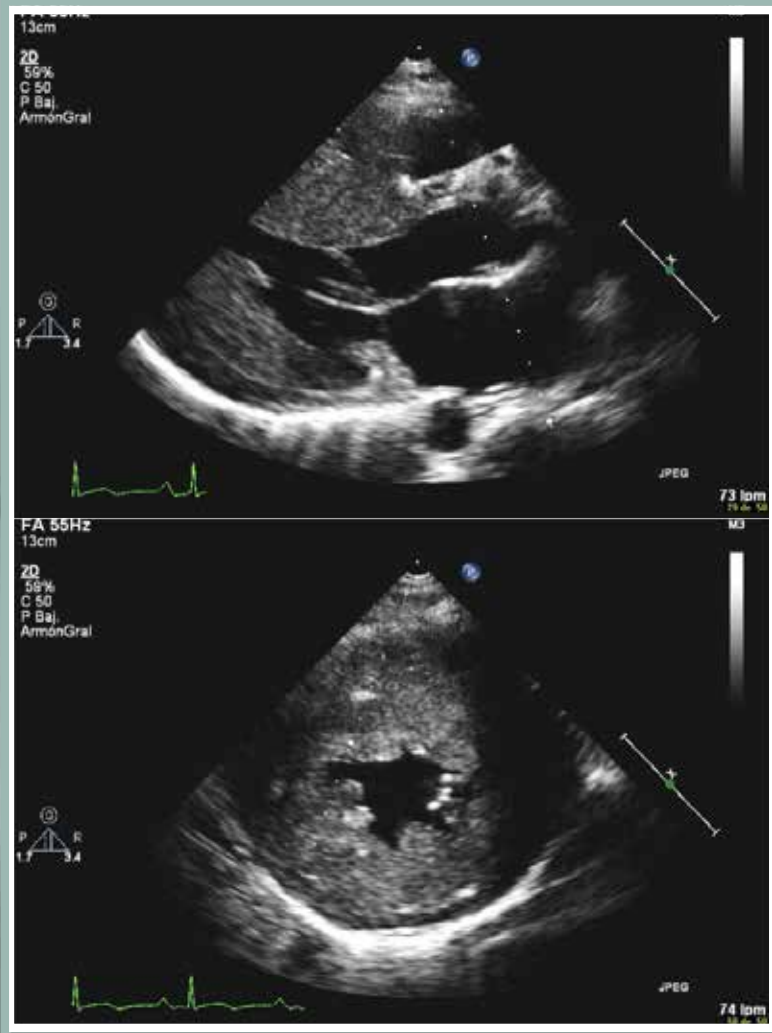


25

Cuadernos de Estimulación Cardíaca



Arritmias en las Miocardiopatías

Volumen 9
Número 25
Abril 2016

www.estimulacioncardiaca.es



Publicación avalada por la Sección
de Estimulación Cardíaca de la SEC

Comité Editorial

25



Cuadernos de Estimulación Cardíaca

Edita

Medtronic Ibérica S.A

Editor Jefe

Jesús Rodríguez García

Editores Asociados

Ignacio Fernández Lozano

Antonio Hernández Madrid

Coordinador

Félix Ballesteros Fominaya

Consejo Editorial

Rafael Agües Domenech

Antonio Asso Abadía

Javier Balaguer Recena

Juan Leal del Ojo

Mehrdad Moradi Kolbolandi

Jorge Silvestre García

Cuadernos de Estimulación Cardíaca

Es una publicación de Medtronic Ibérica dirigida a profesionales de la medicina. Su propósito es divulgar entre la comunidad médica aspectos relevantes y soluciones terapéuticas de vanguardia en el campo de la estimulación cardíaca, la electrofisiología y las arritmias. Queda prohibida la reproducción total o parcial de los artículos y /o opiniones reflejadas en el presente documento sin la expresa autorización de los autores así como del comité editorial de la publicación. Tanto el editor como el consejo y comité editorial no se hacen responsables de la veracidad de las opiniones ni de los resultados publicados en la revista.

Comité Editorial

Javier Alzueta Rodríguez

Hospital Clínico Universitario
Málaga

Pablo Ancillo García

Hospital General de Segovia
Segovia

Rafael Barba Pichardo

Hospital Juan Ramón Jiménez
Huelva

Juan Luis Bardají Mayor

Hospital Virgen de la Luz
Cuenca

José Benegas Gamero

Hospital Juan Ramón Jiménez
Huelva

Raúl Coma Samartín

Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid

Ramón García Calabozo

Centro Hospitalario de León
León

Francisco García-Cosío Mir

Hospital Universitario de Getafe
Madrid

Manuel Gómez Recio

Hospital de Torrecardenas
Almería

Federico Gutiérrez Larraya

Hospital Universitario la Paz
Madrid

M^o Luisa Fidalgo de Andrés

Centro Hospitalario de León
León

Jesús de Juan Montiel

Hospital Universitario Miguel Servet
Zaragoza

Roberto Martín Asenjo

Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid

José Martínez Ferrer

Hospitalario de Txagorritxu
Vitoria

José Luis Merino Llorens

Hospital Universitario la Paz
Madrid

Concepción Moro Serrano

Hospital Universitario Ramón y Cajal
Madrid

José Luis Mont Girbau

Hospital U. Clínico y Provincial
Barcelona

José Olagüe de Ros

Hospital Universitario La Fé
Valencia

Julian Pérez de Villacastín

Hospital Clínico Universitario
Madrid

Agustín Pastor Fuentes

Hospital Universitario de Getafe
Madrid

Luisa Pérez Alvares

CHUAC
La Coruña

Aurelio Quesada Dorador

Hospital General Universitario
Valencia

J.E. Rodríguez Hernández

Clínica la Zarzuela
Madrid

Jerónimo Rubio Sanz

Hospital Clínico Universitario
Valladolid

Juan J. Ruflanchas Sánchez

Clínica Quirón
Madrid

María José Sancho-Tello

Hospital La Fé
Valencia

25 ◀ Cuadernos de Estimulación Cardíaca

Sumario

Inmemoriam	
Javier Colas	1
Editorial. Miocardiopatías: definición y clasificaciones	
Ignacio Fernández Lozano, Jesús Rodríguez García	3
Arritmias en la miocardiopatía hipertrófica	
Joaquín Osca, Ana Andrés, Pau Alonso, Óscar Cano, Ana Osa, Begoña Igual, María José Sancho-Tello, Josep Olagüe y Luis Martínez-Dolz	9
Arritmias en la miocardiopatía dilatada	
Antonio Asso, Teresa Olóriz, Naiara Calvo, Maruan Chabbar, Isabel Calvo	19
Arritmias en la miocardiopatía restrictiva	
Tomás Ripoll Vera	33
Arritmias en la Displasia Arritmogénica del Ventrículo Derecho	
Juan Benezet Mazuecos, José Manuel Rubio Campa	39
Arritmias en la miocarditis aguda y crónica	
José L. Moríñigo; J. Hernández; L. Bravo; J. Jiménez-Candil	49
Arritmias en las canalopatías	
Elena Arbelo, Josep Brugada	59
Arritmias en el corazón trasplantado	
Juna Francisco Delgado	81
Arritmias en las miocardiopatías por tóxicos	
F. Javier García Fernández; Ricardo Salgado Aranda; Javier Martín González; Pablo Ruiz Pérez	91
Guías Europeas de 2105 sobre el tratamiento de las arritmias ventriculares y la prevención de muerte súbita. ¿Qué hay de nuevo en relación con las miocardiopatías?	
Roberto Matía, Antonio Hernández-Madrid, Eduardo Franco, Daniel Rodríguez, José Luis Zamorano y Javier Moreno	101
Normas de Publicación	
Consejo Editorial	107

