely pathogenic	0	0
NC_000006.11:g.7585192_7585193insG#	NM_004415.2:c.7697_7698insG	NP_004406.2:p.Val2567Cysfs*14	DSP	24	frameshift	1	Very likely pathogenic	0	0
NC_000006.11:g.7581741delT#	NM_004415.2:c.5318delT	NP_004406.2:p.Leu1773Tyrfs*8	DSP	23	frameshift	1	Very likely pathogenic	0	0

Tabla 4. Mutaciones desmosómicas patogénicas o probablemente patogénicas representadas en la población del estudio. Mutaciones nuevas no descritas previamente

Además, se encontraron mutaciones desmosómicas clasificadas como probablemente no patológicas en 3 pacientes: dos afectados el gen JUP y otro el DSC2. No se detectaron mutaciones en genes no desmosómicos asociados o probablemente asociados a la enfermedad.

En cuatro pacientes se detectó una mutación desmosómica asociada a otra no desmosómicas, las cuales eran 3 de la TTN y la otra de la RYR2. Este hecho no se asoció con ninguna característica clínica o pronóstica determinada.

La mutación del gen PKP2 se asoció con una afectación exclusiva del ventrículo derecho (100% vs 0%, $p < 0.05$). Respecto a los seis pacientes con afectación de VI, dos tenían mutación de la DSP (66.67% vs 33.33%, $p = 0.07$), uno mutación de DSG2 y tres eran negativos.

3. Seguimiento

Durante un seguimiento medio de 6.83 ± 5.02 años, 23 pacientes (63.89%) tuvieron al menos un evento arrítmico apropiado. El tiempo medio de aparición del primer evento de 10.87 ± 8.83 meses. Se registraron y trataron un total de 642 arritmias ventriculares de una longitud de ciclo media de 283.05 ± 35.68 ms. La eficacia de la terapia antitaquicardia (ATP) fue alta, 583 (90.81%) revirtieron con ATP, en el resto se precisó descargas (59 episodios, 11 pacientes (30.56%)). Siete ingresaron por tormenta arrítmica y cinco precisaron ablación de sustrato por arritmias ventriculares de repetición (4 endocárdicas y 1 epicárdica).

Todos los pacientes estaban tomando betabloqueantes, siendo el más frecuente el sotalol (21p, 58.33%) y once (30.55%) tomaron en algún momento amiodarona.

No hubo grandes diferencias en relación a la presencia o ausencia de eventos en el seguimiento respecto a las características clínicas o a la afectación ventricular derecha o izquierda como se muestra en la tabla 5.

Lo que sí se relacionó fue la indicación del implante del DAI. Haber tenido un evento arrítmico previo que motivase el implante (prevención secundaria) se asoció de forma significativa con la aparición de eventos apropiados en el seguimiento. Lo mismo ocurrió con haber sido deportista antes del diagnóstico de la enfermedad.

	Evento apropiado (+) (n = 23)	Sin eventos (-) (n=13)	p
Varón (%)	20 (86.96%)	8 (61.54%)	0.09
Edad (años)	41.57 ± 18.46	50.77 ± 15.17	0.14
Deportista (%)	14 (60.87%)	3 (23.08%)	0.032
Prevención secundaria, n (%)	22 (95.65%)	8 (61.54%)	0.016
FEVI (%)	57.78 ± 10.91	57.77 ± 7.28	0.99
FEVD (%)	37.65 ± 17.3	43.31 ± 19.1	0.37
Mutación positiva, n (%)	17 (73.91%)	10 (76.92%)	0.586
PKP2, n (%)	13 (%)	6 (%)	0.5
DSG2, n (%)	3 (%)	2 (%)	0.57

