

Corazón derecho y circulación pulmonar (VIII)

Arritmias y enfermedades del corazón derecho: de las bases genéticas a la clínica

Lucio Capulzini^a, Pedro Brugada^a, Josep Brugada^b y Ramon Brugada^c

^aHeart Rhythm Management Centre. UZ-Brussels-VUB. Bruselas. Bélgica.

^bServicio de Cardiología. Instituto Clínico del Tórax. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. España.

^cCentro de Genética Cardiovascular. Universidad de Girona. Girona. España.

La cardiopatía isquémica y la miocardiopatía del ventrículo izquierdo se han considerado históricamente la principal causa de arritmias ventriculares (AV) y de muerte súbita cardíaca (MSC). Sin embargo, en las últimas dos décadas, las arritmias originadas en el ventrículo derecho (VD) han atraído la atención del mundo científico por diversas razones. Las AV originadas en el VD suelen afectar a pacientes de menor edad y pueden conducir a la MSC. El mecanismo fisiopatológico de esas arritmias no se ha aclarado por completo y a veces deja margen para diferentes interpretaciones. Además, cada vez se involucra en mayor medida al intrigante mundo de la genética en los aspectos patogénicos, diagnósticos y pronósticos de algunas de estas arritmias. En esta revisión se analiza la patogenia, el diagnóstico y el tratamiento de la miocardiopatía/dislusia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD), el síndrome de Brugada (SB), la taquicardia ventricular de tracto de salida ventricular derecho (TV-TSVD) y las arritmias derechas debidas a cardiopatías congénitas (CPC). Además, dado que las arritmias ventriculares en las enfermedades del VD como el SB y la DAVD pueden explicar hasta un 10-30% de las MSC en los adultos jóvenes de la población general y un porcentaje aún mayor de las de los deportistas jóvenes, se analiza brevemente el uso de pruebas de detección sistemática previas a la participación en actividades deportivas, la modificación del estilo de vida y las opciones terapéuticas existentes para los deportistas jóvenes afectados por estos trastornos eléctricos.

Palabras clave: *Displasia arritmogénica del ventrículo derecho. Síndrome de Brugada. Taquicardia ventricular derecha idiopática. Muerte súbita cardíaca.*

Arrhythmia and Right Heart Disease: From Genetic Basis to Clinical Practice

Historically, left ventricular cardiomyopathy and coronary heart disease have been regarded as the main causes of ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. However, within last two decades, arrhythmias originating from the right ventricle have begun to attract the attention of the scientific world for a number of reasons. Ventricular arrhythmias originating from the right ventricle usually affect younger patients and can lead to sudden cardiac death. The pathophysiologic mechanism of these arrhythmias is not fully understood, which can leave room for a range of different interpretations. Moreover, the intriguing world of genetics is increasingly being drawn into the pathogenesis, diagnosis and prognosis of some of these arrhythmias. This review considers the pathogenesis, diagnosis and treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy or dysplasia (ARVD), Brugada syndrome, right ventricular outflow tract ventricular tachycardia, and arrhythmias in the right side of the heart due to congenital heart disease. In addition, because ventricular arrhythmias associated with right ventricular heart diseases such as Brugada syndrome and ARVD can explain up to 10-30% of sudden cardiac deaths in young adults in the general population and an even greater percentage in young athletes, this article contains a brief analysis of screening tests used before participation in sports, life-style modification, and treatment options for athletes affected by these conduction disorders.

Key words: *Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Brugada syndrome. Idiopathic right ventricular tachycardia. Sudden cardiac death.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica y la miocardiopatía del ventrículo izquierdo se han considerado clásicamente la principal causa de las arritmias ventriculares (AV) y la muerte súbita cardíaca (MSC). Sin embargo, las arritmias originadas en el ventrículo derecho (VD) han atraído la atención de los científicos en las últimas dos décadas por diversas ra-

Correspondencia: Dr. L. Capulzini.
Heart Rhythm Management Center. UZ Brussel-VUB.
Laarbeeklaan 101. 1090 Brussels. Bélgica.
Correo electrónico: luciomassimo@hotmail.com

ABREVIATURAS

AV: arritmias ventriculares.
CPC: cardiopatías congénitas.
DAVD: miocardiopatía/displasia arritmogénica de ventrículo derecho.
MSC: muerte súbita cardiaca.
SB: síndrome de Brugada.
TSVD: tracto de salida ventricular derecho.
TV-TSVD: taquicardia ventricular de tracto de salida ventricular derecho.
VD: ventrículo derecho.

zonas. Las AV originadas en el VD suelen afectar a pacientes de menor edad y pueden conducir a la MSC. El mecanismo fisiopatológico de esas arritmias no se ha aclarado por completo y deja margen para una investigación activa y diferentes interpretaciones. Por otro lado, el intrigante mundo de la genética contribuye de manera creciente a explicar los aspectos patogénicos, diagnósticos y pronósticos de estas arritmias.

MIOCARDIOPATÍA/DISPLASIA ARRITMOGÉNICA DEL VENTRÍCULO DERECHO

La miocardiopatía/displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD) es una miocardiopatía caracterizada por AV y anomalías estructurales progresivas del VD^{1,2}. La degeneración miocárdica puede extenderse al ventrículo izquierdo, sobre todo en las fases avanzadas de la enfermedad³. La DAVD puede darse en formas esporádicas y familiares. La enfermedad se caracteriza por una sustitución progresiva parcial o masiva del miocardio por tejido adiposo o fibroadiposo. Esta infiltración constituye un sustrato para la inestabilidad eléctrica y lleva a AV que van desde las extrasístoles ventriculares (EV) aisladas hasta las taquicardias ventriculares (TV) sostenidas o la fibrilación ventricular^{3,4}. La prevalencia de la enfermedad en la población general se ha estimado en valores que van de 1/2.000 a 1/10.000. El 80% de los casos se diagnostica en pacientes de edad inferior a 40 años. Debe sospecharse una DAVD en todos los pacientes jóvenes con un corazón aparentemente normal que sufren un síncope, TV o parada cardiaca. Como se comenta más adelante, la enfermedad debe sospecharse también en deportistas que presentan síntomas compatibles con arritmias (palpitaciones, síncope).

Aspectos genéticos

La DAVD es un trastorno heredable⁵. Hay una clara incidencia familiar (un 30-50% de los casos)

con un patrón de transmisión autosómico dominante, diversos grados de penetración y una expresión fenotípica polimórfica. Se ha descrito también una forma autosómica recesiva de la DAVD. Se asocia a una queratodermia palmoplantar y a un pelo lanudo (enfermedad de Naxos)⁶. Este tipo de DAVD lo causa una mutación en el gen de la placoglobina, cuyo producto es un componente de los desmosomas y las uniones celulares de tipo *adherens*⁷. La primera mutación causante de una DAVD no sindrómica fue descrita por Rampazzo et al⁸ en 2002. Dicha mutación se identificó en el gen de la desmoplaquina, que codifica un componente del desmosoma. En 2004, Gerull et al⁹ describieron 25 mutaciones del gen desmosómico cardiaco de la placofilina 2. Posteriormente se identificaron otras mutaciones presuntamente causantes de enfermedad en la placoglobina y la desmoplaquina, así como en otros genes desmosómicos (los de la desmocolina 2 y la desmogleína 2) en pacientes con DAVD no sindrómica¹⁰. Actualmente se considera que la disfunción desmosómica es la vía final común en la patogenia de la DAVD.

Se han localizado en el mapa cromosómico diferentes variantes genéticas de DAVD y se han descrito más de 140 mutaciones de DAVD causantes de enfermedad, la mayoría de ellas correspondientes a genes que codifican proteínas desmosómicas. Algunos genes no desmosómicos se han asociado también a una DAVD autosómica dominante, entre ellos el gen del factor de crecimiento transformador β -3 (*TGF β 3*)¹¹, que modula la expresión de las proteínas de contacto celular y el gen del receptor de rianodina 2 (*RyR2*)¹². El gen *RyR2*, que se describió primero en ocho familias, codifica receptores que intervienen en la liberación del calcio del retículo sarcoplásmico. Sin embargo, sigue habiendo opiniones divergentes en cuanto a si debe considerarse o no que los pacientes con mutaciones del *RyR2* sufren una DAVD o una TV polimórfica catecolaminérgica. La mutación que se ha descrito de forma más reciente afecta al gen *TMEM43* y causa una variante de DAVD de penetración completa y muy letal (DAVD5)¹³.

Desmosomas y DAVD

La integridad estructural y funcional del tejido cardiaco se basa en los desmosomas, las uniones tipo *adherens* (uniones adherentes) y las uniones tipo *gap* (uniones estrechas) situadas en los discos intercalares (fig. 1). La integridad de los desmosomas es necesaria para mantener la función normal de las uniones estrechas como canales intercelulares encargados del acoplamiento eléctrico y los mecanismos de señalización en la regulación del crecimiento, la diferenciación y el desarrollo celulares.

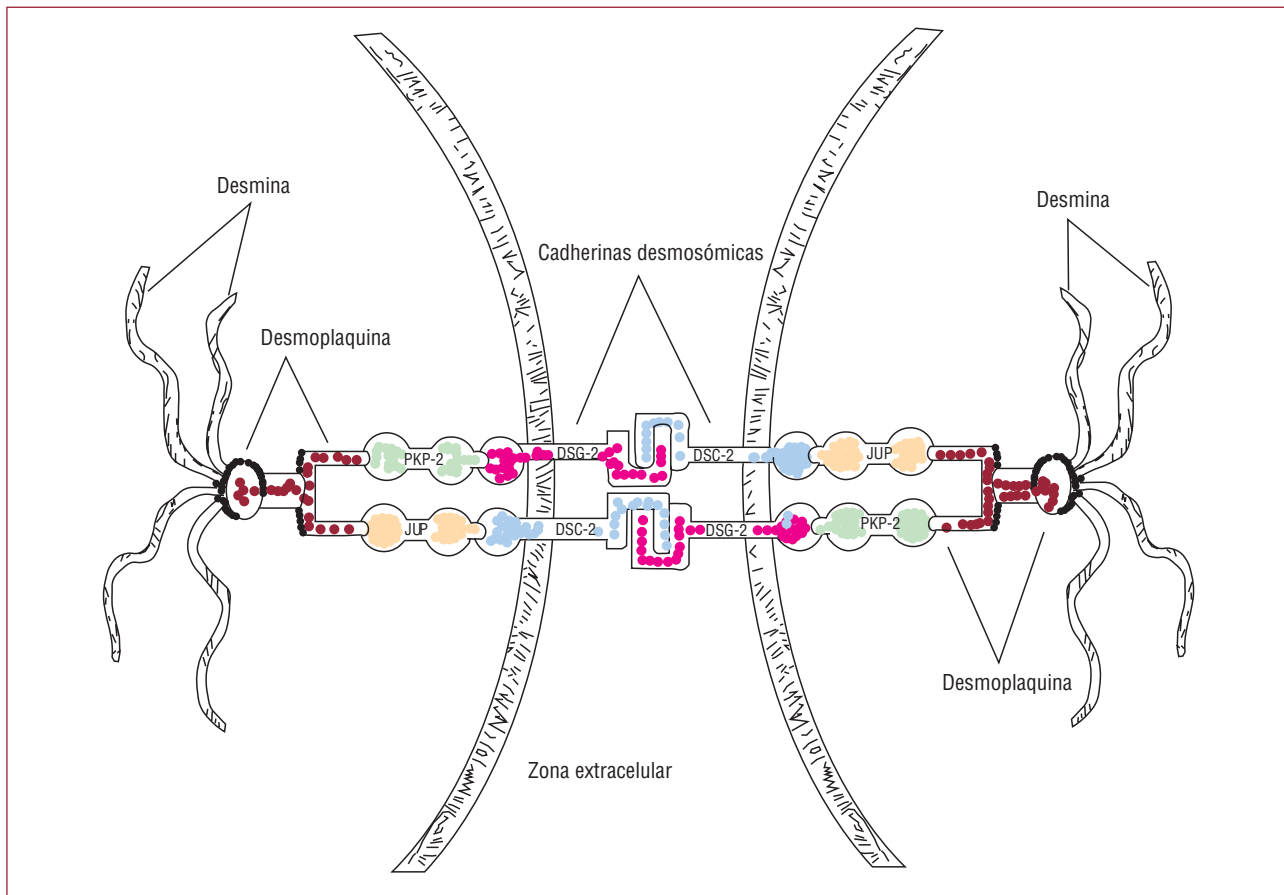


Fig. 1. En los desmosomas, las proteínas de la unión placoglobina (JUP), placofilina (PKP) 2 y desmoplaquina (DSP) anclan los filamentos intermedios de desmina a las cadherinas desmosómicas, con lo que aseguran la adhesión mecánica entre célula y célula. Las cadherinas desmosómicas, desmogleína (DSG) 2 y desmocolina (DSC) 2, son proteínas transmembranarias que forman un dímero extracelular en forma de cremallera con la parte correspondiente de las cadherinas desmosómicas de la célula miocárdica adyacente. Modificado de Sen-Chowdhry et al¹⁴.

Las mutaciones genéticas causa de la DAVD dan lugar a una haploinsuficiencia y una reducción de la expresión de las proteínas desmosómicas, que pueden predisponer a la rotura de los contactos celulares mecánicos, que puede desencadenarse por una tensión mecánica del VD (como ocurre durante el ejercicio o la actividad deportiva). La degeneración y la muerte de los miocardiocitos son la consecuencia anatomopatológica de estas mutaciones de proteínas de adhesión, con la consiguiente sustitución progresiva por tejido adiposo y fibroadiposo.