ISSN: 2444-7129

Depósito legal: M-6605-2008

Impreso en España por Gráficas San Enrique, Madrid

**YOUR
PATIENT.
YOUR
CHOICE.**

**INNOVACIÓN
PARA ABLACIÓN
DE VVPP
SIMPLE, SEGURA
Y EFECTIVA.**



Medtronic
Further, Together

Inmemoriam

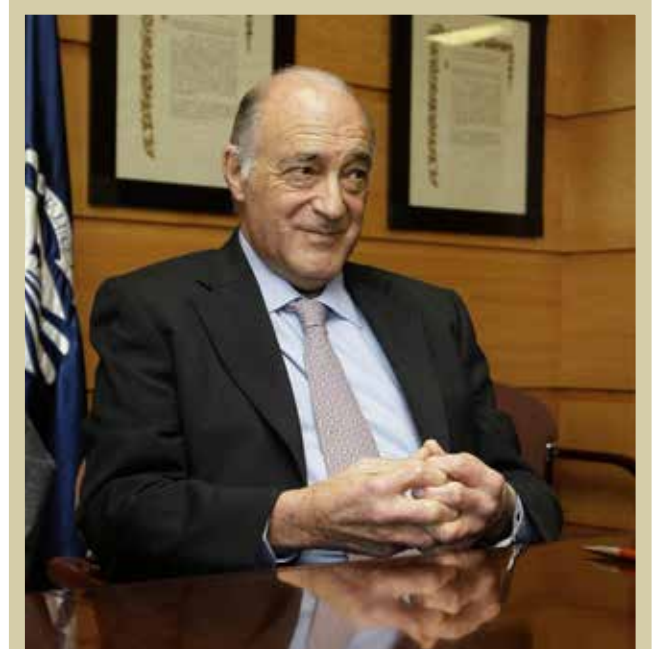
Alfonso Castro Beiras

Javier Colás Fustero

Hubiera preferido dejar mis sentimientos en la intimidad de lo personal, pero la insistencia del editor de la revista me ha animado a tratar de expresar en unas líneas el importante vacío que la desaparición de Alfonso ha generado en muchos de nosotros.

Permitidme dejar a un lado la huella que su amistad me ha dejado, porque sé que repetiría lo que muchos de vosotros ya habéis expresado y seguro que me quedaría corto enumerando sus cualidades y mi admiración, que resumiré en ese espíritu de lucha ante la dificultad que empequeñecía las barreras imposibles hasta reducirlas a meros desafíos.

De todas sus enseñanzas me quedo con su capacidad de entender, sintetizar y explicar bien el enorme torrente de cambios que la innovación iba



Alfonso Castro Beiras

a traer a la Sanidad y de cómo, sólo actuando en una colaboración coral multidisciplinar, seríamos capaces de generar la transformación, que él llamaba metamorfosis, que permitiría sobrevivir a un Sistema Sanitario Público amenazado tanto por los interesados en su deterioro como por los que pretendían defenderlo. Alfonso, como los grandes sabios de la historia, sufrió como ninguno la incompreensión de aquellos inmovilistas presos del miedo a lo desconocido, pero al mismo tiempo disfrutó como nadie de la exploración de lo nuevo, de la difusión de ese mensaje revolucionario de un cambio tantas veces diagnosticado y nunca acometido, que colocase a nuestra sanidad en el siglo XXI.

Sé que su inesperada desaparición ha dejado un doloroso vacío en todos los que disfrutamos de su amistad, pero lo más importante es que estoy convencido de que nuestros hijos tendrán sin duda una Sanidad Pública mejor gracias a la pasión con la que defendió su transformación.

Gracias, Alfonso.

Javier Colás

Presidente de Medtronic España y Portugal



Libro editado por Alfonso Castro Beiras en el año 1990



Reveal LINQ™

SISTEMA DE MONITORIZACIÓN DE ARRITMIAS CARDIACAS

MONITORIZACIÓN CARDIACA EFICAZ



AHORA UN 87% MÁS PEQUEÑO*

* En comparación con el MCS Reveal® XT

Editorial

Miocardopatías: definición y clasificaciones

Ignacio Fernández Lozano¹, Jesús Rodríguez García²

¹Coordinador del monográfico y Editor Asociado

²Editor Jefe

Las miocardopatías constituyen un grupo numeroso de enfermedades que afectan al músculo cardiaco, de etiología diversa que, frecuentemente, es genética.

Este grupo de enfermedades ha sido definido y clasificado a lo largo del tiempo de diferentes formas. Inicialmente en 1956, Blankerhorn y Gall¹ denominaron como miocarditis a las enfermedades inflamatorias del músculo cardiaco y como miocardosis al resto de las enfermedades del miocardio. Un año mas tarde, Brigden² fue el primero en utilizar el termino miocardopatías.

Posteriormente, en 1972 Goodwin y Oakley³ definieron las miocardopatías como enfermedades que afectaban al miocardio, de causa desconocida y las dividieron en tres grupos (clasificación clásica) : Dilatada, Hipertrofica y Restrictiva .

En 1980 la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴ definió las miocardopatías como “enfermedades de diferentes etiologías desconocidas en las que predomina la cardiomegalia y la insuficiencia cardiaca” y este mismo organismo en 1980, estableció que eran un “grupo de enfermedades caracterizadas por la afectación directa del músculo cardiaco de causa desconocida”, para diferenciarlas de la disfunción cardiaca debida a otras patologías cardiovasculares conocidas, como la hipertensión arterial, cardiopatía isquémica o valvulopatías.

A pesar de ello, el termino miocardopatías se siguió aplicando en la práctica diaria a la disfunción cardiaca consecuencia de enfermedades de causa conocida (por ej: miocardopatía isquémica, miocardopatía hipertensiva), lo que fue corroborado años mas tarde, en 1996, cuando se publicó un Task Force de la World Health Organization / International Society and Federation of Cardiology⁵ elaborado en 1995 sobre la definición y clasificación de las miocardopatías que ampliaba el concepto y la clasificación de estas entidades al incluir todas las enfermedades que afectan al músculo cardiaco.

De este modo, se consideraban como miocardopatías, las enfermedades del miocardio que cursaban con disfunción cardiaca y se clasificaban

de acuerdo con criterios ligados a su fenotipo, en varios grupos, pese a que cada uno de ellos fuera consecuencia de causas diversas, que a su vez se clasificaron en genéticas, inflamatorias, metabólicas, tóxicas, etc (Tabla I).

En esta nueva clasificación se recogía una nueva forma de miocardopatía, con entidad propia, caracterizada por fibrosis e infiltración grasa del miocardio del ventrículo derecho que provocaba muerte súbita en jóvenes y atletas, la miocardopatía arritmogénica de ventrículo derecho así como un nuevo grupo, que denominaron miocardopatías no clasificadas, donde se incluían la fibroelastosis, el miocardio no compactado, la miocardopatía ligeramente dilatada y la miocardopatía mitocondrial.