Tabla 5. Predictores de eventos apropiados en el seguimiento

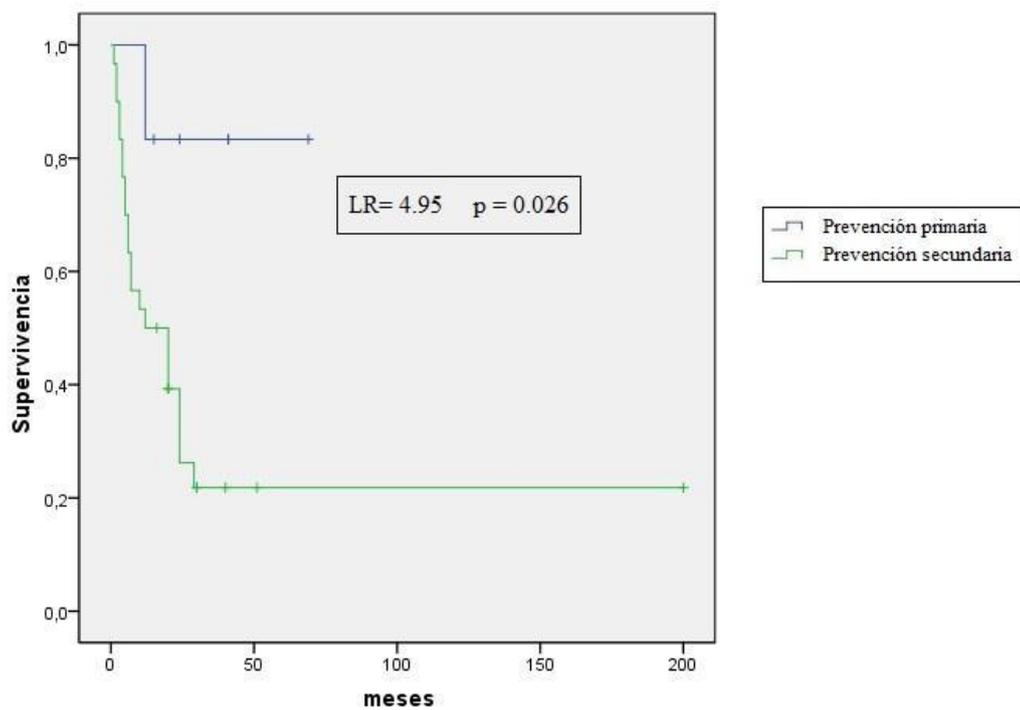


Figura 12. Supervivencia libre de eventos arrítmicos en el seguimiento en función de la indicación.

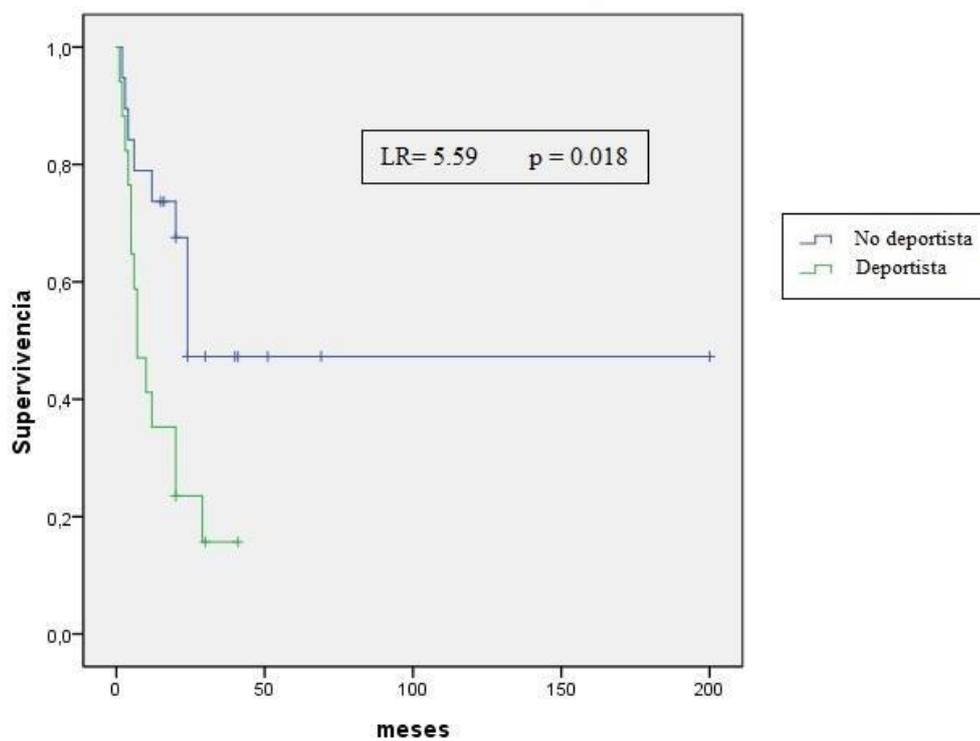


Figura 13. Supervivencia libre de eventos arrítmicos en función de la actividad deportiva

La presencia o ausencia de mutaciones desmosómicas causales de la enfermedad o la naturaleza de las mismas no se asoció a características electrocardiográficas, clínicas, arrítmicas, anatómicas o pronósticas determinadas.

Cuatro pacientes tuvieron eventos inapropiados durante el seguimiento: tres por fibrilación auricular paroxística y otro por taquicardia sinusal. Tres pacientes tuvieron complicaciones relacionadas con el dispositivo: dos infecciones y una rotura de electrodo.

Durante el seguimiento, siete pacientes presentaron fibrilación auricular y tres acudieron a urgencias por insuficiencia cardíaca. La fibrilación auricular se asoció a mayor edad (60.1 ± 14.16 vs 41.21 ± 16.6 años, $p < 0.01$) Hubo un trasplante cardíaco (por insuficiencia cardíaca refractaria), pero no hubo fallecidos.

DISCUSIÓN

Nuestro trabajo describe de forma detallada la alta incidencia (75%) de mutaciones desmosómicas patogénicas o probablemente patogénicas asociadas a la MAVD de alto riesgo y como además en un alto porcentaje son mutaciones radicales que traducen proteínas más desestructuradas (77.78%).