Anomalías estructurales

La DAVD se caracteriza por una sustitución del miocardio por tejido adiposo y fibroso que inicialmente afecta al epicardio y más tarde al endocardio. Este proceso afecta la mayor parte de las veces a las áreas posterior e inferior del tracto de entrada del VD adyacente a la válvula tricúspide, pero también afecta al infundíbulo anterior y al vértice cardiaco, formando lo que se denomina «triángulo de la displasia»⁵. La pérdida de miocardio puede causar

un adelgazamiento focal de la pared libre ventricular, con abombamiento focal de la pared del VD en la diástole y agrandamiento del tracto de salida ventricular derecho (TSVD). Desde el punto de vista funcional, la enfermedad puede causar anomalías de la contracción generales o regionales, alteraciones de la función sistólica/diastólica del VD, formación de aneurismas del VD y dilatación e hipocinesia del VD¹⁵. El tabique interventricular suele estar preservado. Por consiguiente, las biopsias endomiocárdicas, que generalmente se obtienen del tabique, pueden no ser diagnósticas. La biopsia endomiocárdica realizada en el VD tiene una sensibilidad baja, debido al carácter segmentario de la infiltración grasa. Las muestras deben obtenerse de la pared libre del VD, puesto que la sustitución fibroadiposa suele ser transmural y, por lo tanto, detectable con un abordaje endocárdico. No debe subestimarse el riesgo de perforación durante la biopsia endocárdica del VD en el vértice cardiaco y la pared libre del VD.

La DAVD debe diferenciarse de la enfermedad de Uhl, un trastorno congénito muy poco frecuente

TABLA 1. Criterios de la Task Force para el diagnóstico de una displasia arritmogénica ventricular derecha (McKenna et al¹⁷)

	Criterios mayores	Criterios menores
Antecedentes familiares	Enfermedad familiar confirmada en la autopsia o la cirugía	Antecedentes familiares de muerte súbita prematura (35 años de edad) a causa de presunta DAVD. Antecedentes familiares (diagnóstico clínico basado en los criterios presentes)
Anomalías del ECG	Ondas epsilon o prolongación localizada (< 110 ms) del complejo QRS en derivaciones precordiales derechas (V1-V3)	Potencial tardío en el ECG de promediación de señal. Inversión de las ondas T en derivaciones precordiales derechas (V2-V3) en individuos de edad > 12 años y ausencia de bloqueo de rama derecha del haz de His
Arritmias	Taquicardia ventricular de tipo BRIHH sostenida o no sostenida documentada en el ECG o en el registro Holter o durante una prueba de esfuerzo. Extrasístoles ventriculares frecuentes (1.000/24 h) en el registro Holter	
Disfunción general o regional y anomalías estructurales	Dilatación grave y reducción de la fracción de eyección del VD con afección nula o leve del VI. Aneurismas localizados del VD (áreas acinéticas o discinéticas con abombamiento diastólico). Dilatación segmentaria grave del VD	Dilatación general leve del VD o reducción de la fracción de eyección con VI normal. Dilatación segmentaria leve del VD. Hipocinesia regional del VD
Características tisulares de las paredes	Sustitución fibroadiposa del miocardio en la biopsia endomiocárdica	

DAVD: displasia arritmogénica ventricular derecha; BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

con ausencia de miocardio ventricular derecho, con lo que la pared del VD es delgada como el papel¹⁵.

Forma de presentación clínica

La DAVD se manifiesta generalmente en forma de episodios de TV, con morfología de bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH) y origen en el VD en adolescentes o adultos jóvenes aparentemente sanos. Las AV pueden ser asintomáticas y detectarse en un ECG sistemático o pueden causar palpitaciones, síncope o MSC. Se ha estimado que la DAVD explica hasta un 5-20% de los casos de MSC en individuos de menos de 35 años de edad¹⁵. Sin embargo, las manifestaciones clínicas de la enfermedad pueden variar ampliamente en cuanto al momento de inicio y la gravedad. La interacción entre diferentes sustratos genéticos con distintos grados de penetración y la presencia de desencadenantes externos (como el ejercicio extenuante o el entrenamiento enérgico) explican este amplio espectro de formas de presentación clínica, que incluye palpitaciones, fatiga, dolor torácico atípico, síncope y MSC. La edad a la que se produce la primera manifestación oscila entre los 15 y los 35 años. El trastorno afecta a varones con mayor frecuencia que a mujeres, y suele manifestarse en ellos con una expresión más amplia de la enfermedad. La insuficiencia cardíaca sintomática es una manifestación

poco común de la DAVD y la mayor parte de las veces se produce en estadios avanzados de la enfermedad. Los pacientes con antecedentes prolongados de DAVD tienen afectado el ventrículo izquierdo y sufren síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca biventricular¹⁶.

Diagnóstico

Según el Task Force Report on ARVD de 1994 publicado por McKenna et al¹⁷, el diagnóstico de DAVD se basa en la presencia de factores estructurales, histológicos, electrocardiográficos, arrítmicos y genéticos y en los antecedentes familiares (tabla 1). Los pacientes deben cumplir dos criterios mayores o un criterio mayor y dos criterios menores o cuatro criterios menores para que se los considere afectados por una DAVD¹⁷. En 2002 se propuso una modificación de los criterios de la Task Force para el diagnóstico de la DAVD, en un caso de familiares de primer grado de un caso inicial. En esta situación, la presencia de una inversión de la onda T precordial derecha (V2-V3), potenciales tardíos en el ECG de promediación de señal o TV con morfología de BRIHH o la observación de cambios funcionales o morfológicos leves del VD en las exploraciones de diagnóstico por la imagen deben considerarse criterios mayores con valor diagnóstico para la DAVD familiar¹⁸. Muy recientemente

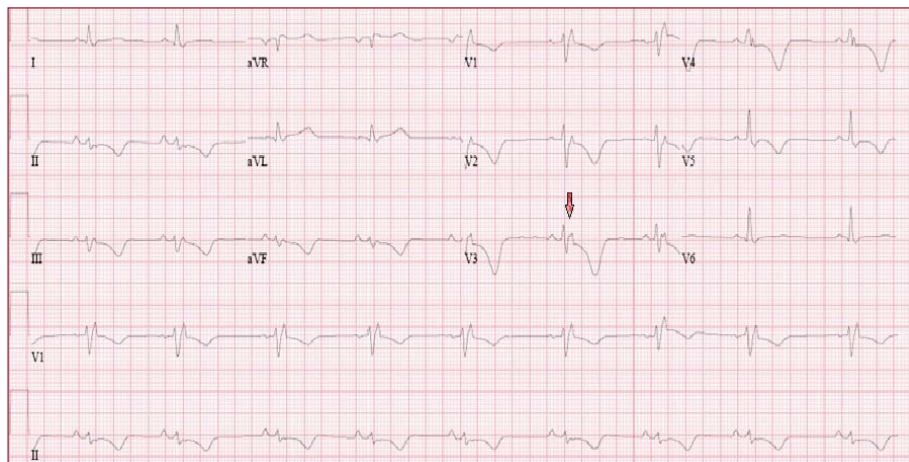


Fig. 2. Electrocardiograma de un varón de 21 años con una displasia arritmogénica del ventrículo derecho. Se observa un bloqueo de rama derecha del haz de His, una onda epsilon (flecha) y una inversión de la onda T difusa.

se ha publicado una nueva modificación de los criterios diagnósticos¹⁹ con la finalidad de aumentar la sensibilidad diagnóstica mediante el uso de las modalidades diagnósticas emergentes, los avances en la genética de la DAVD y la introducción de parámetros cuantitativos (tabla 2). Así pues, la evaluación habitual debe incluir la ecocardiografía bidimensional, electrocardiografía, electrocardiografía de promediación de señal, monitorización Holter de 24 h, prueba de esfuerzo y antecedentes familiares. Cuando los resultados no sean concluyentes, se debe considerar el uso de otras exploraciones de imagen y una biopsia endomiocárdica.

Anomalías electrocardiográficas

El ECG de los pacientes con DAVD suele mostrar un ritmo sinusal regular, con una duración del QRS > 110 ms en la derivación V1. Las alteraciones electrocardiográficas incluyen ondas T invertidas en las derivaciones precordiales derechas más allá de V1, sin que haya bloqueo de rama derecha del haz de His (BRDHH) y potenciales tardíos ventriculares derechos en forma de «ondas epsilon» en las derivaciones V1-V3 (fig. 2).

La inversión de la onda T en las derivaciones V1-V3 es una característica bien conocida del ECG en la DAVD y, en ausencia de BRDHH, de hecho se ha propuesto que constituye un criterio diagnóstico mayor¹⁹. El patrón juvenil de la inversión de la onda T en V1-V3 o más allá es una variante normal en los niños de menos de 12 años de edad. Esta variante está presente en un 1-3% de la población sana de 19 a 45 años de edad, pero se da en el 87% de los pacientes con DAVD. Las ondas epsilon son potenciales eléctricos de «postexcitación», de pequeña amplitud, que se producen en el segmento ST tras el final del complejo QRS. Estas ondas, que se observan en el 33% de los pacientes con DAVD, se consideran un criterio diagnóstico mayor para la

DAVD. Puede haber diferentes anomalías del ECG en función de cuál sea la extensión de la enfermedad. Sin embargo, la presencia de un ECG normal no debe hacer que se descarte inicialmente el diagnóstico de DAVD²⁰.

Diagnóstico por la imagen

Las técnicas de diagnóstico por la imagen utilizadas para diagnosticar anomalías morfofuncionales compatibles con una DAVD son la angiografía convencional, la ecocardiografía, la tomografía computarizada (TC), la angiografía radioisotópica y la resonancia magnética (RM). La angiografía ventricular derecha se ha considerado históricamente la mejor exploración de imagen para el diagnóstico de la DAVD y se ha demostrado que tiene una elevada especificidad (90%)²¹. La ecocardiografía es menos invasiva y un método de primera línea para evaluar a los pacientes en los que se sospecha una DAVD o en el examen de detección sistemático de familiares. La RM permite diferenciar la grasa del músculo. Además, la RM permite efectuar una evaluación cuantitativa y muy exacta del tamaño y la función del VD. Aunque la utilidad de la RM en el diagnóstico de la DAVD está ampliamente aceptada, esta técnica conduce a veces a un sobrediagnóstico de DAVD. La sensibilidad y la especificidad de la detección mediante RM de la grasa intramiocárdica del VD en el diagnóstico de la DAVD es variable y oscila entre el 22 y el 100%²²⁻²⁵. La identificación de la grasa puede ser difícil, ya que el VD es una estructura delgada y las áreas de miocardio afectadas pueden ser muy pequeñas. Además, actualmente es bien sabido que la presencia de grasa en el miocardio del VD puede ser normal. Diferenciar una infiltración adiposa patológica en áreas en que normalmente está presente la grasa epicárdica adyacente, como el surco auriculoventricular y la parte anteroapical del VD, puede ser especialmente difícil.

TABLA 2. Modificación propuesta de los criterios de la Task Force para el diagnóstico de la miocardiopatía/dislasia arritmogénica ventricular derecha