Dentro de un grupo denominado miocardopatías específicas se incluían situaciones con disfunción cardiaca, en las que la severidad de la disfunción miocárdica excedía en gran parte al problema base, que se ordenaron en isquémica, valvular, hipertensiva, inflamatorias, infecciosas, etc.

Con la identificación de nuevas patologías, los avances en el diagnóstico y una mayor precisión en el conocimiento de las causas básicas y expresión fenotípica de las miocardopatías, basándose en un enfoque por genotipificación, la American Heart Association (AHA)⁶ publicó en el año 2006, un documento de consenso con una nueva clasificación que definía las miocardopatías como “un grupo heterogéneo de enfermedades del miocardio asociadas a disfunción mecánica y/o eléctrica que generalmente (pero no de forma invariable) presentan hipertrofia ventricular inadecuada o dilatación y que son debidas a una variedad de causas que frecuentemente son genéticas y que pueden estar confinadas al corazón o ser parte de un desorden sistémico generalizado y que conducen a menudo a la muerte cardiovascular o a la insuficiencia cardiaca progresiva”

En esta nueva definición y clasificación, la AHA recogía los avances más recientes del mundo de la cardiología molecular y genética, así como la aparición de las enfermedades de los canales iónicos o canalopatías (Síndrome de Brugada, QT largo, QT corto, etc.) que son enfermedades eléctricas primarias sin evidencia de alteraciones macros-

Tabla I. Clasificación miocardiopatías OMS 1995**Miocardiopatía dilatada****Miocardiopatía hipertrófica.****Miocardiopatía restrictiva.****Miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho.****Miocardiopatías no clasificadas:**

- Fibroelastosis.
- Miocardio no compactado.
- Disfunción sistólica con mínima dilatación.
- Miocardiopatía mitocondrial

Miocardiopatías específicas:

- Miocardiopatía isquémica.
- Miocardiopatía valvular.
- Miocardiopatía hipertensiva.
- Miocardiopatía inflamatoria (miocarditis y disfunción cardíaca):
 - Idiopática.
 - Autoinmune.
 - Infecciosa: Enf de Chagas, virus VIH, enterovirus, adenovirus, citomegalovirus
- Miocardiopatía metabólica:
 - Endocrinas: Tirotoxicosis, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, feocromocitoma, acromegalia, diabetes mellitus.
 - Enfermedades por depósito e infiltrativas: Hemocromatosis, glucogenosis, Síndrome de Hurler, Enf de Niemann-Pick, Enf de Fabry, Enf de Hans-Schuller-Christian, Enf de Morquio.
 - Enfermedades por déficit: Potasio, Magnesio, Selenio, Kwashiorkor, Beri-beri.
 - Amiloidosis primaria y secundaria. Fiebre mediterránea familiar.
- Miocardiopatía por enfermedades sistémicas:
 - Enfermedades del tejido conectivo: Lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, artritis reumatoide, esclerodermia, dermatomiositis.
 - Infiltrativas y granulomatosas: Sarcoidosis, leucemia.
- Miocardiopatías por distrofia muscular:
 - Duchenne y distrofia miotónica.
- Miocardiopatía por alteraciones neuromusculares:
 - Ataxia de Friedreich y Síndrome de Noonan.
- Miocardiopatía por reacciones tóxicas y sensitivas:
 - Alcohol, catecolaminas, antraciclinas y radiaciones.
- Miocardiopatía periparto.

cópicas o histopatológicas observables, pero que presentan alteraciones estructurales que residen a nivel molecular en la membrana celular.

Esta clasificación de la AHA, clasifica las miocardiopatías en dos grandes grupos (Tabla II):

1.- Miocardiopatías primarias: aquellas confinadas exclusiva o predominantemente al músculo cardíaco. Se dividen en genéticas, mixtas (genéticas y adquiridas) y adquiridas.

2.- Miocardiopatías secundarias: aquellas en las que la afectación del músculo cardíaco forma parte de un desorden sistémico y multiorgánico. Es-

tas eran llamadas en las clasificaciones anteriores miocardiopatías específicas.

Esta clasificación excluyó de las miocardiopatías a la isquémico-necrótica, la secundaria a cardiopatía congénita, hipertensión arterial o valvulopatía severa.

En el año 2008, el Grupo de Trabajo de Enfermedades Pericárdicas y Miocárdicas de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)⁷ presentó un nuevo esquema de clasificación de las miocardiopatías, en la que estas entidades se agrupaban según la morfología y función ventricular (criterio fenotípico), que se consideraba más útil en la práctica

Tabla II . Clasificación de las miocardopatías AHA 2006

Miocardopatías primarias

Genéticas	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertrófica. • Arritmogénica de ventrículo derecho. • Miocardio no compactado. • Depósito de glucógeno: <ul style="list-style-type: none"> - PRKAG2, - Danon. - (Enf. de Lenegre) • Defectos de conducción • Mitocondriales. • Canalopatías : <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Brugada. - Síndrome de QT corto/largo - Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica (TVPC). - Fibrilación ventricular idiopática
Mixtas	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatada. • Restrictiva (no hipertrófica ni dilatada).
Adquiridas	<ul style="list-style-type: none"> • Miocarditis (inflamatorias): <ul style="list-style-type: none"> - Toxinas o drogas, infecciones. - Hipersensibilidad, - de células gigantes. • Estrés • Periparto • Taquicardia ventricular o supraventricular • Alcohol • Niños de madres insulino dependientes

Miocardopatías secundarias

Infiltrativas	Amiloidosis (primaria, secundaria, senil, familiar autosómica dominante), enfermedad de Gaucher, enfermedad de Hurler, enfermedad de Hunter
Depósito	Hemocromatosis, enfermedad por depósito de glucógeno (enfermedad de Pompe), enfermedad de Fabry, enfermedad de Niemann-Pick
Tóxicas:	Drogas, metales pesados, agentes químicos
Endomiocárdicas	Fibrosis endomiocárdica, síndrome hipereosinofílico (Löeffler)
Granulomatosas o inflamatorias	Sarcoidosis
Endocrinas:	Diabetes mellitus, hipertiroidismo, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, feocromocitoma, acromegalia
Cardiofacial	Síndrome de Noonan, Lentiginosis
Neuromuscular/ neurológica:	Ataxia de Friedreich, distrofia muscular de Duchenne-Becker, distrofia muscular de Emery-Dreifuss, distrofia miotónica, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa.
Déficit nutricional	Beri-beri, carnitina, selenio, pelagra, kwashiorkor.
Autoinmunes/ colagenosis	Lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, artritis reumatoide, esclerodermia, poliarteritis nodosa.
Trastornos electrolíticos	hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnasemia, hipokaliemia.
Terapia para el cáncer	Antraciclinas, ciclofosfamida, radiación.