La incidencia de mutaciones desmosómicas descritas en las series varía entre 30 y el 60 %²⁸ como en la serie de den Haan et al ⁹⁹, donde se detectaron mutaciones desmosómicas en el 52% de los pacientes y además la presencia de estas mutaciones se asociaron a una mayor probabilidad de TVMS (73% vs 44%) y de una edad de presentación más joven (33 vs 41 años) en comparación con aquellos con genética negativa. En la serie danesa de Christensen et al. se detectaron el 33% de mutaciones desmosómicas¹⁰⁰. La incidencia de estas mutaciones en nuestra serie es mucho mayor, probablemente por la buena selección de enfermos, al ser todos MAVD definitiva, gran parte de ellos con arritmias ventriculares y la mitad con afectación severa del VD. A favor de ello, en un artículo reciente de Medeiros-Domingo et al. detectaron un mayor porcentaje de mutaciones desmosómicas en pacientes con MAVD definitiva frente a MAVD borderline, los cuales tenían además afectación de otros genes más relacionados con la miocardiopatía dilatada (MCD) y se especula que serían fenocopias o cuadros solapados entre MAVD y MCD¹⁰¹. Estos datos concuerdan con nuestro estudio, ya que habiendo utilizado paneles de genes de miocardiopatías, las mutaciones detectadas fueron desmosómicas y solo cuatro pacientes presentaron mutaciones no desmosómicas con dudosa patogenicidad (asociadas a mutaciones desmosómicas): 3 de ellas en la TTN que, siendo la proteína más larga del cuerpo humano, las mutaciones missense suelen tener poca transcendencia en el desarrollo de enfermedades y aunque se han relacionado mutaciones de la misma con la MAVD, está más relacionada con la MCD. Su presencia no se asoció a cambios en el pronóstico o a mayor afectación de VI.

En nuestro estudio los pacientes con mutación en la PKP2 se asociaron con afectación exclusiva de VD, así como, coincidiendo con diferentes estudios, las mutaciones del gen DSP⁴⁹ se asociaron con afectación ventricular izquierda (no diferencias estadísticamente significativas).

En general, el papel de la genética en las miocardiopatías es limitado. Puede ayudar a confirmar el diagnóstico (criterio diagnóstico de la Task Force¹⁸) pero no parece influir la selección de pacientes de peor perfil dentro del grupo de alto riesgo, ya que el número de arritmias ventriculares en el seguimiento es muy alto. Su principal interés radica en el estudio familiar, con una posible detección precoz de la enfermedad, la recomendación de evitar deportes de competición, evitar pruebas de repetición y estrés en pacientes con genética negativa.

Por otro lado, la edad de los pacientes resucitados de muerte súbita, diagnosticados a partir de TVMS y los de prevención primaria con afectación ventricular severa fue de 18, 45 y 54 años respectivamente lo que está de acuerdo con la patogénesis de la enfermedad y las tres fases en la evolución de la MAVD: una primera oculta, de inestabilidad eléctrica caracterizada histológicamente por sarcolisis e infiltración inflamatoria, una segunda fase subaguda, caracterizada por fibrosis activa y adipocitos reemplazando miocitos con la existencias de cicatrices que favorecen los circuitos de reentrada y las típicas TV con morfología de BRI y una tercera fase más tardía, caracterizada por el fallo del VD causado por la progresión y extensión de la enfermedad muscular del VD pudiendo afectar al VI.

La MAVD es una enfermedad con variabilidad fenotípica y penetrancia incompleta, que hace que la progresión de estas fases sea diferente entre los individuos, sugiriéndose que determinados factores ambientales pueden influir. Se ha asociado la

actividad física dinámica con la progresión y mal pronóstico de la enfermedad, probablemente por el aumento del gasto cardíaco que causa estrés de pared y mayor tensión en adhesiones celulares, provocando daño miocárdico, inflamación y muerte celular que es reemplazado por un tejido fibroadiposo con el riesgo de TV o muerte súbita que conlleva. Se ha demostrado que la actividad deportiva competitiva incrementa cinco veces este riesgo en adolescentes y adultos jóvenes⁷¹. La identificación temprana de los atletas afectados en un screening pre-participación y su descalificación de la actividad deportiva competitiva parece que reduce la mortalidad^{72,73}. En consecuencia, en el documento de consenso del tratamiento de la MAVD se restringe la actividad deportiva de competición (clase I) y la actividad deportiva en general, a excepción del deporte de recreo de baja intensidad (clase IIa). En el caso de familiares con fenotipo negativo, se recomienda no practicar en deportes de competición, siendo indicación IIa en portadores de mutación y IIb en caso de no que el genotipo sea desconocido^{53,78}.