	Criterios mayores	Criterios menores
Antecedentes familiares	<p>DAVD confirmada en un familiar de primer grado que cumpla los criterios actuales de la Task Force</p> <p>DAVD confirmada anatomopatológicamente en la autopsia o la intervención quirúrgica en un familiar de primer grado</p> <p>Identificación de una mutación patógena clasificada como asociada o probablemente asociada a la DAVD en el paciente examinado</p>	<p>Antecedentes de DAVD en un familiar de primer grado en el que no es posible o viable determinar si cumple los criterios actuales de la Task Force</p> <p>Muerte súbita prematura (< 35 años de edad) debida a presunta DAVD en un familiar de primer grado</p> <p>DAVD confirmada anatomopatológicamente o mediante los criterios actuales de la Task Force en un familiar de segundo grado</p>
Anomalías del ECG	<p>Onda epsilon (señales de baja amplitud reproducibles entre el final del complejo QRS y el inicio de la onda T) en las derivaciones precordiales derechas (V1-V3)</p> <p>Ondas T invertidas en las derivaciones precordiales derechas (V1, V2 y V3) o más allá en individuos de edad > 14 años (en ausencia de BRDHH completo con QRS ≥ 120 ms)</p>	<p>Potenciales tardíos mediante ECG de promediación de señal en al menos uno de tres parámetros, en ausencia de una duración del QRS ≥ 110 ms en el ECG estándar</p> <p>Duración de QRS filtrado ≥ 114 ms</p> <p>Duración de QRS terminal < 40 μV (duración de señal de baja amplitud) ≥ 38 ms</p> <p>Raíz de media de voltaje de 40 ms terminales ≤ 20 μV</p> <p>Duración de la activación terminal del QRS ≥ 55 ms medida desde el mínimo de la onda S hasta el final del QRS, incluyendo R', en V1, V2 o V3, en ausencia de BRDHH completo</p> <p>Ondas T invertidas en las derivaciones V1 y V2 en individuos de edad > 14 años (en ausencia de BRDHH completo) o en V4, V5, V6</p> <p>Ondas T invertidas en las derivaciones V1, V2, V3 y V4 en individuos de edad > 14 años en presencia de BRDHH completo</p>
Arritmias	<p>Taquicardia ventricular no sostenida o sostenida de morfología BRIHH, con un eje superior (QRS negativo o indeterminado en las derivaciones II, III, aVF y positivo en aVL)</p>	<p>Taquicardia ventricular no sostenida o sostenida de configuración de tracto de salida del VD, con morfología de BRIHH con eje inferior (QRS positivos en las derivaciones II, III, aVF y negativo en aVL) o de eje desconocido</p> <p>Más de 500 extrasístoles ventriculares cada 24 h (Holter)</p>
Características tisulares de las paredes	<p>Sustitución fibroadiposa del miocardio en la biopsia endomiocárdica</p>	<p>Miocitos residuales < 60% mediante análisis morfométrico (o < 50% si se han estimado), con sustitución fibrosa del miocardio de la pared libre del VD en más de una muestra, con o sin sustitución adiposa del tejido en la biopsia endomiocárdica</p> <p>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 más de una muestra, con o sin sustitución adiposa del tejido en la biopsia endomiocárdica</p>
Disfunción general o regional y anomalías estructurales		
En la ecocardiografía bidimensional	<p>Acinesia, discinesia o aneurisma regionales del VD y una de las siguientes (en el período telediastólico):</p> <p>PLAX TSVD ≥ 32 mm (corregido para el tamaño corporal [PLAX/superficie corporal] ≥ 19 mm/m²)</p> <p>PSAX TSVD ≥ 36 mm (corregido para el tamaño corporal [PSAX/superficie corporal] ≥ 21 mm/m²)</p> <p>Cambio del área fraccional ≤ 33%</p>	<p>Acinesia, discinesia regionales del VD y una de las siguientes (en el período telediastólico):</p> <p>PLAX TSVD ≥ 29 a < 32 mm (corregido para el tamaño corporal [PLAX/superficie corporal] ≥ 16 a < 19 mm/m²)</p> <p>PSAX TSVD ≥ 32 a < 36 mm (corregido para el tamaño corporal [PSAX/superficie corporal] ≥ 18 a < 21 mm/m²)</p> <p>Cambio del área fraccional > 33% a ≤ 40%</p>
En la RM	<p>Acinesia o discinesia regionales del VD o contracción disincrónica del VD y uno de los siguientes:</p> <p>Cociente de volumen telediastólico del VD respecto a superficie corporal ≥ 110 ml/m² (varones) o ≥ 100 ml/m² (mujeres)</p> <p>Fracción de eyección del VD ≤ 40%</p>	<p>Acinesia o discinesia regionales del VD o contracción disincrónica del VD y uno de los siguientes:</p> <p>Cociente de volumen telediastólico respecto a la superficie corporal ≥ 100 a < 110 ml/m² (varones) o ≥ 90 a < 100 ml/m² (mujeres)</p> <p>Fracción de eyección del VD > 40% a ≤ 45%</p>
En la angiografía del VD	<p>Acinesia, discinesia o aneurisma regionales del VD</p>	<p>Acinesia, discinesia o aneurisma regionales del VD</p>

BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; BRDHH: bloqueo de rama derecha del haz de His; DAVD: displasia arritmogénica de ventrículo derecho; PLAX: proyección de eje largo paraesternal; PSAX: proyección de eje corto paraesternal; TSVD: tracto de salida del VD; VD: ventrículo derecho.

Reproducido con permiso de Marcus et al¹⁹.

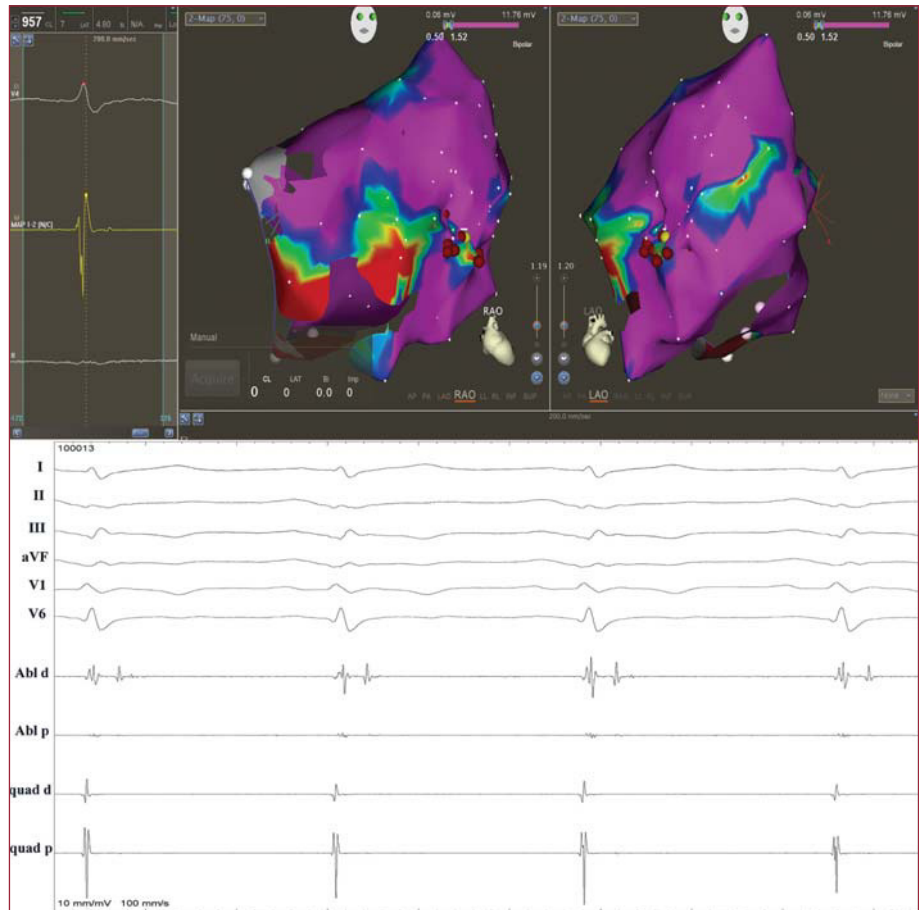


Fig. 3. Arriba: reconstrucción con mapa de voltaje del ventrículo derecho en ritmo sinusal utilizando un sistema de elaboración de mapas electroanatómicos (Carto 3, Biosense Webster, Estados Unidos) en un varón de 43 años con una forma manifiesta de displasia arritmogénica del ventrículo derecho y una taquicardia ventricular monomórfica sintomática. Se identifican áreas de cicatrización (voltaje local $< 1,5$ mV) en la pared anterolateral del ventrículo derecho (parte basal). Los puntos rojos corresponden a la línea de ablación de radiofrecuencia aplicada con la finalidad de bloquear el circuito de macrorreentrada asociado a la cicatriz. Abajo: potenciales tardíos endocavitarios registrados con el catéter de elaboración de mapa en las regiones de la cicatriz y su entorno.

También se han descrito zonas aisladas de sustitución grasa en pacientes ancianos, con el uso prolongado de corticoides, en la obesidad, en otras miocardiopatías y en la TV-TSVD idiopática²⁶. Así pues, los médicos deben evitar el diagnóstico de DAVD cuando las únicas anomalías estructurales son las observadas en la RM.

La RM con contraste tardío de gadolinio puede localizar alteraciones fibroadiposas en el miocardio del VD. La variedad de DAVD fibroadiposa es más frecuente que la DAVD adiposa. Así pues, la RM con contraste tardío de gadolinio puede tener un papel gracias a su capacidad de detectar casos iniciales y sutiles de DAVD que de otro modo serían diagnosticados de forma errónea^{27,28}. Se ha señalado que demostrar la presencia de tejido fibroso tiene mayor importancia diagnóstica que la observación de grasa sola²⁹.

Mapas de voltaje: un instrumento diagnóstico importante

Están apareciendo datos que indican un papel creciente de los mapas de voltaje endocárdicos para identificar la presencia de una cicatriz en el VD en las fases iniciales de la enfermedad. La técnica tiene

un potencial de identificación exacta de la presencia, la localización y la extensión del sustrato anatomopatológico subyacente en la DAVD, mediante la demostración de regiones del VD de bajo voltaje, es decir, de cicatrices electroanatómicas (fig. 3). En los pacientes con DAVD, se ha demostrado que las cicatrices del VD identificadas mediante mapas electroanatómicos corresponden a áreas de depleción miocárdica y están correlacionadas con los signos histopatológicos de atrofia miocárdica y sustitución fibroadiposa en la biopsia endomiocárdica³⁰. Corrado et al demostraron que los mapas de voltaje pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial entre la TV-TSVD y la forma temprana de la DAVD. De hecho, en los pacientes con AV originadas en el VD y con un VD aparentemente normal en las exploraciones de diagnóstico por la imagen convencionales, la presencia de un área de regiones de bajo voltaje en el TSVD identificó un subgrupo con alto riesgo de recurrencia de la TV y MSC durante el seguimiento clínico³¹. Muy recientemente, Wijnmaalen et al han demostrado que los pacientes con TV derecha asociada a la presencia de cicatrices, con o sin un diagnóstico de DAVD establecido según los criterios de la Task Force, tenían una tasa de recurrencia de TV supe-

rior a la de los pacientes sin cicatrices electroanatómicas en el VD³². Todos estos datos confirman que los mapas de voltaje podrían ser un instrumento diagnóstico importante con implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial principal de la DAVD es el que debe hacerse con la TV-TSVD, la sarcoidosis, la miocardiopatía dilatada idiopática y la miocarditis aislada. Tanto la TV-TSVD como la DAVD se producen en individuos jóvenes aparentemente sanos, y ambas pueden manifestarse por EV o TV con un BRIHH y un eje inferior. Aunque no es difícil diagnosticar un caso manifiesto de DAVD, la diferenciación de ésta en sus fases iniciales respecto a la taquicardia del TSVD, un trastorno arrítmico generalmente benigno y que no tiene carácter familiar, continúa siendo un verdadero reto clínico. Cuando las exploraciones tradicionales (ECG, Holter) y las técnicas de diagnóstico por la imagen (ecocardiografía, angiografía ventricular derecha, RM) continúan dejando dudas diagnósticas, los mapas de voltaje del VD parecen ser un nuevo instrumento útil para diferenciar las dos entidades.

Papel del análisis genético

Una aplicación clínica clave del análisis genético es la realización de pruebas de confirmación de los casos iniciales con objeto de facilitar la interpretación de los resultados limítrofes y el examen de detección en cascada de los familiares^{14,33}. La utilidad de las determinaciones del genotipo de los familiares antes de que manifiesten un fenotipo clínico maligno puede resultar crucial en la prevención de la MSC. El tratamiento de los familiares con formas no manifiestas de DAVD diagnosticadas mediante un análisis de genética molecular puede prevenir la MSC en estos individuos, mediante un seguimiento clínico seriado (ECG, ecocardiografía, Holter de 24 h, identificación temprana de los síntomas), mediante modificaciones del estilo de vida (limitación de la actividad física extrema) y mediante un tratamiento profiláctico en caso necesario (fármacos antiarrítmicos, desfibriladores cardiacos automáticos implantables [DAI]). A pesar de su fiabilidad, la secuenciación genética es un proceso laborioso y de costes elevados, sobre todo en el estudio de la DAVD, en la que el número de genes involucrados puede ser elevado.

Muy recientemente, se ha descrito una nueva prueba diagnóstica basada en el análisis inmunohistoquímico desmosómico de muestras miocárdicas humanas obtenidas mediante biopsia endomiocár-

dica en una población de pacientes pequeña³⁴. Ese estudio indicó que el nivel de señal inmunorreactiva para la proteína desmosómica placoglobulina está reducido en los discos intercalares de los pacientes con DAVD. Es interesante señalar que los niveles de señal de placoglobulina estaban reducidos no sólo en el miocardio ventricular derecho, con alteraciones anatomopatológicas características de una sustitución fibroadiposa, sino también en el ventrículo izquierdo y el tabique interventricular de aspecto normal. Además, esto no se observó en otras formas de enfermedad del músculo cardiaco.

Estratificación del riesgo

Los datos existentes indican que la disfunción del VD grave, la afección del ventrículo izquierdo, el síncope, la edad temprana, el sexo masculino, los antecedentes de parada cardiaca, la TV rápida y mal tolerada con diferentes morfologías, y la incidencia familiar de muertes súbitas juveniles son los principales factores que determinan una mala evolución^{35,36}. Los pacientes de alto riesgo presentan signos clínicos de insuficiencia cardiaca derecha y/o tienen una disfunción ventricular izquierda, así como antecedentes de TV³⁶. Estos pacientes deben ser considerados candidatos a un manejo terapéutico enérgico. En cambio, los pacientes sin TV tienen un riesgo muy bajo de sufrir episodios cardiacos. Continúa habiendo debate respecto a si el estudio electrofisiológico puede ser útil³⁷ o no^{38,39} para predecir la aparición de una TV durante el seguimiento. Las recomendaciones de estilo de vida, es decir, la limitación de la actividad física enérgica, pueden mejorar la evolución a largo plazo.