Tabla III. Clasificación miocardiopatías Sociedad Europea de Cardiología 2008

Causas		
	Familiares	No familiares
MCH	<ul style="list-style-type: none"> • Familiar gen desconocida • Por mutaciones en genes sarcoméricos • Enf de deposito de glicógeno (PRKAG2, Danon, Pompe) • Enf. lisosomales (Fabry, Hurler) • Enf metabolismo ácidos grasos • Déficit de carnitina • Déficit de fosforilasa B kinasa • Enf mitocondriales • Síndromes (Noonan, Leopard, Friedrich, Swyer) • Otras: Amiloidosis familiar 	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad • Hijos de madres diabéticas • Amiloidosis (AL, senil) • Corazón de atleta
MCD	<ul style="list-style-type: none"> • Familiar gen desconocida • Por mutaciones en genes sarcoméricos • Mutaciones en proteínas de la banda Z • Mutaciones proteínas citoesqueleto • Mutaciones en membrana celular • Mutaciones en proteínas desmosómicas • Enfermedades mitocondriales 	<ul style="list-style-type: none"> • Miocarditis (infecciosa, tóxica, autoinmune) • Enf de Kawasaki • Drogas • Periparto • Endocrina • Nutricional • Taquicardiomiocardiopatía • Alcohol
DAVD	<ul style="list-style-type: none"> • Familiar gen desconocida • Mutaciones en proteínas desmosómicas • Mutaciones en el receptor de la ryanodina • Mutaciones en TGFβ3 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación
MCR	<ul style="list-style-type: none"> • Familiar gen desconocida • Por mutaciones en genes sarcoméricos • Amiloidosis familiar (transferrina, apolipoproteína) • Mutaciones en desmina • Hemocromatosis • Enf. de Fabry • Enf de deposito de glicógeno • Pseudoxantoma elástico 	<ul style="list-style-type: none"> • Amiloidosis (Al/senil/AA) • Esclerodermia • Fibrosis endomiocárdica • Post radiación • Drogas • Tumores carcinoides
No Clasificadas	<ul style="list-style-type: none"> • Miocardiopatía no compactada • Síndrome de Barth • ZASP • Laminopatía A/C • α distroverina 	<ul style="list-style-type: none"> • Discinesia apical transitoria • (Tako Tsubo)

Abreviaturas Enf : Enfermedad; AA: Amiloidosis adquirida; AL: Amiloidosis primaria; TGF: Factor transformador del crecimiento; ZASP: Proteína asociada al disco Z.

clínica diaria, tanto para el diagnóstico como para la gestión de los pacientes y las familias con enfermedad del músculo cardíaco.

Se definió la miocardiopatía como una "afectación miocárdica en la que el músculo cardíaco es estructuralmente y funcionalmente anormal, en

ausencia de coronariopatía, hipertensión, valvulopatías o cardiopatías congénitas, suficientes para causar dicha afectación miocárdica”, agrupándolas en función del fenotipo y características morfológicas y posteriormente en formas familiar y no familiar. Tabla III.

La forma familiar se refiere a la presentación en más de un miembro de la familia, de la misma alteración o de un fenotipo causado por la misma mutación genética y no a una enfermedad cardiaca o sistémica adquirida en la que el fenotipo clínico esté influenciado por un polimorfismo genético. Cuando la mutación es esporádica o “de novo” estos casos son asignadas igualmente a la categoría familiar, ya que dichas alteraciones pueden ser transmitidas a posteriores generaciones.

La forma no familiar es definida como la presencia de miocardiopatía en el paciente índice con ausencia de enfermedad en otros miembros de la familia.

Se subdividen en idiopáticas y miocardiopatías adquiridas siendo estas últimas aquellas en que la disfunción ventricular es una complicación de la alteración más que una característica intrínseca de la enfermedad.

La clasificación de la ESC 2008, excluye las canalopatías, que la clasificación de la AHA había incluido al considerar que las alteraciones genéticas eran responsables de alteraciones de las estructuras proteínicas, que provocaban la alteración en la arquitectura e intercambio de los canales iónicos.

La ESC justifica esta discordancia en que las mutaciones genéticas de las proteínas de los canales iónicos, pueden encontrarse en pacientes con otras enfermedades cardíacas y en algunos estudios que sugieren que los genes que codifican los canales iónicos pueden estar implicados en subgrupos de pacientes con miocardiopatía dilatada, alteraciones en la conducción y arritmias.

Lo más importante de la clasificación de la ESC para el clínico es su orientación que persigue resaltar el concepto de las miocardiopatías como enfermedades genéticas causantes de disfunción del músculo cardíaco y proporcionar un marco lógico en el que basar futuras investigaciones.

Argumentando que las clasificaciones previas (AHA 2006 y ESC 2008) presentaban limitaciones para aplicarse a un campo en constante progreso, derivado del desarrollo de las técnicas diagnósticas (resonancia nuclear magnética) y del diagnóstico genético. Arbustini y cols en un artículo publicado en el año 2014, avalado por la Federación Mundial del Corazón^{8,9} proponen una nueva

clasificación de las miocardiopatías basada en el conocimiento actual de la correlación fenotipo-genotipo que denominan MOGE (S) y que guarda un paralelismo con la clasificación TNM utilizada en Oncología.

Según estos autores, el desarrollo creciente de las técnicas de diagnóstico genético hacen que aunque el diagnóstico según el fenotipo sea útil no es suficiente para estratificar el pronóstico en aquellas miocardiopatías causadas por mutaciones en genes diferentes, por ejemplo, las mutaciones en algunos genes que causan miocardiopatía dilatada se asocian a un mal pronóstico y en estos casos el implante de un DAI debe realizarse precozmente aunque la disfunción sistólica sea leve.

Esta nueva clasificación, también incluye a los portadores asintomáticos e incluso en el futuro se considera posible una extensión de la nomenclatura MOGE (S) para incorporar las canalopatías.

En esta clasificación, la primera posición que corresponde a la letra "M" hace referencia al fenotipo morfofuncional y en este espacio se inscribe esta característica como MD = dilatada, MH = hipertrófica, MA = arritmogénica del ventrículo derecho, MR = restrictiva y MLVNC = miocardiopatía no compactada. También es posible inscribir fenotipos mixtos como son MH+D.

Otras características clínicas de interés como el bloqueo AV, la presencia de ondas epsilon, portadores asintomáticos no afectados (M0) y formas tempranas (ME [H]) también pueden inscribirse en esta posición.

La posición "O" hace referencia a presencia de afectación sistémica o de órganos. Se inscribe OH cuando se trata del corazón, OM para la participación de los músculos esqueléticos, OK para el riñón, OL para el hígado, OMR para el retraso mental, OE para el sistema ocular, etc.

La tercera posición o letra "G" describe el patrón genético o de herencia. GAD para autosómica dominante, GAR para recesiva, GDN para los casos de novo, Gs para los casos esporádicos, GU desconocida y Go cuando la familia no se ha investigado.

La cuarta posición se refiere a la etiología y ofrece dos opciones EG= genética, EGO= no genética, EGN= no investigado. En las miocardiopatías genéticas puede añadirse el gen y la mutación. Por ejemplo la reseña M_{H+D} (WPW) O_{H+M+N+E+A} G_M E_{G-MTDNA (A3243G)} corresponde a un caso de miocardiopatía mixta, con afectación cardíaca, muscular esquelética, ocular y auditiva, genética por mutación DNA mitocondrial. La miocarditis es también una causa reconocida (EM) con la opción de incluir

el virus causante sospecha (E VEBV si el virus de Epstein-Barr), otras opciones para E M-sarcoid para la sarcoidosis cardíaca.

La quinta y última letra "S" describe la situación de insuficiencia cardíaca según la ACC/AHA (A a D) completada con la clase NYHA (I a IV).