Pero muchos pacientes jóvenes con MAVD desean participar en actividades recreativas, lo que podría tener beneficios físicos y psicológicos. En relación a esto, Ruwald et al.¹⁰² informaron que los pacientes con MAVD que participaron en deportes competitivo tuvieron una presentación clínica más temprana de la enfermedad, una mayor disfunción del VD y un mayor riesgo de taquiarritmias ventriculares o muerte en comparación con los pacientes que deportistas de recreo o en inactivos. Pero el riesgo absoluto de arritmias ventriculares o de muerte a los 40 años fue alto en los pacientes que practicaban deportes recreativos (33%) y no difirió significativamente de los físicamente inactivos (22%). Ante esto, concluyeron que estos pacientes podrían participar en deportes de recreo con similar riesgo que los inactivos. Hay que tener en cuenta de que en el estudio de Ruwald et al.¹⁰², se clasificó como deportista competitivo, de recreo o inactivo sin cuantificar la intensidad del ejercicio físico ni el tipo de deporte. Esto tiene

limitaciones porque la carga dinámica es diferente en función del tipo e intensidad del deporte y algunos deportes de recreo pueden tener una mayor carga dinámica que otros competitivos.

En nuestro trabajo solo se tuvo en cuenta el ejercicio dinámico y se cuantificó su intensidad en función de la media de entrenos semanales en tres grupos:

alta/competitivo (más de tres horas semanales), moderada (1-3 horas) y mínima/inactivo (menos de una hora a la semana). Se encontró el primer evento arrítmico más precoz en el grupo de alta intensidad de ejercicio, seguido del ejercicio de moderada intensidad y más tardía en el grupo de inactivos. Ante estos datos, parece que un ejercicio dinámico moderado no competitivo podría tener una progresión más rápida de la enfermedad y un primer evento arrítmico más temprano.

Existen trabajos que relacionan el ejercicio con una mayor expresión fenotípica de la MAVD en portadores sanos de mutaciones desmosómicos. Kirchhof et al.⁵² demostraron como un entrenamiento agresivo en ratones con mutaciones en la plakoglobina se asoció a una rápida progresión de la enfermedad medida en extrasistolia ventricular, dilatación y disfunción ventricular. Posteriormente, Perrin et al.¹⁰³ estudiaron a humanos asintomáticos portadores de mutaciones en la PKP2 y relacionaron la actividad física durante la ergometría con la aparición de onda épsilon y extrasistolia ventricular. James et al.⁷⁶ siguieron a 87 portadores de mutaciones desmosómicas y detectaron que el ejercicio de resistencia estaba asociado con una mayor penetrancia de la enfermedad, un inicio temprano de los síntomas y un mayor riesgo de TV e insuficiencia cardíaca. Por todo ello, las directrices de las sociedades internacionales son prudentes y recomiendan no realizar actividad deportiva de competición (IIa).

El haber sido deportista se asoció con una menor supervivencia libre de eventos arrítmicos, lo que podría estar relacionado con una rápida evolución de la enfermedad o que tuvieran un fenotipo más agresivo.

Se necesitan más estudios con mayor número de pacientes y con un seguimiento más largo antes de llegar a la conclusión definitiva sobre la seguridad del deporte recreativo en pacientes con MAVD.

Durante el seguimiento un alto número de pacientes, 23 (63.89%) presentaron eventos apropiados, lo que indica el alto riesgo de esta muestra; además hay que destacar la ausencia de mortalidad global/cardiovascular y como solo un paciente precisó trasplante (por insuficiencia cardíaca refractaria) y tres acudieron a urgencias por disnea e insuficiencia cardíaca.

Además, los pacientes con MAVD portadores de DAI en prevención secundaria tuvieron una menor supervivencia libre de eventos arrítmicos respecto a aquellos en prevención primaria. Esto nos pone de relieve la difícil selección de pacientes que se van a beneficiar del implante de un DAI en prevención primaria, ya que los datos de que la afectación ventricular severa se asocia a un peor pronóstico se basan en pequeñas series retrospectivas. En el documento de consenso internacional⁵³ se le otorga alto riesgo a los pacientes sin arritmias ventriculares previas que presentan disfunción ventricular severa izquierda o derecha con una indicación clase I para implante de DAI.

Esta indicación se basa en “la experiencia personal y extrapolación de otras miocardiopatías” y en tres publicaciones principalmente^{87,61,104}. En 2004, Wichter et al.⁸⁷ publicaron un seguimiento de 60 pacientes con MAVD y DAI; el 93% en prevención secundaria y el 7% de prevención primaria a los que se les había inducido TVMS durante el EEF y tenían antecedentes familiares de primer grado de muerte súbita; concluyeron