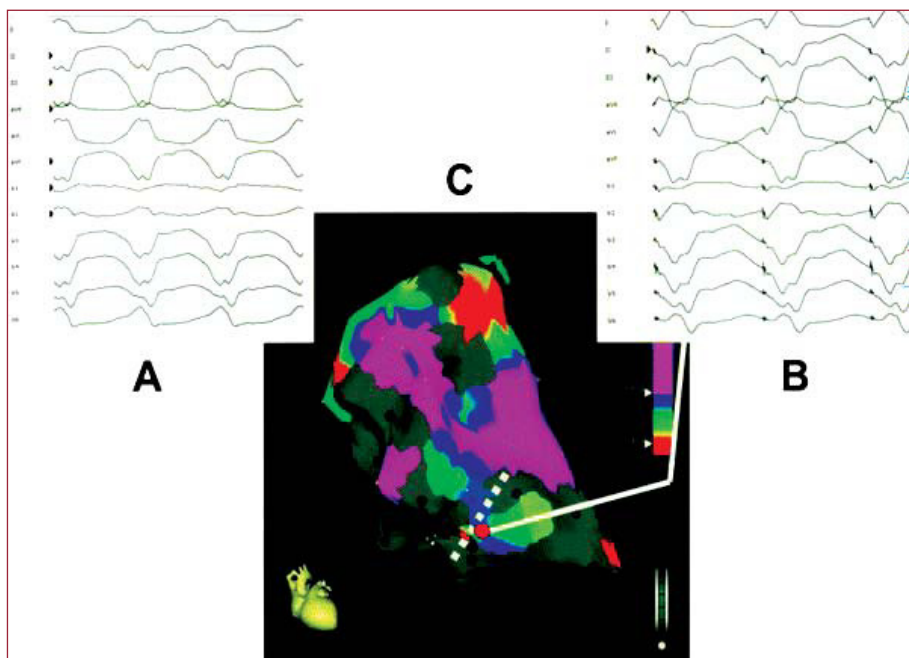
Tratamiento

El objetivo principal de la estrategia terapéutica es la prevención de la MSC. Los tres principales tratamientos de que disponemos para los pacientes con DAVD son los fármacos antiarrítmicos, la ablación por catéter y el uso de DAI.

Fármacos antiarrítmicos

Los pacientes con DAVD y sin antecedentes de síncope o parada cardiaca, que presentan EV, EV en parejas o salvas ventriculares cortas, no suelen tener un aumento del riesgo arrítmico y, por consiguiente, no requieren un tratamiento antiarrítmico específico. En los pacientes con TV sostenida, el tratamiento con fármacos antiarrítmicos tiene como objetivo no tanto la supresión de las recurrencias de la TV, sino principalmente la prevención de la MSC. Sotalol, a dosis de 320-480 mg/día, ha sido identificado como el fármaco que proporciona me-

Fig. 4. Ejemplo del uso combinado de mapas de voltaje y de ritmo de marcapasos en un paciente con displasia arritmogénica de ventrículo derecho. A: electrocardiograma de 12 derivaciones con la taquicardia ventricular clínica. B: electrocardiograma de 12 derivaciones durante la elaboración del mapa de ritmo de marcapasos con la punta del catéter (punto rojo en los lugares situados a lo largo del borde de la cicatriz, panel C), que muestra una morfología electrocardiográfica casi idéntica a la de la taquicardia ventricular clínica, lo cual indica que este lugar es la zona de salida que puede ser crítica de un circuito de macroreentrada. Modificado con permiso de Arruda et al⁴².



jores resultados, con una tasa general de eficacia del 68%⁴⁰. Es interesante señalar que un reciente estudio ha indicado que, en una cohorte de pacientes con DAVD caracterizados de forma rigurosa, los bloqueadores beta no tuvieron efectos nocivos ni protectores contra las AV clínicamente relevantes; el estudio puso de manifiesto también que el sotalol no era eficaz y que la amiodarona era el fármaco con una mayor eficacia⁴¹. Los fármacos antiarrítmicos de clase I resultaron eficaces tan sólo en una minoría de pacientes con DAVD. Hasta la fecha no se han realizado estudios prospectivos y aleatorizados sobre la eficacia de los fármacos antiarrítmicos en la DAVD.

Ablación con catéter

Las indicaciones actuales para la ablación por catéter en pacientes con DAVD son la TV monomórfica y bien tolerada con formas localizadas de la enfermedad y refractariedad a la medicación o la TV incesante o con descargas frecuentes de DAI. En este último caso, la ablación por catéter puede desempeñar un papel importante como opción de tratamiento paliativo o adyuvante para la reducción o la supresión de la TV.

La TV en la DAVD es el resultado de un circuito de reentrada relacionado con una cicatriz, de manera similar a lo observado en un contexto tras infarto de miocardio. La ablación por catéter con mapas de voltaje del VD, mediante el empleo de técnicas de elaboración de mapas convencionales o electroanatómicas, puede aportar unos resultados a

corto plazo favorables (fig. 4)⁴². Sin embargo, como consecuencia de la progresión de la enfermedad, las recurrencias de AV a partir de nuevos sustratos arritmogénicos son frecuentes. Wichter et al han presentado su experiencia con la ablación por catéter en 30 pacientes con DAVD. Se alcanzaron unos resultados a corto plazo favorables, con supresión completa de la TV refractaria a la medicación, en 22 pacientes (73%). Sin embargo, los resultados a largo plazo fueron menos satisfactorios, de tal manera que 18 pacientes (60%) presentaron recurrencias de la TV. Es de destacar que la mayoría de las recurrencias tardías (más de 1 año) de la TV observadas en este estudio mostraron una morfología del complejo QRS diferente que en la TV que había motivado el tratamiento, lo cual indica que pueden aparecer nuevos sustratos arritmogénicos durante la progresión de la enfermedad a largo plazo en su evolución crónica⁴³. Otros autores han presentado iguales resultados^{44,45}. También se ha considerado la posibilidad de un sustrato subepicárdico para las recurrencias de la TV⁴⁵.

Desfibrilador cardiaco automático implantable

En los pacientes con DAVD, el tratamiento con DAI mejora el pronóstico a largo plazo y la supervivencia si se aplica a una población de alto riesgo seleccionada y como prevención secundaria (fig. 5)⁴⁵⁻⁴⁷. Sin embargo, los criterios para la selección óptima de los pacientes en los que se obtiene un efecto beneficioso con la implantación de un

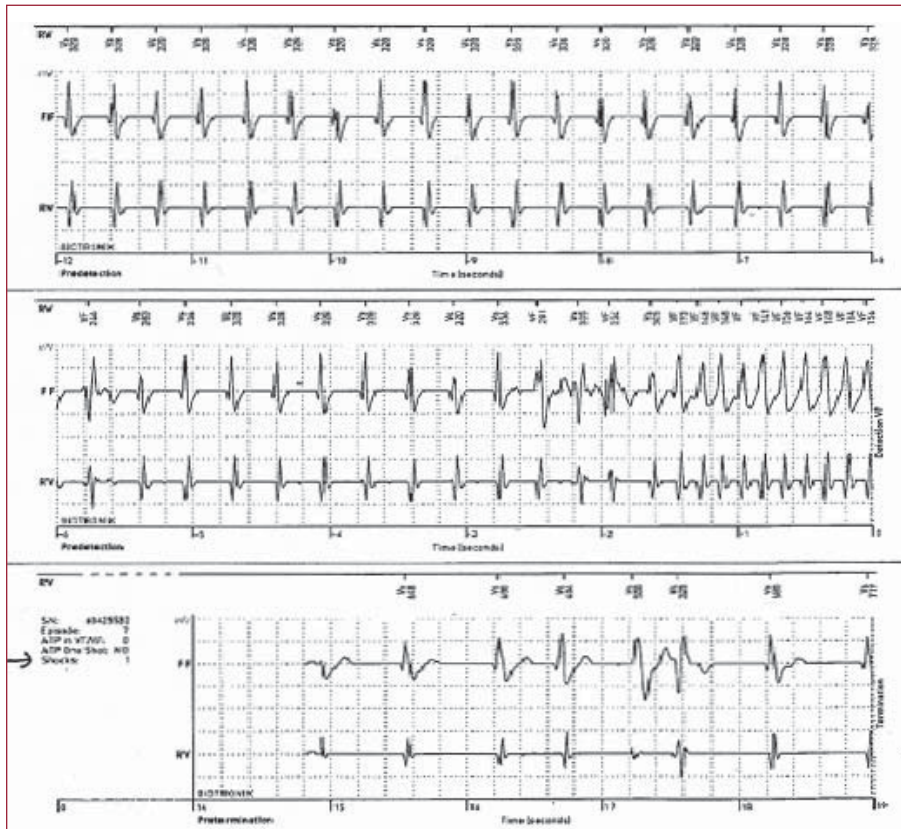


Fig. 5. Un electrograma intracardiaco registrado en un desfibrilador automático implantable que muestra una taquicardia ventricular rápida con la consiguiente desfibrilación apropiada en un varón joven con displasia arritmogénica de ventrículo derecho.

DAI para la prevención primaria no se han definido aún. En el futuro, cabe prever un papel más importante de la genética en la toma de decisiones^{46,47}.

Es de destacar que la colocación de un DAI en pacientes con DAVD puede conducir a diversas complicaciones de manera más frecuente que en otras enfermedades en las que es necesario el uso de DAI. Una complicación frecuente es la debida a la progresión de la atrofia miocárdica y la posterior sustitución por grasa en el lugar de la implantación del electrodo, lo cual da lugar a una pérdida de la función de percepción del electrodo de desfibrilación del VD, que hace necesario sustituir dicho electrodo. Así pues, la indicación para el tratamiento con DAI en la DAVD debe ponderar los posibles efectos beneficiosos en comparación con el riesgo de complicaciones.

Cuando la enfermedad ha progresado a una insuficiencia ventricular derecha o biventricular, se debe aplicar el tratamiento indicado actualmente para la insuficiencia cardiaca, que incluye diuréticos, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina y anticoagulantes. En caso de insuficiencia cardiaca derecha refractaria, el trasplante de corazón puede ser la única alternativa.

SÍNDROME DE BRUGADA

Introducción

El síndrome de Brugada (SB) es una enfermedad genética que causa arritmias cardíacas y se caracteriza por la aparición de MSC en individuos jóvenes sin ninguna evidencia de cardiopatía estructural. Dada la ausencia macroscópica de anomalías cardíacas estructurales, el SB se clasifica como una «enfermedad eléctrica primaria» o canalopatía cardíaca. El SB está relacionado con anomalías estructurales y funcionales del canal del sodio. Diversas observaciones fisiopatológicas indican que los trastornos eléctricos relacionados con el SB se sitúan principalmente en el VD y en especial en el TSVD.

Los pacientes con SB presentan un patrón de ECG que se caracteriza por una elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas (V1-V3)⁴⁸ y un BRDHH incompleto o completo. La MSC se produce por una TV polimórfica y/o por fibrilación ventricular (FV)⁴⁹. Se cree que el SB es la causa de un 4-12% del total de MSC y de hasta un 20% de las MSC en individuos que no presentan cardiopatías estructurales^{50,51}. Dado que el ECG es dinámico y a menudo la alteración está oculta, re-

sulta difícil estimar la prevalencia real de la enfermedad en la población general^{51,52}. La prevalencia del SB se estima en 1-5/10.000 habitantes en todo el mundo. La frecuencia es menor en los países occidentales y es más alta (> 5/10.000) en el sudeste asiático, sobre todo en Tailandia y Filipinas, donde el SB se considera una causa importante de muerte natural de personas jóvenes^{53,54}.

Aspectos genéticos

La primera mutación relacionada con este síndrome fue descrita en 1998 por Chen et al⁵⁵ y se identificó en el gen *SCN5A* que codifica la subunidad alfa del canal de sodio cardíaco⁵⁵⁻⁵⁷. Las mutaciones del gen *SCN5A* se identifican en la actualidad en un 18-30% de los pacientes con SB. La transmisión hereditaria en el SB se produce a través de un modo de transmisión autosómico dominante. Hasta la fecha, se han hallado otras 293 mutaciones diferentes en el mismo gen. En 2002, Weiss et al describieron un segundo locus en el cromosoma 3, que no estaba ligado al *SCN5A*: el gen identificado fue el gen de tipo glicerol-3-fosfato deshidrogenasa 1 (*GPD-IL*)⁵⁸. Se ha demostrado que las mutaciones del gen *GPD-IL*, que codifican una enzima que regula el tráfico por el canal de sodio cardíaco hacia la superficie celular, reduce las corrientes de entrada de sodio en aproximadamente un 50%⁵⁹. Recientemente se ha demostrado también que ciertas mutaciones de los genes *CACNA1c* y *CACNB2b*⁶⁰, que codifican canales del calcio, y mutaciones del gen *KCNE3*⁶¹, que codifica una subunidad reguladora de la corriente I_{to} de potasio, producen un fenotipo de SB.

El ECG del SB no es el único fenotipo ligado a mutaciones del gen *SCN5A*⁶². La evidencia reciente indica que hay un considerable solapamiento de la forma de presentación clínica («síndromes solapados»). El solapamiento registrado con más frecuencia es la concomitancia de SB y enfermedad de conducción cardíaca (enfermedad de Lev-Lenegré, síndrome del nódulo sinusal enfermo). El solapamiento entre los fenotipos LQT3 y SB se ha descrito también en varios casos⁶³. En los últimos años se ha descrito también la asociación de la fibrilación auricular con canalopatías de sodio conocidas, como el SB, la enfermedad de conducción cardíaca progresiva, los síndromes de QT corto y el LQT3⁶⁴⁻⁶⁶. Es interesante señalar que se ha demostrado que la fibrilación auricular puede ser la primera expresión fenotípica de una forma latente del SB que se manifiesta únicamente años después⁶⁷.