La clasificación MOGE(S) de manera similar a la TNM es dinámica y los pacientes se pueden ser codificados de manera diferente a medida que con el tiempo desarrollen la enfermedad o después de datos adicionales obtenidos a partir de pruebas ulteriores*.

Esta clasificación trata de organizar y unificar el diagnóstico y la información relativa a cada pa-

ciente, de modo similar al éxito obtenido por la clasificación TNM en el campo de los tumores, y también facilitar el seguimiento de los familiares en función del conocimiento de las mutaciones genéticas presentes.

Quizás en el futuro si esta clasificación se difunde entre las unidades cardiológicas especializadas en el diagnóstico genético sea posible establecer bases de datos y registros, así como la realización de estudios multicéntricos al unificar el diagnóstico de los pacientes con miocardiopatías, lo que incrementara los conocimientos sobre esta patología y su evolución.

*Una aplicación web para MOGE (S) Nomenclatura está disponible en <http://moges.biomeris.com>

BIBLIOGRAFÍA

1. Blankerhorn MA, Gall EA. Myocarditis and myocardiosis: a clinico-pathologic appraisal. *Circulation* 1956;13:217-23.
2. Bridgen W. Uncommon myocardial diseases: the non-coronary cardiomyopathies. *Lancet* 1957; 273:1179-84.
3. Goodwin JF, Oakley CM. The cardiomyopathies. *Br Heart J* 1972;34:545-52.
4. Report of the WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980;44:672-3.
5. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-2.
6. L. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807-16.
7. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270-6.
8. Arbustini E, Narula N, Dec WG, et al. The MOGE(S) Classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy. Endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:2046-72.
9. Arbustini E, Narula N, Dec WG, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy. endorsed by the World Heart Federation. *G Heart* 2013;8:355-82

Arritmias en la miocardiopatía hipertrófica

Joaquín Osca, Ana Andrés, Pau Alonso, Óscar Cano, Ana Osa, Begoña Igual, María José Sancho-Tello, Josep Olagüe y Luis Martínez-Dolz

Unidad de Arritmias. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad cardíaca por afectación monogénica, con un perfil clínico heterogéneo y con una historia natural poco predecible. La MCH es una causa importante de muerte súbita, de insuficiencia cardíaca y de fibrilación auricular (FA) con un riesgo especialmente importante de ictus embólico^{1,2}.

La MCH se describe como un aumento del grosor de las paredes del ventrículo izquierdo (VI) no explicable por condiciones de carga anómala (ej. estenosis aórtica) o por una enfermedad sistémica (ej. amiloidosis)^{1,3}. Desde la primera descripción anatomopatológica de la enfermedad realizada en el año 1958⁴ se han producido importantes cambios en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, así como en la percepción de la gravedad de la enfermedad con un pronóstico actual más favorable que el descrito hace unos años⁵.

En 1990 se identificó la primera mutación genética ligada a la MCH familiar en un gen que codificaba la cadena pesada de la β -miosina⁶. Actualmente se reconoce la MCH como una enfermedad genética que afecta a las proteínas componentes del sarcómero cardíaco o de los discos Z, con un patrón de herencia autosómico dominante^{3,7}. La prevalencia de la enfermedad en población adulta es del 0.2% (1:500) lo que hace de la MCH la enfermedad genética cardiovascular más común⁹.

La hipertrofia septal asimétrica es el hallazgo más frecuente aunque existe una gran heterogeneidad en el grado y patrón de la hipertrofia ventricular. Además, existe una variabilidad notable en la presentación clínica, historia natural y pronóstico de los pacientes con MCH. Si bien la MCH aparece de forma habitual durante la adolescencia o inicio de la edad adulta, puede aparecer en cualquier edad y muestra un inicio tardío ligado a ciertas mutaciones genéticas. Finalmente, la MCH afecta a personas de distintas razas y grupos étnicos y de forma similar a ambos sexos sin diferencias en el perfil clínico, fenotípico o genético¹⁻³.

ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD

Historia Natural y Manifestaciones Clínicas

La mayoría de pacientes con MCH se encuentran asintomáticos y el diagnóstico se realiza de forma casual o durante la evaluación familiar de un paciente afectado⁹. Los pacientes asintomáticos muestran un pronóstico excelente que prácticamente es comparable al de la población general. Sin embargo, un 25% de los pacientes desarrollarán síntomas limitantes o fallecerán como consecuencia de la enfermedad¹⁰. Los síntomas aparecen como consecuencia de diversos factores entre los que destaca la obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI), insuficiencia mitral, disfunción diastólica o la aparición de arritmias auriculares y/o ventriculares. Estos factores provocarán la aparición de angina, palpitaciones, disnea o síncope.

La historia natural de la MCH muestra tres vías principales de progresión en las que las arritmias muestran una importancia capital:

1. Insuficiencia cardíaca con disnea de esfuerzo, dolor torácico o ambos. Suele presentarse en el contexto de obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica o ambos^{10,11}.
2. Muerte Súbita Cardíaca secundaria a arritmias ventriculares. Factores anatomopatológicos ligados a la MCH como la fibrosis miocárdica, la desorganización de los miocitos cardíacos (disarray) o la presencia de isquemia miocárdica por afectación microvascular predisponen a las arritmias ventriculares. La MCH se ha identificado como la causa principal de muerte súbita en jóvenes en Estados Unidos^{12,13}.
3. Fibrilación auricular. La FA afecta a más del 20% de los pacientes con MCH y se asocia a un mayor riesgo de ictus además de insuficiencia cardíaca y muerte^{14,15}.

Diagnóstico de la Enfermedad

El diagnóstico de MCH se establece al detectar mediante ecocardiografía o resonancia nuclear magnética (CRM) una hipertrofia ventricular su-