que la disfunción ventricular derecha se asocia de forma independiente a eventos apropiados en el seguimiento. Estos pacientes eran de por sí de alto riesgo arrítmico al haber tenido el 93% un evento arrítmico mayor que motivó el implante del DAI. Saguner et al.¹⁰⁴ publicaron un seguimiento de 70 pacientes con MAVD (76% definitiva) y 60% con arritmias ventriculares previas (3% MSR y 57% TVMS) y se estudiaron el compuesto cardiovascular incluyendo trasplante cardiaco y arritmias ventriculares. Se asoció los parámetros de imagen ecocardiográfica TAPSE y FAC en relación a la disfunción ventricular derecha como predictores de eventos cardiovasculares. Ya que, de los 32 pacientes con eventos arrítmicos registrados, 31 fueron eventos apropiados por el DAI y sin especificar si eran en prevención primaria o secundaria, parece claro que ya eran de alto riesgo. Este trabajo no comparó los eventos recogidos entre prevención secundaria y primaria. Por último, en un registro de 10 años de seguimiento, Pinamonti et al.⁶¹ siguieron a 98 pacientes con MAVD y asociaron de forma independiente la afectación severa de ventrículo derecho con mal pronóstico cardiovascular, estimado por el compuesto de muerte o trasplante. El perfil de estos enfermos era de bajo riesgo (27% asintomáticos, 41% con palpitaciones, 15% con síncope y 3% con muerte súbita recuperada). De ellos 20 pacientes tuvieron eventos cardiovasculares mayores, la mayoría relacionados con la insuficiencia cardíaca (siete trasplantados por IC, seis fallecidos por IC refractaria a tratamiento, seis por muerte súbita y uno de causa desconocida). Además, solo doce pacientes tenían DAI (9 en prevención secundaria) y solo tres presentaron eventos apropiados en el seguimiento.

Con estos datos, existen dudas sobre la fuerte asociación (indicación clase I de implante DAI en el documento de consenso de expertos internacionales) de la disfunción ventricular severa con un alto riesgo arrítmico y más aun teniendo en cuenta que esta indicación se basa en la extrapolación de lo conocido en otras miocardiopatías y a la

experiencia de los autores del documento. Además, los resultados negativos del reciente estudio DANISH¹⁰⁵, donde el implante de DAI profiláctico en miocardiopatía dilatada no isquémica y disfunción severa no se asoció con una menor mortalidad a largo plazo que el tratamiento convencional, crean más dudas en este aspecto. En nuestro grupo de pacientes solo uno de ellos en prevención primaria tuvo un episodio apropiado y dicho paciente tenía además afectación severa de ventrículo izquierdo. Es lógico que los eventos sean mayores en el grupo de prevención secundaria que en el de primaria, pero asociar los datos obtenidos del grupo con eventos previos al otro no parece claro y cuando se estudian pacientes de prevención primaria con disfunción ventricular derecha severa, el mayor riesgo cardiovascular parece estar relacionado con la insuficiencia cardíaca más que con la posibilidad de arritmias ventriculares y, por tanto, la recomendación clase I nos parece excesiva.

Limitaciones:

Se trata de un estudio retrospectivo y monocéntrico con un número pequeño de pacientes con MAVD de alto riesgo, sin comparar los datos con los de moderado/bajo riesgo.

No se incluyen estudios postmortem que también tendrían un alto riesgo arrítmico.

Dada la naturaleza retrospectiva del estudio, factores de confusión podrían haber afectado nuestros resultados.

CONCLUSIONES

1. La MAVD definitiva de alto riesgo tiene una alta incidencia (75%) de mutaciones desmosómicas estudiadas mediante NGS y de ellas un alto porcentaje (77.7%) son mutaciones radicales.
2. Durante el seguimiento medio de seis años, 23 pacientes (63.89%) tuvieron al menos un evento arrítmico apropiado y se registraron y trataron un total de 642 arritmias ventriculares.
3. En este tiempo tres pacientes ingresaron por insuficiencia cardiaca, uno fue trasplantado, pero no hubo ninguna muerte cardiovascular a pesar del alto porcentaje de eventos arrítmicos.
4. El ejercicio dinámico se asoció de forma directamente proporcional con la progresión de la enfermedad y con un primer evento arrítmico más precoz; además los deportistas tuvieron una menor supervivencia libre de eventos arrítmicos en el seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fontaine G, Frank R, Vedel J, Grosogeat Y, Cabrol C, Facquet J. Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: study of mechanisms and selection for surgery. En: Kulbertus HE, editor. Reentrant arrhythmias. Lancaster: MTP; 1977. p. 334–50.
2. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet*. 2000;355:2119–24.
3. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, Cabezas JC, Common J, Purkis PE, et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet*. 2000;9:2761–6.
4. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Beffagna G, Bauce B, Rossi V, et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*. 2002;71:1200–6.
5. Gerull B, Heuser A, Wichter T, Paul M, Basson CT, McDermott DA, et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet*. 2004;36:1162–4.
6. Pilichou K, Nava A, Basso C, Beffagna G, Bauce B, Lorenzon A, et al. Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;113:1171–9.
7. Syrris P, Ward D, Evans A, Asimaki A, Gandjbakhch E, Sen-Chowdhry S, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with