Fisiopatología

Se han propuesto dos hipótesis principales para explicar el mecanismo fisiopatológico de las ano-

malías del ECG y la propensión a las AV en los pacientes con SB⁵¹. En 1999 se propuso la teoría del «deterioro de la repolarización»⁶⁸. Esta teoría se basaba en una expresión no homogénea de la corriente transitoria de salida de potasio (I_{to}) entre el epicardio y el endocardio. La I_{to} , que origina una fase de repolarización temprana durante el potencial de acción (PA), se expresa en mayor medida en el epicardio. En presencia de pérdida o reducción de la función de los canales de sodio, aparece una forma de PA de «pico y cúpula». El efecto del potencial de acción será más evidente en la capa epicárdica, en la que la fuerza de la I_{to} es mayor. Así pues, una discrepancia en la forma del PA entre endocardio y epicardio dará lugar a los patrones del ECG de superficie del SB. Las anomalías en el ECG de superficie serán proporcionales a la discrepancia en el PA, dando lugar a alteraciones leves del ECG (elevación del ST en silla de montar, punto J < 0,2 mV) o alteraciones notables (tipo convexo o *cove-type*, punto J > 0,2 mV) según el grado en el que se haya dañado el canal del sodio y la diferente expresión de la corriente I_{to} . La conducción de la cúpula del PA de los lugares en que se mantiene a los lugares en que se pierde produce una reexcitación local a través de un mecanismo de reentrada de fase 2 con una extrasístole directamente acoplada que se produce durante el periodo vulnerable. Estos EV pueden desencadenar entonces AV malignas.

La segunda teoría, denominada «teoría de la despolarización»⁶⁹, se basa en la presencia de un retraso en la conducción en el TSVD. Según esta teoría, la forma del PA se mantiene pero el PA del TSVD se retrasa respecto al PA del VD. Estas diferencias temporales del PA en áreas adyacentes del miocardio pueden ser origen de circuitos de reentrada desencadenados por EV originados en la zona limítrofe entre la despolarización temprana y la tardía.

Una tercera teoría, basada en la expresión anormal de la cresta neural en el desarrollo miocárdico del TSVD y las estructuras circundantes, ha sido propuesta recientemente por Elizari et al⁷⁰. Durante la embriogénesis, la cresta neural cardíaca desempeña un papel crucial en la morfogénesis del TSVD, que comprende la pared libre y el tabique aortopulmonar y los grandes vasos. Una población de células de la cresta neural cardíaca migra hacia el polo arterial del corazón embrionario y facilita la proliferación de las células miocárdicas, su diferenciación y la miocardialización del TSVD. Por otra parte, una segunda vía de las células de la cresta neural cardíaca utiliza el polo venoso como entrada al corazón y es esencial en la formación del nódulo auriculoventricular, el haz de His, el inicio de las ramas del haz y el tejido auricular.

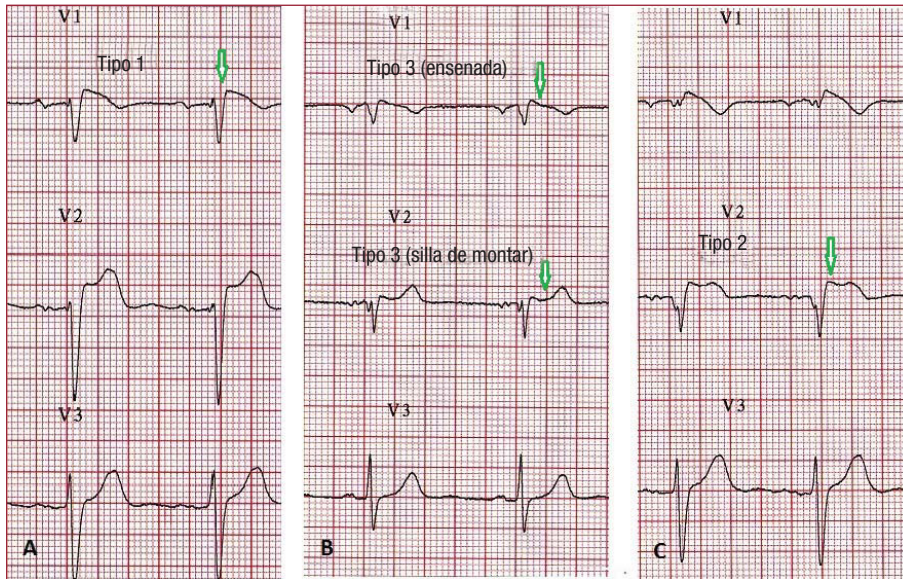


Fig. 6. A: electrocardiograma de un síndrome de Brugada de tipo 1 espontáneo. B: patrones de síndrome de Brugada de tipo 3 en «silla de montar» y en «ensendada». C: patrones de síndrome de Brugada de tipo 2. Solamente el tipo 1 debe considerarse diagnóstico de un síndrome de Brugada.

Por consiguiente, las anomalías en la formación del corazón derecho relacionadas con el origen extracardiaco de la cresta neural podrían explicar todas las anomalías eléctricas (arritmias supraventriculares, alteraciones de la conducción, AV) que pueden manifestarse en pacientes con SB y otros síndromes solapados.

En particular, una expresión no homogénea de conexinas, que son moléculas con elevada expresión en las células de la cresta neural, puede ser la causa de la migración incorrecta de las células de la cresta neural hacia el corazón embrionario. El hecho de que la migración de las células de la cresta neural se produzca en un momento inadecuado a causa de una mala función de las conexinas puede tener un efecto nocivo en el remodelado del tejido cardiaco del VD. Así pues, la miocardialización anormal de TSVD que depende de la migración de las células de la cresta neural podría explicar las heterogeneidades de repolarización que subyacen al fenotipo de SB. Este modelo plantea la hipótesis de una distribución desigual de las fuerzas de repolarización. Según esta teoría, los gradientes de repolarización que causan una elevación del segmento ST se producen no sólo entre epicardio y endocardio (debido a la mayor expresión de la I_{to} en el epicardio), sino también entre el TSVD y las estructuras circundantes normales.

Forma de presentación clínica

Los pacientes con SB pueden presentar una amplia variedad de síntomas, que van del individuo completamente asintomático al paciente que fallece de forma súbita. Se han descrito casos de síncope, crisis convulsivas, palpitaciones y respiración agó-

nica nocturna como síntoma de presentación inicial. Hasta un 20% de los pacientes de los países occidentales y hasta un 30% de los de Japón presentan taquicardias supraventriculares concomitantes⁶⁶, la más frecuente de las cuales es la fibrilación auricular, que puede ser también la primera manifestación de la enfermedad⁶⁷.

El SB se considera principalmente una enfermedad arritmogénica de los varones adultos (80%), y la media de edad en el momento de la muerte súbita es 40 años⁷¹. Los estudios clínicos indican que la hormona masculina testosterona puede ser origen de las diferencias de prevalencia del SB entre los sexos⁷²⁻⁷⁴.

ECG y características clínicas

En la actualidad, se reconocen tres patrones de repolarización del ECG según la Second Consensus Conference on Brugada Syndrome (fig. 6). El tipo 1, que es el único diagnóstico de SB, se caracteriza por una elevación del segmento ST en ensenada ≥ 2 mm (0,2 mV) seguido de una onda T negativa o plana. El patrón de repolarización del ECG de tipo 2 se caracteriza por una elevación del segmento ST, que tiene un aspecto de «silla de montar», con un despegue alto en la elevación del segmento ST ≥ 2 mm y una onda T positiva o bifásica. El tipo 3 presenta un aspecto de silla de montar o de ensenada, con una elevación del segmento ST < 1 mm. Los tipos 2 y 3 no son diagnósticos para el SB, pero el diagnóstico de SB se considera también positivo cuando se observa un tipo 2 o 3 en más de una derivación precordial derecha en la situación basal y se produce una conversión al patrón diagnóstico de tipo 1 tras la administración de un bloqueador del

canal del calcio⁷⁵. El registro del ECG en las derivaciones V1 y V2 en espacios intercostales más altos (tercero y segundo) aumenta la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico en la detección del fenotipo de Brugada^{76,77}.

Por consiguiente, según los criterios de la Second Consensus Conference, el SB se diagnostica cuando se observa una elevación del segmento ST de tipo 1 en más de una derivación precordial derecha (V1-V3) en presencia o en ausencia de un bloqueador del canal del sodio y conjuntamente con uno de los siguientes eventos: fibrilación ventricular documentada, TV polimórfica (autolimitada), antecedentes familiares de MSC antes de los 45 años, presencia de ECG de tipo enseñada en familiares, inducibilidad de TV con estimulación eléctrica programada o síncope. En los pacientes que presentan el patrón de ECG de tipo enseñada característico sin otros criterios clínicos, debe considerarse que presentan un patrón de ECG de Brugada y no un SB. Muy recientemente, hemos demostrado que un ECG de tipo 1 en una sola derivación precordial es suficiente para el diagnóstico⁷⁸.

Los tres patrones que se han descrito pueden observarse de manera espontánea en registros de ECG seriados de un mismo paciente, al igual que una «seudonormalización» del ECG⁷⁹. En la práctica clínica, estas fluctuaciones del ECG pueden hacer muy difícil identificar a los individuos afectados por un SB y en riesgo de sufrir una MSC. Además de los bloqueadores de canales de sodio, se ha descrito que muchos agentes y trastornos hacen que se manifieste un fenotipo de ECG de SB tipo 1, entre ellos la temperatura corporal, los cambios del tono del sistema autónomo y los fármacos que afectan a la función de canales iónicos, como antagonistas del calcio, bloqueadores beta, antiarrítmicos y psicotropos y la toxicidad del alcohol o la cocaína⁷⁵. Recientemente, Amin et al han mostrado que el ejercicio, en especial durante la fase de recuperación, puede hacer que se manifieste un ECG de SB tipo 1 o aumente la elevación del punto J máximo precordial⁸⁰.

Instrumentos diagnósticos: exposición a fármacos antiarrítmicos de clase I

Dado que el ECG es dinámico y, por lo tanto, la marca distintiva del ECG que es característica puede quedar oculta, se ha propuesto que la exposición a bloqueadores del canal del sodio que aumentan la disfunción de dicho canal puede ser un instrumento útil para el diagnóstico del SB. En la actualidad, la ajmalina, administrada en una dosis intravenosa de 1 mg/kg en 5 min, constituye el agente de primera elección, dada sus elevadas sensibilidad y especificidad en la identificación de portadores

génicos (el 80 y el 94,5% respectivamente)⁸¹. Además, la semivida corta y la duración breve de sus efectos electrofisiológicos hacen que sea más seguro que otros fármacos antiarrítmicos.

Estratificación del riesgo

La presencia de una elevación espontánea del segmento ST precordial derecho (de tipo enseñada), los antecedentes de síntomas clínicos (síncope, muerte súbita abortada) y el sexo masculino son factores de riesgo de aparición de episodios clínicos malignos en los pacientes con SB^{49,82-84}.

Hay acuerdo general respecto a que los pacientes que han sobrevivido a parada cardíaca tienen un riesgo elevado de recurrencia de episodios arrítmicos con peligro para la vida y que, por lo tanto, requieren el empleo de un DAI^{34,37}. Los antecedentes de síncope pueden darse en hasta un 23% de los pacientes que sufren una parada cardíaca⁸⁴. El síncope de mecanismo neurógeno se ha asociado recientemente al SB, pero no se conocen todavía sus repercusiones en cuanto al pronóstico y la estratificación del riesgo⁸⁵. Se ha observado de manera uniforme una tendencia del sexo masculino a presentar más episodios de arritmia en todos los estudios, y en un reciente metaanálisis se ha definido incluso esta característica como un factor predictivo independiente de una peor evolución⁸⁶. Continúa habiendo controversia respecto a cuál es el mejor enfoque terapéutico en los pacientes asintomáticos y respecto a si el estudio electrofisiológico puede ser útil o no para predecir una evolución adversa^{84,87-88}.

Tratamiento

El único tratamiento que ha demostrado la prevención de la muerte súbita en pacientes con SB sintomáticos es el DAI^{50,89,90}. Puede usarse quinidina como opción de tratamiento farmacológico. Su empleo podría resultar especialmente útil en pacientes con un DAI y múltiples descargas⁴² y como opción terapéutica inicial en pacientes jóvenes con un riesgo elevado de arritmias malignas. Sin embargo, no disponemos todavía de datos científicos reales sobre su eficacia.