Correspondencia

Joaquín Osca,
C/ El Bachiller, 7-47. 46010 Valencia.
Email: joaquinosa@gmail.com

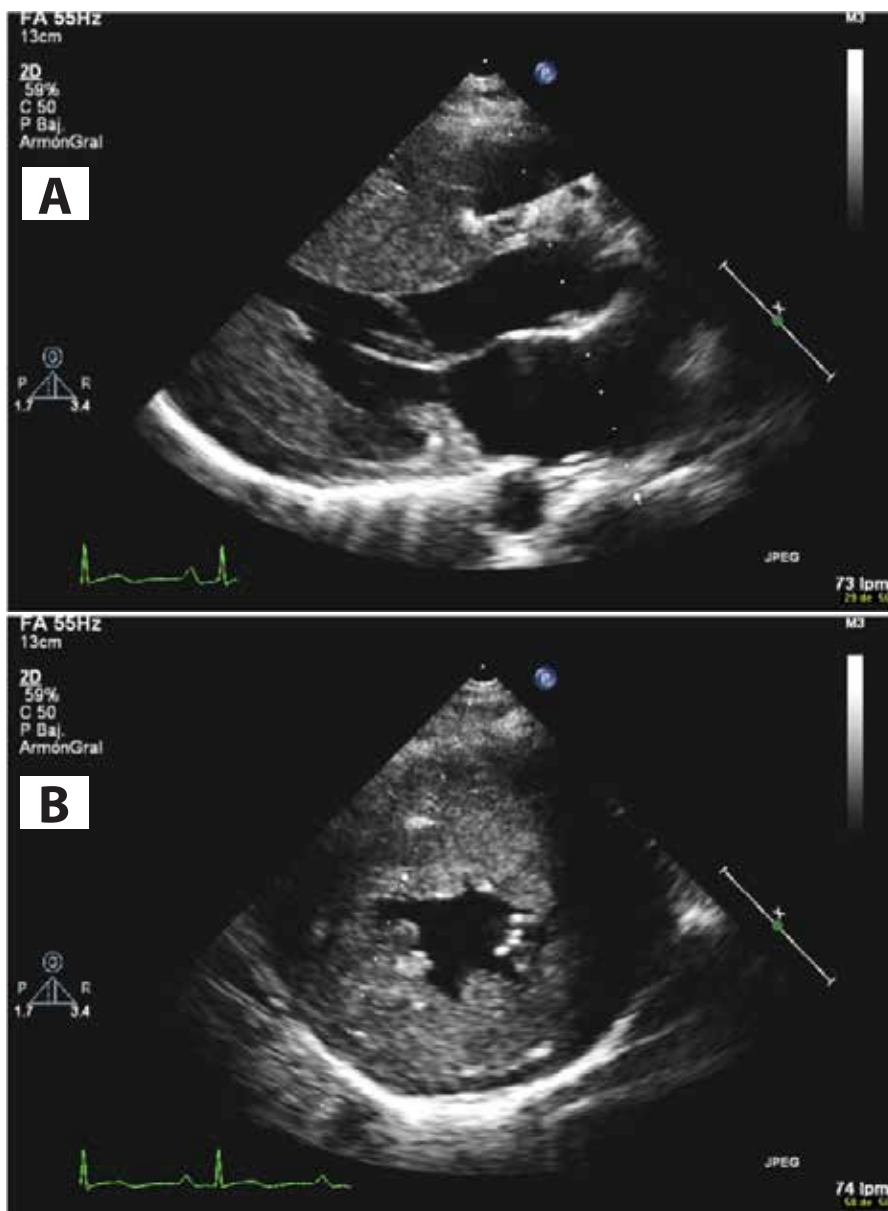


Figura 1. Imagen ecocardiográfica de un paciente con MCH. Se aprecia el aumento del grosor miocárdico en el plano paraesternal del eje largo (A) y del eje corto (B)

perior a 15 mm sin dilatación ventricular. En familiares de personas afectadas de MCH pueden ser diagnósticos grosores en torno a 13-14 mm^{1,16}.

La ecocardiografía es la prueba habitual en el diagnóstico y control de la MCH¹⁷. En la mayoría de los pacientes la hipertrofia se localiza en el septo y en las porciones basales de VI, aunque puede extenderse a la pared lateral, septo posterior y ápex (Figura 1). La obstrucción del TSVI en reposo afecta a un tercio de los pacientes con MCH mientras que en otro tercio existe obstrucción latente que se manifiesta ante cambios de carga o contractilidad¹⁸. Dicha obstrucción es debida al movimiento sistólico anterior (SAM) de la válvula

mitral, aunque también contribuyen factores como las anomalías del aparato subvalvular mitral. El SAM habitualmente se acompaña de regurgitación mitral que es variable en función del grado de obstrucción.

Recientemente, la CRM se ha erigido como un herramienta diagnóstica de gran utilidad. Específicamente, la CRM detalla con mayor definición el grado y localización de la hipertrofia¹⁶ y, además, permite detectar la presencia de fibrosis o escaras en el miocardio (captación tardía de gadolinio) lo que puede tener implicaciones en la estratificación pronóstica de la enfermedad (Figura 2).

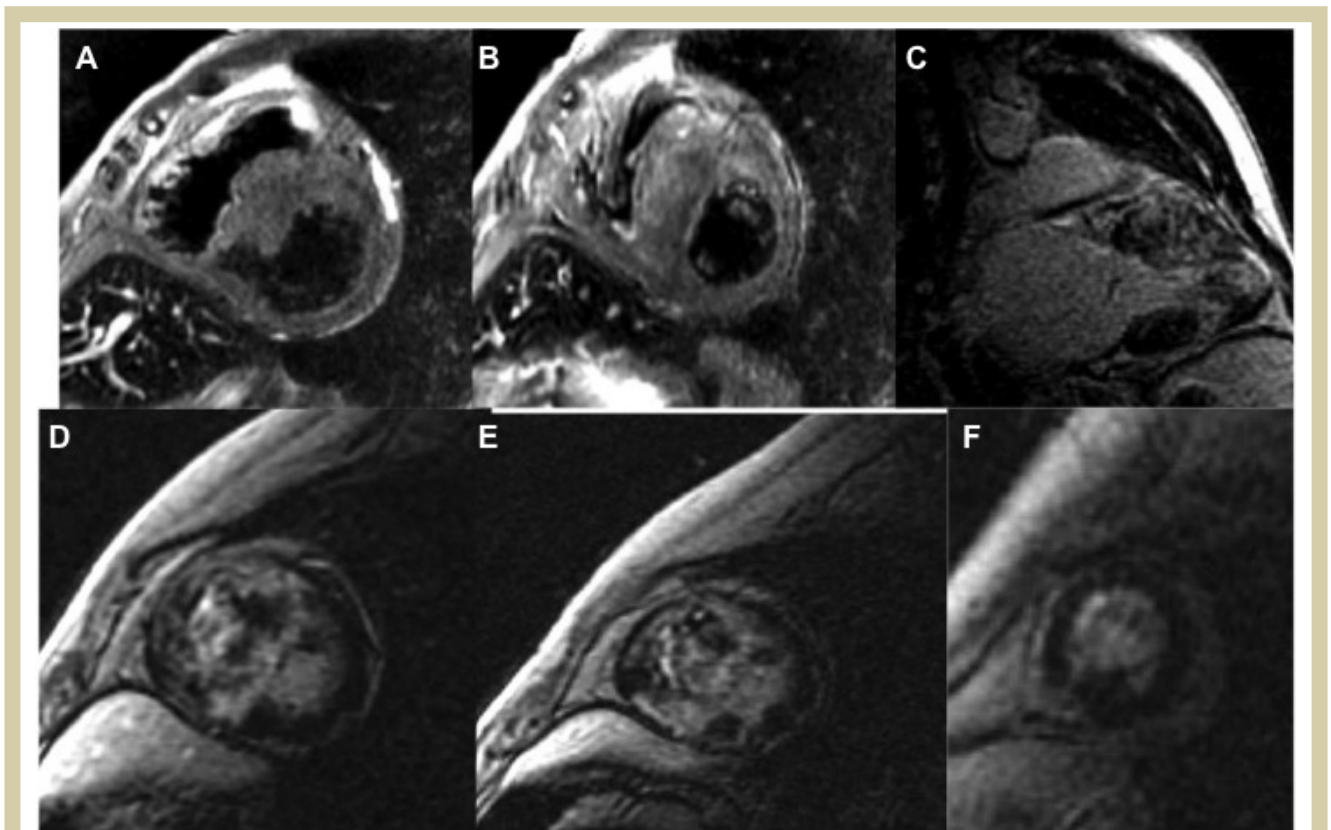


Figura 2. Imagen obtenida mediante resonancia nuclear magnética de un paciente con MCH. En las imágenes A y B se observa en un plano de eje corto a nivel basal, la presencia de una hipertrofia ventricular severa junto con hiperintensidad de señal en septo basal en secuencias STIR que sugiere la presencia de edema miocárdico.