- mutations in the desmosomal gene desmocollin-2. *Am J Hum Genet.* 2006;79:978–84.
8. Heuser A, Plovie ER, Ellinor PT, Grossmann KS, Shin JT, Wichter T, et al. Mutant desmocollin-2 causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 2006;79:1081–8.
 9. Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AF, Connors S, French VM, Drenckhahn JD, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. *Am J Hum Genet.* 2008;82:809–21.
 10. Van Tintelen JP, Van Gelder IC, Asimaki A, Suurmeijer AJ, Wiesfeld AC, Jongbloed JD, et al. Severe cardiac phenotype with right ventricular predominance in a large cohort of patients with a single missense mutation in the DES gene. *Heart Rhythm.* 2009;6:1574–83.
 11. Tiso N, Stephan DA, Nava A, Bagattin A, Devaney JM, Stanchi F, et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet.* 2001;10:189–94.
 12. Beffagna G, Occhi G, Nava A, Vitiello L, Ditadi A, Basso C, et al. Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovasc Res.* 2005;65:366–73.
 13. Taylor M, Graw S, Sinagra G, Barnes C, Slavov D, Brun F, et al. Genetic variation in titin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-overlap syndromes. *Circulation.* 2011;124:876–85.

14. Quarta G, Syrris P, Ashworth M, Jenkins S, Zuborne Alapi K, Morgan J, et al. Mutations in the Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2012 May;33(9):1128-36.
15. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65:384-98.
16. Fontaine G, Frank R, Guiraudon G, et al. Significance of intraventricular conduction disorders observed in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1984;77(8):872-9.
17. 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.
18. 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. *Eur Heart J*. 2010;31:806-14.
19. Rampazzo A, Nava A, Danieli G, Buja G, Daliento L, Fasoli G, Scognamiglio R, Corrado D, Thiene G. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24. *Hum Mol Genet* 1994;3:959-62.
20. Corrado D, Thiene G, Nava A, Rossi L, Pennelli N. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med*. 1990;89:588-96.

21. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Eng J Med.* 1998;339:364–9.
22. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Penelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Eng J Med.* 1988;318:129–33.
23. Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M, Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation* 1996;94(5):983–991.
24. Patrianakos AP, Protonotarios N, Nyktari E, Pagonidis K, Tsatsopoulou A, Parthenakis FI et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and troponin release. Myocarditis or the ‘hot phase’ of the disease? *Int J Cardiol* 2012;157:e26–8.
25. Mallat Z, Tedgui A, Fontaliran F, Frank R, Durigon M, Fontaine G. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *N Engl J Med* 1996;335(16):1190–1196.
26. Thiene G, Basso C, Calabrese F, Angelini A, Valente M. Pathology and pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Herz* 2000;25:210–5.
27. Calabrese F, Basso C, Carturan E, Valente M, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: is there a role for viruses? *Cardiovasc Pathol* 2006;15:11–7.
28. Alcalde M, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Arbelo E, Allegue C, Partemi S, et al. Clinical interpretation of genetic variants in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol.* 2015 Apr;104(4):288-303.

29. Cox MG, van der Zwaag PA, van der Werf C, van der Smagt JJ, Noorman M, Bhuiyan ZA, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: pathogenic desmosome mutations in index-patients predict outcome of family screening: Dutch arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy genotype-phenotype follow-up study. *Circulation* 2011;123(23):2690–2700.
30. Erkapic D, Neumann T, Schmitt J, Sperzel J, Berkowitsch A, Kuniss M, et al. Electrical storm in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and SCN5A mutation. *Europace* 2008;10(7):884–887.
31. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Genetics of right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:927–935.
32. Dalal D, James C, Devanagondi R et al. Penetrance of mutations in plakophilin-2 among families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1416–1424.
33. Awad MM, Calkins H, Judge DP. Mechanisms of disease: molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:258–267.
34. Awad MM, Dalal D, Tichnell C et al. Recessive arrhythmogenic right ventricular dysplasia due to novel cryptic splice mutation in PKP2. *Hum Mutat* 2006;27:1157.
35. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000;355:2119–2124.
36. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes



- dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet* 2000;9:2761–2766.
37. Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* 2004;13:185–194.
 38. Simpson MA, Mansour S, Ahnood D et al. Homozygous mutation of desmocollin-2 in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with mild palmoplantar keratoderma and woolly hair. *Cardiology* 2009;113:28–34.
 39. Garrod D, Chidgey M. Desmosome structure, composition and function. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778(3):572–587
 40. Delva E, Tucker DK, Kowalczyk AP. The desmosome. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009;1(2):a002543
 41. Hatzfeld M. Plakophilins: multifunctional proteins or just regulators of desmosomal adhesion? *Biochim Biophys Acta* 2007;1773(1):69–77
 42. Roberts J, Herkert J, Rutberg J, Nikkel S, Wiesfeld A, Dooijes D, et al. Detection of genomic deletions of PKP2 in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Clin Genet* 2012;83(5):452–456
 43. Li Mura IE, Bauce B, Nava A, Fanciulli M, Vazza G, Mazzotti E, et al. Identification of a PKP2 gene deletion in a family with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet* 2013;21(11):1226–1231
 44. Metzger JT, de Chillou C, Cheriex E, Rodriguez LM, Smeets JL, Wellens HJ. Value of the 12-lead electrocardiogram in arrhythmogenic right ventricular dysplasia, and absence of correlation with echocardiographic findings. *Am J Cardiol* 1993;72(12):964–967



45. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D et al. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. *Circulation* 2007;115: 1710–1720.
46. Bauce B, Basso C, Rampazzo A et al. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations. *Eur Heart J* 2005;26:1666–1675.
47. Dalal D, Molin LH, Piccini J et al. Clinical features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in plakophilin-2. *Circulation* 2006;113:1641–1649.
48. Kapplinger JD, Landstrom AP, Salisbury BA, Callis TE, Pollevick GD, Tester DJ, et al. Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy /dysplasia-associated mutations from background genetic noise. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(23):2317–2327
49. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, Dooijes D, Tichnell C, Jongbloed, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J*. 2015;36(14):847-855.
50. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011;13(8):1077-109.

51. Xu T, Yang Z, Vatta M, Rampazzo A, Beffagna G, Pilichou K, et al. Compound and digenic heterozygosity contributes to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 587–597
52. Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M, Witt H, Schäfers M, Zellerhoff S, et al. Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice. *Circulation* 2006;114:1799–1806.
53. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer RN, Marchlinski FE, Anastasakis A, et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation*. 2015 Aug 4;132(5):441-53.
54. Marcus F, Basso C, Gear K, Sorrell VL. Pitfalls in the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Am J Cardiol* 2010;105(7):1036-9.
55. Thiene G, Corrado D, Nava A, Rossi L, Poletti A, Boffa GM, Daliento L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy: is there evidence of an inflammatory aetiology? *Eur Heart J* 1991;12(Suppl D):22-25.
56. Nava A, Bauce B, Basso C, Muriago M, Rampazzo A, Villanova C, et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2226–2233.
57. Lemola K, Brunckhorst C, Helfenstein U, Oechslin E, Jenni R, Duru F. Predictors of adverse outcome in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: long term experience of a tertiary care centre. *Heart* 2005;91: 1167–1172.

58. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:1879–1884.
59. Marcus FI, Fontaine GH, Frank R, Gallagher JJ, Reiter MJ. Long-term followup in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. *Eur Heart J* 1989;10(Suppl. D): 68–73.
60. Watkins DA, Hendricks N, Shaboodien G, Mbele M, Parker M, Vezi BZ, et al. Clinical features, survival experience, and profile of plakophilin-2 gene mutations in participants of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy registry of South Africa. *Heart Rhythm* 2009;6(suppl):S10– S17.
61. Pinamonti B, Dragos AM, Pyxaras SA, Merlo M, Pivetta A, Barbati G, et al. Prognostic predictors in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from a 10-year registry. *Eur Heart J* 2011;32: 1105–1113.
62. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Madhavan S, Philips B, et al. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated desmosomal mutation carriers. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:569–578.
63. Rigato I, Bauce B, Rampazzo A, Zorzi A, Pilichou K, Mazzotti E, et al. Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;6: 533–542.
64. Saguner AM, Ganahl S, Baldinger SH, Kraus A, Medeiros-Domingo A, Nordbeck S, et al. Usefulness of electrocardiographic parameters for risk prediction in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol* 2014;113:1728–1734.

65. Quarta G, Elliott PM. Diagnostic criteria for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012 Jul;65(7):599-605.
66. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation*. 2003;108:3084–91.
67. Angelini A, Basso C, Nava A, Thiene G. Endomyocardial biopsy in right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1996;132:203–6.
68. Asimaki A, Tandri H, Huang H, Halushka MK, Gautam S, Basso C, et al. A new diagnostic test for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2009;360:1075–84.
69. Asimaki A, Tandri H, Duffy ER, Winter field JR, Mackey-Bo jack S, Pickens MM, et al. Altered desmosomal proteins in granulomatous myocarditis and potential pathogenic links to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:743–52.
70. Fontaine G, Fontaliran F, Herbert JL, Cheamia D, Zenati O, Lecarpentier Y, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Annu Rev Med*. 1999;50: 17–35.
71. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 1959–1963.
72. Corrado D, Schmied C, Basso C, Borjesson M, Schiavon M, Pelliccia A, et al. Risk of sports: do we need a pre-participation screening for competitive and leisure athletes? *Eur Heart J* 2011;32:934–944.

73. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006;296:1593–1601.
74. Corrado D, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies. *Circulation* 2006;113:1634–1637.
75. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1813–1821.
76. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1290–1297.
77. Saberniak J, Hasselberg NE, Borgquist R, Platonov PG, Sarvari SI, Smith HJ, et al. Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1337–1344.
78. Mont L, Pelliccia A, Sharma S, Biffi A, Borjesson M, Terradellas JB. Preparticipation cardiovascular evaluation for athletic participants to prevent sudden death: Position paper from the EHRA and the EACPR, branches of the ESC. Endorsed by APHRS, HRS, and SOLAECE. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 Jan;24(1):41-69.
79. Wichter T, Borggrefe M, Haverkamp W, Chen X, Breithardt G. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia.