TAQUICARDIA VENTRICULAR DE TRACTO DE SALIDA VENTRICULAR DERECHO

Las TV-TSVD son la forma más frecuente de TV idiopáticas^{91,92}. En la mayor parte de los casos (70-80%)⁹³ la TV-TSVD se origina realmente en el TSVD. Son posibles también otros orígenes como el tabique, el tracto de salida ventricular izquierdo, la arteria pulmonar, el seno de Valsalva aórtico, el área próxima al haz de His y la superficie epicárdica

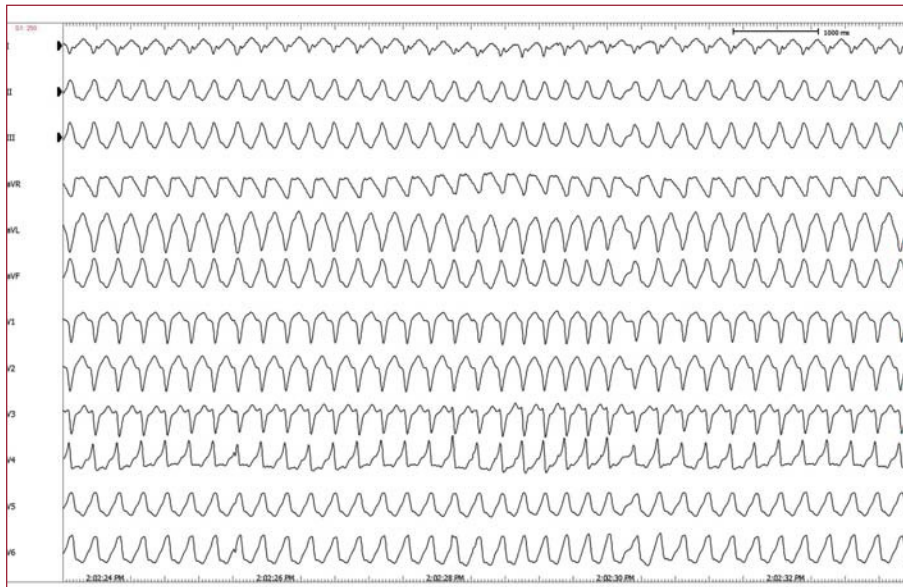


Fig. 7. Este electrocardiograma de 12 derivaciones corresponde a una mujer de 31 años que presentaba una taquicardia ventricular sostenida, originada en el tracto de salida ventricular derecho (complejos QRS de tipo bloqueo de rama izquierda del haz de His y eje inferior). Unas pocas aplicaciones de radiofrecuencia casi 1 cm por debajo de la válvula pulmonar en el lado de la pared libre hicieron que la taquicardia ventricular dejara de ser inducible.

de los ventrículos⁹⁴. La morfología característica de la TV-TSVD es la de una taquicardia de complejo QRS ancho con morfología de BRIHH y un eje inferior (fig. 7). La TV es monomórfica y generalmente no es de carácter familiar.

La forma de presentación clínica de la TV-TSVD es variable, y los síntomas suelen aparecer entre la tercera y la quinta décadas de la vida⁹⁵. La TV-TSVD se produce más frecuentemente en las mujeres⁹⁶. Se conocen dos formas fenotípicas de la TV-TSVD: la TV sostenida inducida por el esfuerzo o la tensión emocional y la TV monomórfica repetitiva no sostenida que aparece en reposo. Ambas formas se caracterizan por la sensibilidad a la adenosina. La TV no sostenida que se produce generalmente en forma de salvas repetitivas de TV monomórfica es frecuente y constituye un 60-92% de los casos en las series publicadas. La mayor parte de los pacientes presentan palpitaciones o presíncope y excepcionalmente pueden sufrir un síncope. La taquicardia se desencadena generalmente por el ejercicio o la tensión emocional. El ECG en reposo de estos pacientes no presenta anomalías identificables. La ecocardiografía y la angiografía coronaria son normales en la mayoría de los pacientes⁹⁷. La RM puede mostrar anomalías en hasta un 70% de los pacientes, incluido el adelgazamiento focal, la reducción del grosor de la pared y el movimiento anormal de ésta⁹⁸. Sin embargo, no se conoce el significado real de estas «anomalías».

La TV-TSVD muestra un curso benigno, lo cual indica que, en la mayoría de los casos, la arritmia no es una forma frustrada de una miocardiopatía oculta. Gaita et al describieron a 61 pacientes con EV de TSVD, con los que se contactó 15 años des-

pues de la visita inicial; ninguno de los pacientes había fallecido por MSC ni sufrió una DAVD en ese estudio⁹⁹.

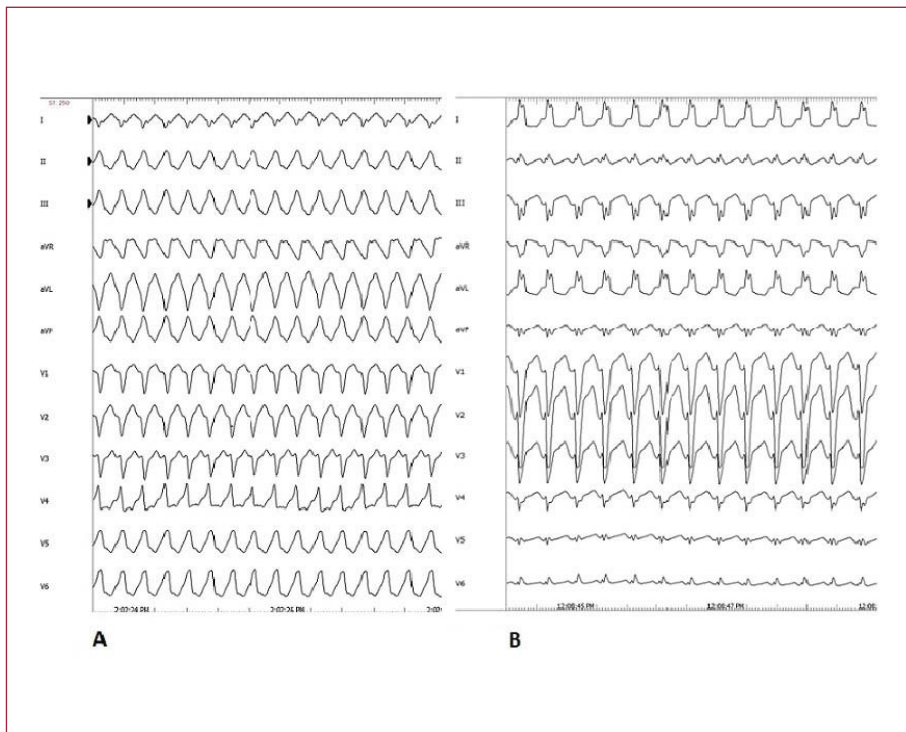
Sin embargo, algunos autores han indicado que las «arritmias malignas» como la fibrilación ventricular y/o las TV polimórficas se asocian a una TV idiopática o a EV originadas en el TSVD^{100,101}. Los pacientes que pueden tener un riesgo elevado de presentar esta variante «maligna» parecen ser los que tienen: *a*) antecedentes de síncope; *b*) una TV muy rápida (frecuencia cardíaca > 230 lpm); *c*) EV con un intervalo de acoplamiento corto, y *d*) una duración media prolongada del QRS de la EV iniciadora que tiene su origen en el TSVD¹⁰¹. Claramente hay que considerar una ablación por catéter en los pacientes con estas últimas características.

En el diagnóstico diferencial debe sospecharse claramente una posible DAVD e investigarse su presencia. La primera característica que puede diferenciar la TV-TSVD de la DAVD es que la TV-TSVD se manifiesta siempre con una morfología de BRIHH y eje inferior. La TV en la DAVD suele tener una morfología de BRIHH, pero el complejo QRS puede tener orientaciones diferentes en el eje frontal. El diagnóstico diferencial de la TV-TSVD debe descartar también la taquicardia asociada a fibras auriculofasciculares, la taquicardia de reentrada auriculoventricular a través de una vía accesorio del lado derecho y la TV aparecida tras la reparación de una tetralogía de Fallot (fig. 8).

Mecanismo de la TV-TSVD

La actividad desencadenada se considera el mecanismo subyacente en la TV-TSVD, debido a las

Fig. 8. A: taquicardia ventricular (TV) sostenida originada en el tracto de salida ventricular derecho (TSVD). B: TV sostenida debida a fibras auriculofasciculares. Aunque ambas TV se manifiestan por un complejo QRS amplio y un bloqueo de rama izquierda del haz de His, el eje del QRS en el plano frontal difiere, y ello refleja la presencia de dos mecanismos y orígenes diferentes. En A, la TV tiene un origen focal y la masa miocárdica ventricular se activa de arriba abajo. En B, la TV depende de un circuito de reentrada y la masa miocárdica ventricular se activa en la dirección contraria, de abajo arriba, lo cual hace que la dirección del eje del QRS en el plano frontal sea diferente. Las fibras auriculofasciculares son una forma de vía accesoria infrecuente pero muy bien definida. Estas vías accesorias tienen su origen en la aurícula derecha, en el anillo tricúspideo parietal, y terminan en la parte distal de la rama derecha del haz o cerca de ella. Muestran una conducción decremental lenta y exclusivamente anterógrada. Dado que estas vías se encuentran en el lado derecho, los complejos QRS preexcitados muestran una morfología similar a la del bloqueo de rama izquierda del haz de His.



posdespolarizaciones tardías que se producen a través de la acción del adenosinmonofosfato cíclico (AMPC)^{102,103}. En los pacientes que presentan una TV-TSVD hay una sobrecarga de calcio intracelular. La sobrecarga de calcio citosólico potencia la función del intercambiador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ que da lugar a un aumento de la corriente de entrada y un retraso en la posdespolarización. La adenosina es eficaz para interrumpir la TV-TSVD gracias a su capacidad de reducir el AMPC, que es crucial en la regulación del calcio intracelular. La taquicardia puede ser inducible por extraestímulos programados o por una salva de latidos de marcapasos en el ventrículo o la aurícula o mediante la infusión de isoproterenol durante un estudio electrofisiológico.

Tratamiento

La estrategia terapéutica para la TV-TSVD incluye el uso de fármacos antiarrítmicos y la ablación por catéter. Si los síntomas son muy leves o infrecuentes, no es necesario ningún tratamiento. La TV-TSVD puede abortarse de forma aguda con maniobras vagales, masaje del seno carotídeo, adenosina intravenosa (6-18 mg) o verapamilo intravenoso (5-10 mg). La eficacia de los fármacos antiarrítmicos (bloqueadores beta, antagonistas del calcio) en pacientes con TV-TSVD es de alrededor de un 25-50%. Teniendo en cuenta la tasa de éxitos a largo plazo (> 90%) y su baja incidencia de com-

plicaciones mayores (< 1%)^{93,97}, la ablación por catéter se está convirtiendo en el tratamiento de primera línea en pacientes con TV-TSVD.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS (TETRALOGÍA DE FALLOT)

Pueden observarse alteraciones del ritmo en la evolución natural de las cardiopatías congénitas (CPC), así como tras la cirugía a corazón abierto¹⁰⁴. Hay un número creciente de pacientes con CPC que llegan a una edad adulta, gracias al éxito de las intervenciones quirúrgicas correctoras¹⁰⁵. Alrededor de un 40-50% de los adultos con CPC sufren algún tipo de arritmia. La incidencia elevada de arritmias cardíacas en los adultos con CPC puede deberse a los cambios de presión/volumen anormales y con más frecuencia a circuitos de reentrada creados por parches del tabique y líneas de sutura^{105,106}. Las taquicardias supraventriculares, como el aleteo auricular y/o la fibrilación auricular, son frecuentes en las CPC (fig. 9).

La TV se observa en un número de pacientes menor, sobre todo en los que presentan una tetralogía de Fallot (TdF). Este trastorno incluye cuatro características: estenosis infundibular subpulmonar, comunicación interventricular, dextroposición de la aorta (aorta acabalgada) e hipertrofia ventricular derecha. La intervención quirúrgica incluye una ventriculotomía derecha y una reparación de la comunicación interventricular mediante parche. Estas

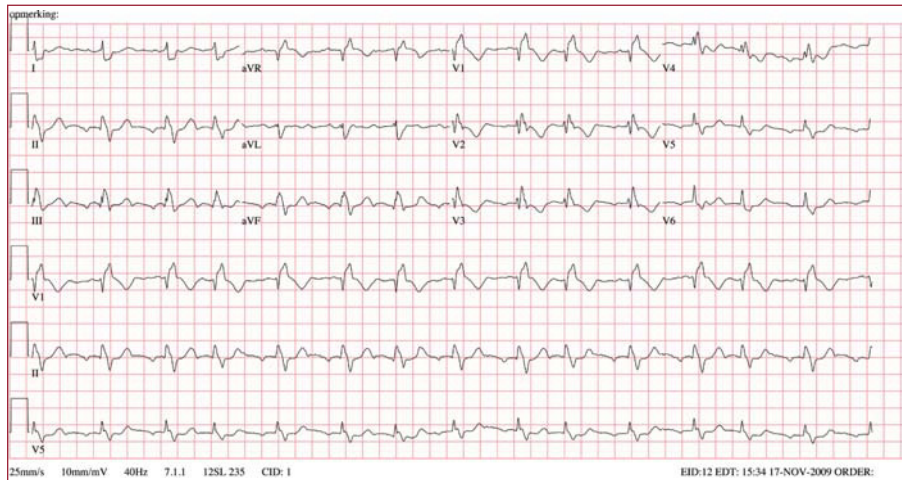


Fig. 9. El electrocardiograma de 12 derivaciones muestra un aleteo auricular en una mujer de 42 años a la que se había practicado una corrección de una tetralogía de Fallot 31 años antes. Esta mujer fue ingresada en nuestro centro a causa de palpitaciones. Se observó aleteo auricular derecho de sentido antihorario característico (dependiente del istmo cavotricuspidé) durante un estudio de electrofisiología, y se trató con ablación por radiofrecuencia. El electrocardiograma de 12 derivaciones tras la ablación continuaba mostrando un bloqueo de rama derecha del haz de His y una desviación del eje a la derecha que reflejaban la disfunción del corazón derecho.

lesiones hacen que haya un sustrato para la arritmia. La reparación de la comunicación inter-ventricular mediante un parche proporciona un obstáculo anatómico fijo alrededor del cual pueden producirse arritmias de reentrada.