En el panel inferior se muestran secuencias de realce tardío de gadolinio en planos de eje corto en las que se observa un patrón de realce tardío de gadolinio focal intramiocárdico de predominio en septo y cara anterior basal junto con un patrón subendocárdico en los segmentos más apicales. (imagen F) probable expresión de la presencia de isquemia a dicho nivel.

Manejo del paciente con miocardiopatía hipertrófica

Los objetivos del tratamiento del paciente con MCH son el control de los síntomas de insuficiencia cardíaca, la prevención de la muerte súbita, el tratamiento de la FA y la detección de la enfermedad en familiares^{3,19}.

Un 70% de los pacientes con MCH presentan obstrucción en el TSVI en reposo o desencadenado con el ejercicio. El tratamiento con betabloqueantes como fármacos de primera línea²⁰, el verapamilo²¹ y la disopiramida²² constituye el tratamiento farmacológico principal en pacientes con MCH obstructiva sintomática¹⁹.

La gran mayoría de pacientes muestran un control sintomático adecuado con el tratamiento farmacológico. Sin embargo, en torno al 5% de los mismos sufrirán síntomas refractarios al tratamiento médico y requieren de un tratamiento invasivo para lograr un control sintomático²³. La miectomía septal

y la ablación septal con inyección de alcohol se indican en pacientes con MCHO, con un gradiente superior a 50 mmHg y síntomas limitantes pese al tratamiento médico¹⁹.

Actualmente no existe una evidencia clara que apoye una técnica frente a la otra. Datos procedentes de metaanálisis no muestran diferencias en cuanto a mortalidad o mejoría clínica²⁴ entre ambas técnicas. Habitualmente, la miectomía septal se considera la estrategia de elección inicial reservando la ablación septal con alcohol en pacientes no candidatos a la cirugía (por ejemplo, ancianos)¹⁹.

El implante de un marcapasos bicameral DDD ha quedado reducido a una opción terapéutica marginal ya que los beneficios inicialmente publicados fueron atribuidos a un importante efecto placebo. Actualmente, su recomendación quedaría limitada a pacientes sintomáticos con MCHO pese al tratamiento médico en los que se ha desestimado el

tratamiento con una reducción septal¹⁹. Actualmente, se encuentra en evaluación el papel de la estimulación biventricular en pacientes con MCHO²⁵.

Finalmente, un pequeño porcentaje de pacientes evolucionan a una fase en la que aparece un adelgazamiento de la pared ventricular, dilatación de la cavidad ventricular y disfunción sistólica. Estos pacientes deberán ser tratados de acuerdo con las guías aceptadas para el manejo de los pacientes con insuficiencia cardíaca²⁶.

ARRITMIAS VENTRICULARES, DETERMINACIÓN DEL RIESGO Y PREVENCIÓN DE MUERTE SÚBITA.

Fisiopatología

La muerte súbita e inesperada es la consecuencia más devastadora de la MCH y aparece como consecuencia de arritmias ventriculares como la fibrilación ventricular o la taquicardia ventricular monomorfa rápida²⁷⁻²⁹. No hay evidencia de que las bradiarritmias sean un factor causal para la muerte súbita relacionada con la MCH. Los desencadenantes de las arritmias ventriculares no se conocen totalmente, aunque es frecuente detectar previamente una taquicardia sinusal, lo que sugiere que el alto tono simpático puede ser proarrítmico.

El sustrato arritmogénico responsable de las arritmias ventriculares en la MCH no ha sido completamente definido. A nivel histopatológico, nos encontramos en primer lugar con una arquitectura celular desorganizada, con amplias zonas del ventrículo izquierdo con miocitos dispuestos de forma anómala en dirección perpendicular y ángulos oblicuos (dissarray)³⁰. En segundo lugar, la isquemia microvascular conduce a la muerte celular y al reemplazo de los miocitos por fibrosis³¹. Se considera que la conducción lenta y anisocrónica debido al dissarray y a la fibrosis cardíaca puede jugar un papel fundamental en la génesis de TV por reentrada³².

Incidencia y factores de riesgo de muerte súbita

Históricamente, los datos de evolución de la MCH se han obtenido de series de pacientes derivados a hospitales terciarios, lo que llevó a una sobreestimación de la mortalidad, que inicialmente se consideró de hasta un 6% anual^{33,34}. Durante la última década, el estudio de cohortes de pacientes menos seleccionados ha permitido estimar la mortalidad anual en torno a un 1% - 1.5%⁹.

Sin embargo, debemos tener en cuenta que la MCH es una de las causas más frecuentes de muerte súbita cardíaca en la población joven, con

una predilección por niños y adultos < 30 años. El riesgo de muerte súbita disminuye claramente en pacientes mayores de 60 años.

La muerte súbita es, con relativa frecuencia, la primera manifestación clínica de la MCH³⁵. Las arritmias ventriculares pueden tener lugar tanto en reposo como en ejercicio, aunque es más frecuente que aparezcan durante la actividad física intensa. De hecho, la MCH es una de las causas de muerte súbita más frecuente en atletas de competición³⁶.

Dada la naturaleza impredecible de la muerte súbita en los pacientes con MCH, resulta de vital interés la identificación de los pacientes sin antecedente de arritmias ventriculares sostenidas o muerte súbita resucitada que presenten un elevado riesgo de padecerlas. En base a estudios retrospectivos y observacionales se han definido una serie de criterios de alto riesgo^{5,28,35}, que se pueden dividir en establecidos y probables.

Criterios de riesgo establecidos

- Historia familiar de muerte súbita. Sobre todo si la muerte ha ocurrido a edad temprana³⁷.
- Síncope no atribuible a otra causa³⁸. El riesgo es mayor si el síncope tiene lugar con el ejercicio, es repetitivo o sucede en la infancia.
- Taquicardia ventricular no sostenida (TVNS). Se considera un factor de riesgo de MS, aunque no todos los estudios lo han demostrado²⁹. Intuitivamente, se le otorga más peso a las TVNS más rápidas, prolongadas y frecuentes. Su valor predictivo positivo podría ser mayor en los pacientes menores de 30 años³⁹.
- Hipertrofia ventricular izquierda masiva (grosor ≥ 30 mm⁴⁰).
- Respuesta anómala de la presión arterial al ejercicio⁴¹.

Criterios de riesgo potenciales

Se han descrito varios factores cuya relación con la MS en la MCH no es definitiva, pero que podrían resultar útiles en la valoración del riesgo individual de pacientes dudosos.

- Aneurismas apicales en ventrículo izquierdo. Son poco frecuentes en los pacientes con MCH (en torno a un 2%) y aparecen en pacientes con hipertrofia apical o media. Un estudio puso de manifiesto una incidencia de MS o terapia apropiada del desfibrilador en estos pacientes de un 3.6% anual⁴².
- Obstrucción del TSVI. Es un predictor de progresión de insuficiencia cardíaca y de mortalidad. Sin embargo, no todos los estudios han demostrado un incremento del riesgo de MS

en pacientes con obstrucción significativa del TSVI^{43,44}.