- Circulation 1992;86:29–37.
80. Marcus GM, Glidden DV, Polonsky B, Zareba W, Smith LM, Cannom DS, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a report from the North American ARVC Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:609–615.
 81. Berruezo A, Fernandez-Armenta J, Mont L, Zeljko H, Andreu D, Herczku C, et al. Combined endocardial and epicardial catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia incorporating scar dechanneling technique. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:111–121.
 82. Philips B, Madhavan S, James C, Tichnell C, Murray B, Dalal D, et al. Outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:499–505.
 83. Marchlinski FE, Zado E, Dixit S, Gerstenfeld E, Callans DJ, Hsia H, et al. Electroanatomic substrate and outcome of catheter ablative therapy for ventricular tachycardia in setting of right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:2293–2298.
 84. Miljoen H, State S, de Chillou C, Magnin-Poull I, Dotto P, Andronache M, et al. Electroanatomic mapping characteristics of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Europace* 2005;7:516–524.
 85. Satomi K, Kurita T, Suyama K, Noda T, Okamura H, Otomo K, et al. Catheter ablation of stable and unstable ventricular tachycardias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:469–476.

86. Garcia FC, Bazan V, Zado ES, Ren JF, Marchlinski FE. Epicardial substrate and outcome with epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2009;120:366–375.
87. Wichter T, Paul M, Wollmann C, Acil T, Gerdes P, Ashraf O, et al. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation* 2004;109:1503–1508.
88. Link MS, Wang PJ, Haugh CJ, Homoud MK, Foote CB, Costeas XB, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: clinical results with implantable cardioverter defibrillators. *J Interv Card Electrophysiol* 1997;1:41–48.
89. Piccini JP, Dalal D, Roguin A, Bomma C, Cheng A, Prakasa K, et al. Predictors of appropriate implantable defibrillator therapies in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart Rhythm* 2005;2:1188–1194.
90. Roguin A, Bomma CS, Nasir K, Tandri H, Tichnell C, James C, et al. Implantable cardioverterdefibrillators in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1843–1852.
91. Ingles J, Sarina T, Kasparian N, Semsarian C. Psychological wellbeing and posttraumatic stress associated with implantable cardioverter defibrillator therapy in young adults with genetic heart disease. *Int J Cardiol* 2013;168:3779–3784.
92. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012;367:2275–2283.
93. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Gagarin D, Philips B, et al. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in

- patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverterdefibrillator implantation for primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2011;58: 1485–1496.
94. Link MS, Laidlaw D, Polonsky B, Zareba W, McNitt S, Gear K, et al. Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: predictors, characteristics, and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:119–125
95. Saguner AM, Medeiros-Domingo A, Schwyzer MA, On CJ, Haegeli LM, Wolber T, et al. Usefulness of inducible ventricular tachycardia to predict longterm adverse outcomes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2013;111:250–257
96. Tedford RJ, James C, Judge DP, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, et al. Cardiac transplantation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:289–290.
97. Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1422–1445.
98. Pinski SL. Emergencies related to implantable cardioverter-defibrillators. *Crit Care Med* 2000;28:174-80.
99. Den Haan AD, Tan BY, Zikusoka MN, Lladó LI, Jain R, Daly A, et al.

- Comprehensive Desmosome Mutation Analysis in North Americans With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy *Circ Cardiovasc Genet.* 2009 Oct;2(5):428-35.
100. Christensen AH, Benn M, Bundgaard H, Tybjaerg-Hansen A, Haunso S, Svendsen JH. Wide spectrum of desmosomal mutations in Danish patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Med Genet.* 2010 Nov;47(11):736-44.
101. Medeiros-Domingo A, Saguner AM, Magyar I, Bahr A, Akdis D, Brunckhorst C, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: implications of nextgeneration sequencing in appropriate diagnosis. *Europace.* 2016 May 18. pii: euw098.
102. Ruwald AC, Marcus F, Estes NA 3rd, Link M, McNitt S, Polonsky B, et al. Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2015 Jul 14;36(27):1735-43.
103. Perrin MJ, Angaran P, Laksman Z, Zhang H, Porepa LF, Rutberg J, et al. Exercise testing in asymptomatic gene carriers exposes a latent electrical substrate of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Nov 5;62(19):1772-9.
104. Saguner AM, Vecchiati A, Baldinger SH, Rüeger S, Medeiros-Domingo A, Mueller-Burri AS, et al. Different prognostic value of functional right ventricular parameters in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014 Mar;7(2):230-9.
105. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E. Defibrillator

Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. N Engl J Med.

2016 Sep 29;375(13):1221-30.