Tras la reparación de una TdF, la TV sostenida tiene una prevalencia de un 4-7%¹⁰⁷ y suele consistir en una taquicardia de reentrada del TSVD con una morfología de BRIHH. Las AV no sostenidas se dan en hasta un 60% de los registros Holter.

En estos pacientes hay un riesgo persistente de MSC tardía, que tiene una incidencia estimada de un 0,5-8,3%^{108,109}. La mayor edad en el momento de la reparación inicial, la presencia de una insuficiencia pulmonar moderada o grave, los antecedentes de TV sostenida, la disfunción ventricular moderada o grave y la duración del QRS ≥ 180 ms son factores que predicen el riesgo de MSC¹⁰⁹. La TV no sostenida en pacientes con TdF carece de valor predictivo respecto a TV sostenida ulterior o la MSC¹⁰⁸. Los pacientes generalmente presentan como manifestación inicial palpitaciones y con menor frecuencia síncope o presíncope. Los fármacos antiarrítmicos como amiodarona y sotalol suelen utilizarse en estos pacientes como tratamiento de primera línea. En los pacientes con una TV sintomática refractaria a la medicación, puede utilizarse ablación con radiofrecuencia. Se utilizan mapas convencionales y electroanatómicos para identificar el circuito de reentrada. La elaboración de un mapa electroanatómico puede ser crucial para el éxito, sobre todo en las TV mal toleradas. Se ha demostrado que la existencia de un istmo entre un área de cicatriz/parche de la pared anterior del TSVD y el anillo tricuspídeo (fig. 10) es la principal causa de las TV (75%) en los pacientes sintomáticos a los que se practica ablación con radiofrecuencia tras la reparación de la TdF. A largo plazo puede alcanzarse una tasa de éxito de alrededor del

90% de los pacientes¹¹⁰. En los pacientes con una MSC abortada y TV en los que no puede aplicarse la ablación, está indicado un DAI.

VENTRÍCULO DERECHO, ANOMALÍAS DEL ECG Y MUERTE SÚBITA CARDIACA EN DEPORTISTAS

Se ha estimado que las AV en pacientes con enfermedades del VD, como el SB y la DAVD, suponen hasta un 10-30% de las MSC de adultos jóvenes de la población general. Este porcentaje es aún más alto en los deportistas jóvenes². España se ha visto afectada recientemente por la muerte súbita de un joven futbolista nacional afectado por una DAVD. Se ha descrito que en España cada año fallecen 20-35 deportistas jóvenes por muerte súbita. La MSC de un individuo joven y por lo demás aparentemente sano es siempre un suceso trágico que puede ser incluso más cruel cuando sucede a la vista de millones de personas. Se ha demostrado que el examen de detección sistemático previo a la participación en la actividad deportiva logra reducir la MSC en la población de deportistas¹¹¹. El ECG de doce derivaciones en individuos entrenados con frecuencia es anormal. Las anomalías frecuentes y relacionadas con el entrenamiento son la bradicardia sinusal, el bloqueo de primer grado y de Wenckebach, el BRDHH incompleto, la hipertrofia ventricular izquierda y el patrón de repolarización temprana. Estas anomalías fisiológicas reflejan un remodelado del corazón y el cambio del balance del sistema autónomo en los individuos con un entrenamiento intenso y regular. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de los casos¹¹² (8%), las alteraciones del ECG pueden ser intensas y difusas. Son necesarios una interpretación cuidadosa y un estudio diagnóstico (fig. 11) en estos casos específicos, con objeto de descartar una enfermedad que ponga en peligro la vida,

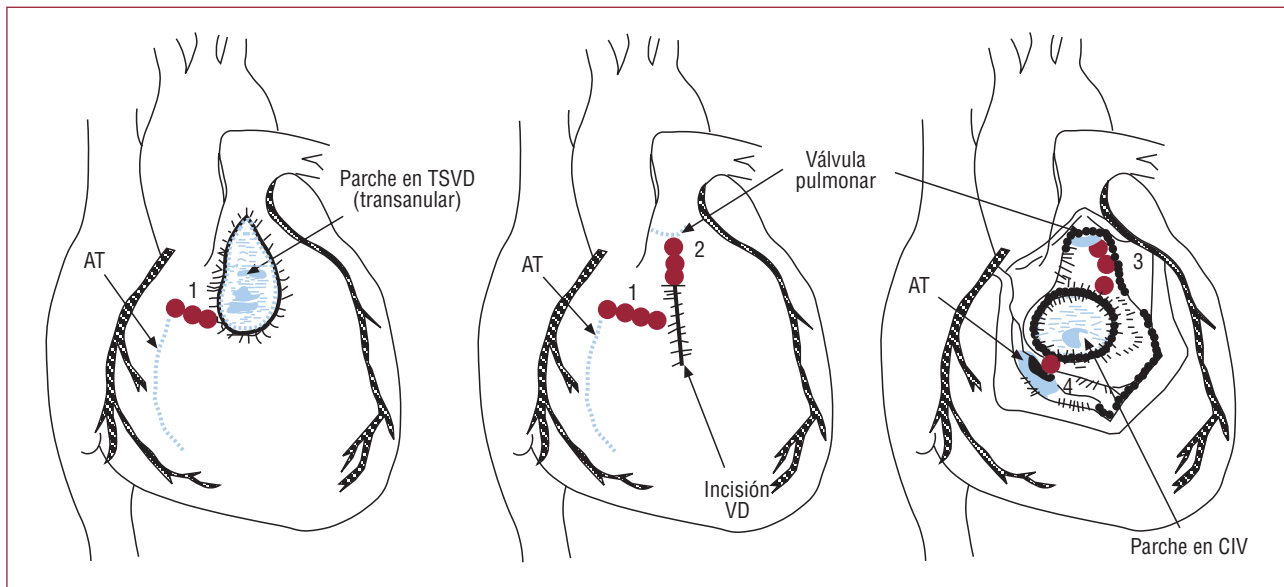
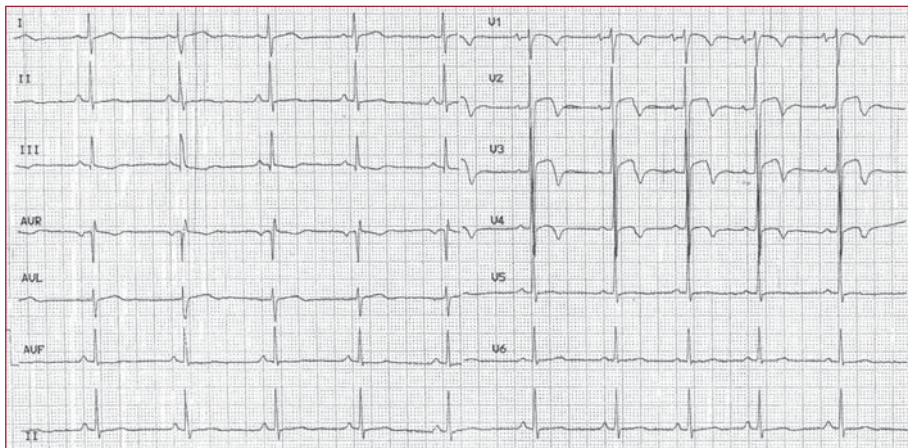


Fig. 10. Localización de los límites anatómicos (línea azul) de la taquicardia ventricular derecha tras la reparación de un defecto cardiaco y los consiguientes istmos anatómicos (líneas rojas, números 1 a 4). AT: anillo tricuspídeo; CIV: comunicación interventricular; TSVD: tracto de salida ventricular derecho; VD: ventrículo derecho. Modificado con permiso de Zeppenfeld et al¹⁰⁷.

Fig. 11. Electrocardiograma de un futbolista de competición de 17 años asintomático, en reposo y sin signos de hipertrofia ventricular izquierda u otras anomalías estructurales en la ecocardiografía, que muestra anomalías de la repolarización notables, incluida una elevación del segmento ST y una inversión de la onda T en las derivaciones precordiales V1-V4. Ante este patrón, es obligado descartar trastornos cardiacos con peligro para la vida, como la miocardiopatía hipertrófica, la displasia arritmogénica ventricular derecha, la miocardiopatía dilatada, la estenosis valvular aórtica y las canalopatías (síndrome de Brugada, síndrome de QT largo y corto).



sobre todo en presencia de síncope o antecedentes familiares de MSC. En las cardiopatías de causa genética (DAVD, SB, miocardiopatía hipertrófica, síndromes de QT largo-corto) existe un grado variable de influencia del ambiente, que puede agravar o incluso desenmascarar el fenotipo de la enfermedad. Así, en pacientes con DAVD, el ejercicio agrava las anomalías de los contactos intercelulares determinadas genéticamente^{113,114}. El ejercicio, sobre todo durante la fase de recuperación, puede hacer también que se manifieste un ECG de SB de tipo 1 y, por consiguiente, puede exponer al paciente a una situación que ponga en peligro su vida^{81,115-117}. En general, a los pacientes con DAVD y SB se les debe aconsejar que eviten el ejercicio extenuante y el entrenamiento enérgico, y se los debe excluir de la par-

ticipación en deportes de competición o profesionales.

La implantación de un DAI se debe valorar seriamente tras una estratificación cuidadosa del riesgo. Hay controversia respecto a si los deportistas a los que se ha colocado un DAI pueden o no continuar practicando los deportes de competición. Según la guía de Bethesda¹¹⁸ los pacientes portadores de un DAI pueden participar tan sólo en actividades de «clase IA», como los bolos o el golf. En cambio, otros datos más recientes indican que, aunque las descargas durante la práctica deportiva se describen con frecuencia, los acontecimientos adversos importantes son muy poco frecuentes¹¹⁹. Así pues, las recomendaciones médicas respecto a la práctica deportiva continúan siendo aún muy diversas. Hay

varias razones teóricas y prácticas para limitar la práctica deportiva a los individuos portadores de un DAI, pero de hecho no hay datos que demuestren que los deportes son peligrosos para todos los pacientes con DAI, y es probable que la decisión de cada deportista deba basarse en una elección informada.

BIBLIOGRAFÍA

- Frank R, Fontaine G. Electrocardiologie de cas de dysplasie ventriculaire droite arythmogene. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1978;71:963-72.
- Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med.* 1988;318:129-33.
- Gallo P, D'Amati G, Pelliccia F. Pathologic evidence of extensive left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Hum Pathol.* 1992;23:948-52.
- Thiene G, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. *Cardiovasc Pathol.* 2001;10:109-17.
- 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.
- Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Patsourakos P, Alexopoulos D, Gezerlis P, Simitsis S, et al. Cardiac abnormalities in familial palmoplantar keratosis. *Br Heart J.* 1986;56:321-6.
- Corrado D, Fontaine G, Marcus FI, McKenna WJ, Nava A, Thiene G, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for international registry. Study group on arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy of the working groups of myocardial and pericardial disease and arrhythmias of the European Society of Cardiology and the Scientific Council of Cardiomyopathies of the World Heart federation. *Circulation.* 2000;101:E101-6.
- Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Boffagna 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.
- 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.
- Van der Zwaag P, Jongbloed J, Van den Berg M, Van der Smagt J, Jongbloed R, Bikker H, et al. A genetic variants database for arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Human Mutation.* 2009;30:1-6.
- Boffagna G, Occhi G, Nava A, Vitiello L, Ditadi A, Basso C, et al. Regulatory mutations in transforming growth factor β 3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovasc Res.* 2005;65:366-73.
- Tiso N, Stephan DA, Nava A, Bagattin A, Devaney JM, Stanchi F, et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor genes in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet.* 2001;10:189-94.
- 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.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna W. Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1813-21.
- Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;14:45.
- Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1521-30.
- 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.
- Hamid MS, Norman M, Quraishi A, Firoozi S, Thaman R, Gimeno JR, et al. Prospective evaluation of relatives familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1445-540.
- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Proposed modification of the Task Force criteria. *Circulation.* 2010, Feb 19 [Epub ahead of print].
- Marcus FI, Zareba W, Calkins H, Towbin JA, Basso C, Bluemke DA, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia clinical presentation and diagnostic evaluation: results from the North American Multidisciplinary Study. *Heart Rhythm.* 2009;6:984-92.
- Daliento L, Rizzoli G, Thiene G, Nava A, Rinuncini M, Chioin R, et al. Diagnostic accuracy of right ventriculography in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1990;66:741-5.
- Van der Wall EE, Kayser HW, Bootsma MM, De Roos A, Schalij MJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: MRI findings. *Herz.* 2000;25:356-64.
- Pennell D, Casolo G. Right ventricular arrhythmia: emergence of magnetic resonance imaging as an investigative tool. *Eur Heart J.* 1997;18:1843-5.
- Naito H, Arisawa J, Harada K, Yamagami H, Kozuka T, Tamura S. Assessment of right ventricular regional contraction and comparison with the left ventricle in normal humans: a cine magnetic resonance study with presaturation myocardial tagging. *Br Heart J.* 1995;74:186-91.
- Prakasa KR, Dalal D, Wang J, Bomma C, Tandri H, Dong J, et al. Feasibility and variability of three dimensional echocardiography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2006;97:703-9.
- Tandri H, Bomma C, Calkins H, Bluemke DA. Magnetic resonance and computed tomography imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Magn Reson Imaging.* 2004;19:848-58.
- Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, Martinez C, Bomma C, Nasir K, et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:98-103.
- Hunold P, Wieneke H, Bruder O, Krueger U, Schlosser T, Erbel R, et al. Late enhancement: a new feature in MRI of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy? *J Cardiovasc Magn Reson.* 2005;7:649-55.
- Burke AP, Farb A, Tashko G, Virmani R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and fatty replacement of the right ventricular myocardium: are they different diseases? *Circulation.* 1998;97:1571-80.
- Corrado D, Basso C, Leoni L, Tokajuk B, Bauce B, Frigo G, et al. Three-dimensional electroanatomical voltage mapping increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation.* 2005;111:3042-50.

31. Corrado D, Basso C, Leoni L, Tokajuk B, Turrini P, Bauce B, et al. Three-dimensional electroanatomical voltage mapping and histologic evaluation of myocardial substrate in right ventricular outflow tract tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:731-9.
32. Wijnmaalen AP, Schaliij MJ, Bootsma M, Kies P, Putter H, Bax JJ, et al. Patients with scar related right ventricular tachycardia: determinans of long-term outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:1118-27.
33. Barahona-Dussault C, Benito B, Campuzano O, Iglesias A, Leung TL, Robb L, et al. Role of genetic testing in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy dysplasia: experience from a single center prospective cohort. *Clin Genet*. 2009 Oct 23. [Epub ahead of print].
34. 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.
35. Buja A, Estes NA, Wichter T, Corrado D, Marcus F, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: risk stratification and therapy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;50:282-93.
36. Hulot J, Jouven X, Empana J, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110:1879-84.
37. 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.
38. Roguin A, Bomma CS, Nasir K, Tandri H, Tichnell C, James C, et al. Implantable cardioverter-defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1843-52.
39. 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;43:843-52.
40. 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.
41. Marcus G, Glidden D, Polonsky B, Zareba W, Smith L, Cannom D, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:609-15.
42. Arruda M, Armaganijan TF, Di Biase L, Patel D, Natale A. Catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;25:129-33.
43. Wichter T, Hindricks G, Kottkamp H. Catheter ablation of ventricular tachycardia. En: Nava A, Rossi L, Thiene G, editores. *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia*. Amsterdam: Elsevier Science; 1997. p. 376-91.
44. Fontaine G, Tonet J, Gallais Y, Lascault G, Hidden-Lucet F, Aouate P, et al. Ventricular tachycardia catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a 16-year experience. *Curr Cardiol Rep*. 2000;2:498-506.
45. Dalal D, Jain R, Tandri H, Dong J, Eid SM, Prakasa K, et al. Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:432-40.
46. Wichter T, Breithardt G. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a role for genotyping in decision-making? *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:409-11.
47. Hodgkinson KA, Parfrey PS, Bassett AS, Kupprion C, Drenckhahn J, Norman MW, et al. The impact of implantable cardioverter defibrillator therapy on survival in autosomal dominant arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:400-8.
48. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:391-6.
49. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation*. 2002;105:73-8.
50. Brugada P, Brugada R, Antzelevitch C, Nademanee K, Towbin J, Brugada J. The Brugada syndrome. En: Gusaak I, Antzelevitch C, editores. *Cardiac repolarization. Bridging basic and clinical sciences*. Totowa: Human Press; 2003. p. 427-46.
51. Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;9:1130-59.
52. Nademanee K. Sudden unexplained death syndrome in southeast Asia. *Am J Cardiol*. 1997;79:10-1.
53. Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, Tokunaga S, Saito D, Imuro Y, et al. Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol*. 2001;31:771-4.
54. Donohue D, Tehrani F, Jamehdor R, Lam C, Movahed MR. The prevalence of Brugada ECG in adult patients in a large university hospital in the western United States. *Am Heart Hosp J*. 2008;6:48-50.
55. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998;392:293-6.
56. Tan HL, Bezzina CR, Smits JP, Verkerk AO, Wilde AA. Genetic control of sodium channel function. *Cardiovasc Res*. 2003;57:961-73.
57. Balser JR. The cardiac sodium channel: gating function and molecular pharmacology. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33:599-613.
58. Weiss R, Barmada MM, Nguyen T, Seibel JS, Cavlovich D, Kornblit CA, et al. Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome: a novel gene locus on chromosome 3. *Circulation*. 2002;105:707-13.
59. London B, Michale M, Mehdi H, Zhu X, Kerchner L, Sanyal S, et al. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1L) decreases cardiac Na-current and causes inherited arrhythmias. *Circulation*. 2007;116:2260-8.
60. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation*. 2007;115:442-9.
61. Delpón E, Cordeiro JM, Núñez L, Thomsen PEB, Guerschicoff A, Pollevick GD, et al. Functional effect of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:209-18.
62. Ruan Y, Liu N, Priori S. Sodium channel mutations and arrhythmias. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:337-48.
63. Naomasa M. Phenotypic overlap of cardiac sodium channelopathies. *Circ J*. 2009;73:810-7.
64. Benito B, Brugada R, Perich RM, Lizotte E, Cinca J, Montl L, et al. A mutation in the sodium channel is responsible for the association of long QT syndrome and familial atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008;5:1434-40.
65. Laitinen-Forsblom PJ, Makynen P, Makynen H, Yli-Mayry S, Virtanen V, Kontula K, et al. SCN5A mutation associated with cardiac conduction defect and atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:480-5.

66. Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, Fujimoto Y, Hisamatsu K, Fujio H, et al. Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1437-44.
67. Pappone C, Radinovic A, Manguso F, Vicedomini G, Sala S, Sacco FM, Ciconte G, et al. New-onset atrial fibrillation as first clinical manifestation of latent Brugada syndrome: prevalence and clinical significance. *Eur Heart J.* 2009 Aug 20 [Epub ahead of print].
68. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation.* 1999;100:1660-6.
69. Meregalli PG, Wilde AA, Tan HL. Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarisation disorder, repolarisation disorder or more? *Cardiovasc Res.* 2005;67:367-78.
70. Elizari MV, Levi R, Acunzo RS, Chiale PA, Civetta M, Ferreiro M, et al. Abnormal expression of cardiac neural crest cells in heart development: a different hypothesis for the etiopathogenesis of Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2007;4:359-65.
71. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:577-83.
72. Eckardt L. Gender differences in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:422-4.
73. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM, Zygmunt AC, Perez GJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation.* 2002;106:2004-11.
74. Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, et al. Sex hormone and gender difference —Role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:415-21.
75. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome. Report of the Second Consensus Conference. *Circulation.* 2005;111:659-70.
76. Shimizu W, Matsuo K, Takagi M, Tanabe Y, Aiba T, Taguchi A, et al. Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in the Brugada syndrome: clinical implication of 87-leads body surface potential mapping and its application to 12 leads electrocardiograms. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11:396-404.
77. Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, Eckardt L, Kuschyk J, Streitner F, et al. A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. *Eur Heart J.* 2006;27:2544-52.
78. Richter S, Sarkozy A, Paparella G, Henkens S, Boussy T, Chierchia GB, et al. Number of electrocardiogram leads displaying the diagnostic coved-type pattern in Brugada syndrome: a diagnostic consensus criterion to be revised. *Eur Heart J.* 2010 Mar 16 [Epub ahead of print].
79. Wilde AA. Spontaneous electrocardiographic fluctuations in Brugada syndrome: does it matter? *Eur Heart J.* 2006;27:2493-4.
80. Amin A, De Groot E, Ruijter J, Wilde A, Tan H. Exercise-induced ECG changes in Brugada syndrome. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2009;2:531-9.
81. Hong K, Brugada J, Oliva A, Berruezo-Sanchez A, Potenza D, Pollevick GD, et al. Value of electrocardiographic parameters and ajmaline. Test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A. *Circulation.* 2004;110:3023-7.
82. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, et al. Natural history of brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation.* 2002;105:1342-7.
83. Priori SG, Napolitano C. Management of patients with Brugada syndrome should be not based on programmed electrical stimulation. *Circulation.* 2005;112:279-92.
84. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation.* 2003;108:3092-6.
85. Paparella G, Sarkozy A, Brugada P. Brugada syndrome: the prognostic dilemma and value of syncope. *Minerva Med.* 2009;100:307-19.
86. Gehi A, Duong T, Metz L, Gomes J, Metha D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:577-83.
87. Brugada P, Brugada R, Brugada J. Should patients with asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation.* 2005;112:279-92.
88. Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, Chierchia G, Richter S, De Potter T, et al. Long-term follow up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 2007;28:334-44.
89. Sacher F, Probst V, Iesaka Y, Jacon P, Laborderie J, Mizon-Gerard F, et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome. *Circulation.* 2006;114:2317-22.
90. Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, Extramiana F, Jerry G, Milliez P, et al. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1853-60.
91. Joshi S, Wilber DJ. Ablation of idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: current perspectives. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16 Suppl 1:S52-8.
92. Miller JM, Pezeshkian NG, Yadav AV. Catheter mapping and ablation of right ventricular outflow tract ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:800-2.
93. Miles WM. Idiopathic ventricular outflow tract tachycardia: where does it originate. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12:536-7.
94. Stevenson WG, Soejima K. Catheter ablation for ventricular tachycardia. *Circulation.* 2007;115:2750-60.
95. Wilber DJ, Baerman J, Olshansky B, Kall J, Kopp D. Adenosine sensitive ventricular tachycardia: clinical characteristics and response to catheter ablation. *Circulation.* 1993;87:126-34.
96. Nakagawa M, Takahashi N, Nobe S, Ichinose M, Ooie T, Yufu F, et al. Gender differences in various types of idiopathic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13:633-8.
97. Coumel P, Leclercq JF, Slama R. Repetitive monomorphic idiopathic ventricular tachycardia. En: Zipes DP, Jalife J, editores. *Cardiac electrophysiology and arrhythmias.* Orlando: Grune-Stratton; 1985. p. 457-68.
98. O'Donnel D, Cox D, Bourke J, Mitchell L, Furniss S. Clinical and electrophysiological differences between patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia and right ventricular outflow tract tachycardia. *Eur Heart J.* 2003;24:801-10.
99. Gaita F, Giustetto C, Di Donna P, Richiardi E, Libero L, Brusin MC, et al. Long-term follow-up of right ventricular monomorphic extrasystoles. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:364-70.
100. Noda T, Shimizu W, Taguchi A, Aiba T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, et al. Malignant entity of idiopathic ventricular fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia initiated by premature extrasystoles originating from the right ventricular outflow tract. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1288-94.
101. Viskin S, Rosso R, Rogowski O, Belhassen B. The short coupled variant of right ventricular outflow tachycardia. A not so benign form of benign ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:912-6.

102. Shimizu W. Arrhythmias originating from the right ventricle outflow tract: how to distinguish "malignant" from "benign". *Heart Rhythm*. 2009;6:1507-11.
103. Lerman BB, Belardinelli L, West GA, Berne RM, DiMarco JP. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: evidence suggesting cyclic AMP-mediated triggered activity. *Circulation*. 1986;74:270-80.
104. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, et al. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med*. 1993;329:593-9.
105. Chinushi M, Aizawa Y, Kitazawa H, Kusano Y, Washizuka T, Shibata A. Successful radiofrequency catheter ablation for macroreentrant ventricular tachycardias in a patient with tetralogy of Fallot after corrective surgery. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995;18:1713-6.
106. Stevenson WG, Delacretaz E, Friedman PL, Ellison KE. Identification and ablation of macroreentrant ventricular tachycardia with the CARTO electroanatomical mapping system. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21:1448-56.
107. Harrison D, Harris L, Siu Set, MacLoughlin CJ, Connelly MS, Webb GD, et al. Sustained ventricular tachycardia in adult patients late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1368-73.
108. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet*. 2000;356:975-81.
109. Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, Bohmer C, Klinner W, Reichart B. Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36 years follow up of 490 of the first year after surgical repair. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1374-83.
110. Zeppenfeld K, Schalij M, Bartelings M, Tedrow U, Koplan B, Soejima K, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia after repair of congenital heart disease: electroanatomic identification of the critical right ventricular isthmus. *Circulation*. 2007;116:2241-25.
111. Corrado D, Thiene G. Routine screening of all athletes prior to participation in competitive sports should be mandatory to prevent sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2007;4:520-4.
112. Pelliccia A, Di Paolo F, Quattrini F, Basso C, Culasso F, Popoli G, et al. Outcomes in athletes with marked ECG repolarization abnormalities. *N Engl J Med*. 2008;358:152-61.
113. Corrado D, Basso C, Thiene G. Pathological findings in victims of sport-related sudden cardiac death. *Sports Exerc Injury*. 1996;2:78-86.
114. Albert CM, Mittleman MA, Chae CU, Lee IM, Henkens CH, Manson JE. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med*. 2000;343:1355-61.
115. Esperer HD, Hoos O, Hottenrott K. Syncope due to Brugada syndrome in a young athlete. *Br J Sports Med*. 2007;41:180-1.
116. Grimster A, Segal OR, Behr ER. Type 1 Brugada electrocardiogram pattern during the recovery phase of exercise testing. *Europace*. 2008;10:897-8.
117. García-Borbolla M, García-Borbolla R, Valenzuela LF, Trujillo F. Taquicardia ventricular inducida por prueba de esfuerzo en paciente con síndrome de Brugada. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:993-4.
118. Maron BJ, Zipes DP. 36th Bethesda Conference: Eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1313-75.
119. Lampert R, Cannon D, Olshansky B. Safety of sports participation in patients with implantable cardioverter defibrillators: a survey of heart rhythm society members. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:11-5.