- Realce tardío de gadolinio en la CMR: corresponde a zonas de fibrosis miocárdica. Algunos estudios han demostrado que su presencia se relaciona con un riesgo incrementado de MS⁴⁵. Sin embargo, el valor predictivo positivo del realce es bajo, puesto que en torno al 60% de los pacientes lo presentan. Por ello, recientemente algunos autores proponen que debería utilizarse la extensión del realce en lugar de únicamente su presencia. Un estudio ha objetivado un incremento lineal del riesgo con respecto al porcentaje de realce, de modo que un volumen de fibrosis por resonancia del 15 % supone el doble de riesgo de MS⁴⁶.
- Genotipo de alto riesgo: es posible que existan genotipos de mayor riesgo, pero los datos disponibles en la actualidad acerca de su relación con la MS son contradictorios⁴⁷. Por lo tanto el análisis genético no influye en la estratificación pronóstica ni en la selección de candidatos para implante de un DAI.
- Estadio terminal de la enfermedad con disfunción ventricular (FEVI <50%).
- Antecedente de ablación septal con alcohol. Las escaras producidas por esta ablación pueden provocar inestabilidad eléctrica en el miocardio. De esta forma, se ha descrito una incidencia anual de eventos arrítmicos en pacientes sometidos a estos procedimientos de entre el 3 y el 5 %^{48,49}.

Estratificación de riesgo y tratamiento

Las terapias farmacológicas, incluida la amiodarona, han fallado en la prevención de la muerte súbita en los pacientes con MCH⁵⁰, además de presentar un potencial efecto tóxico en pacientes tratados con esta medicación desde la juventud y durante largos periodos de tiempo. Por otro lado, la administración profiláctica de betabloqueantes en pacientes jóvenes asintomáticos para reducir el riesgo de MS es a día de hoy una estrategia obsoleta.

La única estrategia capaz de prolongar la vida y alterar la historia natural de la MCH es el implante de un DAI²⁸. En un registro internacional multicéntrico²⁸ que incluyó a más de 500 pacientes con MCH considerados de alto riesgo de MS y a quienes se les implantó un DAI, se mostró una tasa de terapias apropiadas por episodios de TV o FV del 20% de todos los pacientes incluidos. La tasa anual de terapias apropiadas del DAI fue del 11% en los pacientes con DAI por prevención secundaria frente a un 4% en aquéllos incluidos por prevención primaria. Otros trabajos independientes en varios

países han mostrado resultados similares en cuanto a la eficacia de los desfibriladores.

Existe un acuerdo general en cuanto a la indicación de implante de DAI en prevención secundaria en los pacientes con MCH²⁹. Sin embargo, la selección de los candidatos en pacientes en prevención primaria es más controvertida. El estudio electrofisiológico para inducción de arritmias ventriculares no se recomienda en la práctica clínica dado su coste y sobre todo su escasa especificidad para la toma de decisiones.

Pese a la dificultad para realizar una correcta estratificación del riesgo, se ha considerado razonable implantar un DAI en prevención primaria en pacientes con antecedentes familiares de muerte súbita, con grosor del septo interventricular mayor a 30 mm o con síncope atribuible a la MCH^{51,52}. En pacientes que solo presenten como factores de riesgo TVNS o una respuesta anómala de la presión arterial con el ejercicio, se podría considerar el implante de un DAI si además presentan alguno de los definidos como posibles factores de riesgo, por ejemplo, presencia de realce tardío de gadolinio en la CRM. En cualquier caso la decisión debe individualizarse en cada paciente. Recientemente, las últimas guías de manejo de la MCH de la Sociedad Europea de Cardiología¹⁹, afirman que este abordaje presenta varias limitaciones al realizar una estimación del riesgo relativo y no absoluto y no tener en cuenta el peso variable de cada factor individual. Además, algunos factores de riesgo como el grado de hipertrofia ventricular, se consideran variables binarias cuando están asociadas con un incremento continuo del riesgo. En este contexto, los autores de las recientes guías proponen un modelo de predicción del riesgo de MS obtenido de un estudio retrospectivo multicéntrico de 3675 pacientes⁵³ desarrollado y validado en base a variables que se han asociado con un incremento del riesgo de MS en al menos alguna publicación, excluyendo la respuesta anómala de la presión arterial en el ejercicio como factor de riesgo. El modelo estima el riesgo individual a 5 años de un paciente. La fórmula utilizada es la siguiente:

$$\text{Probabilidad de MS a 5 años} = 1 - 0.998^{\text{exp}(\text{índice pronóstico})}$$

Índice pronóstico =

$$\begin{aligned} & [0.15939858 \times \text{máximo grosor de pared (mm)}] - \\ & [0.00294271 \times \text{máximo grosor de pared}^2 \text{ (mm}^2\text{)}] + \\ & [0.0259082 \times \text{diámetro AI (mm)}] + \\ & [0.00446131 \times \text{máx (reposo/Valsalva) gradiente TSVI (mmHg)}] + \\ & [0.4583082 \times \text{H}^{\text{a}} \text{ familiar de MS}] + \\ & [0.82639195 \times \text{TVNS}] + \\ & [0.71650361 \times \text{síncope inexplicado}] - \\ & [0.01799934 \times \text{edad en la evaluación}] \end{aligned}$$

En cuanto al implante de DAI en prevención primaria en base a este modelo, las guías recomiendan que si el riesgo de MS a 5 años es $< 4\%$, no estaría indicado, si se encuentra entre el 4 y el 6% se podría considerar y si es $> 6\%$ estaría indicado. Estas recomendaciones han sido matizadas en las guías europeas de manejo y prevención de las arritmias ventriculares, recientemente publicadas⁵⁴. En estas guías se plantea que en los pacientes con un riesgo calculado a 5 años inferior al 4%, también podría contemplarse el implante de un DAI cuando coexistan otros hallazgos clínicos con valor pronóstico.

La fórmula de estratificación de riesgo no ha sido validada en pacientes con edad inferior a 16 años. Así, en los pacientes pediátricos, se recomendaría el implante de un DAI en prevención secundaria y en prevención primaria ante la presencia de ≥ 2 factores de riesgo infantil. Además, se podría indicar de forma individualizada ante la presencia de un factor de riesgo.

Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo con este modelo y afirman que no ha sido validado en estudios que hayan evaluado el riesgo de muerte súbita de forma individual⁵⁵. De hecho, el modelo europeo de estimación de riesgo ha sido testado clínicamente en una cohorte de 1629 pacientes. En los pacientes que evolutivamente presentaron eventos arrítmicos (muerte súbita y choques apropiados por el DAI), únicamente un 20% presentaban un riesgo a 5 años superior al 6% (criterio para la indicación del DAI). En este estudio, el score de riesgo europeo no predijo eventos arrítmicos ni fue útil para guiar la decisión de implantar un DAI⁵⁶.

Otro aspecto que puede generar controversia son las indicaciones en niños o adolescentes por el riesgo de efectos no deseados en el paciente. En concreto, los pacientes más jóvenes portadores de DAI presentan una incidencia alta de descargas inapropiadas debidas a arritmias supraventriculares y fibrilación auricular⁵⁷. Además, en la evolución pueden presentar complicaciones del cable endovascular que incluyen la infección y la fractura del mismo y que pueden requerir la extracción y explante del dispositivo⁵⁸.

Actualmente, se dispone del DAI subcutáneo que evitaría las complicaciones relacionadas con el cable endovascular. Sin embargo, en los pacientes con MCH, la eficacia y la seguridad podría estar comprometida por la propia hipertrofia ventricular izquierda que podría incrementar el umbral de desfibrilación y por las anomalías en el ECG que podrían predisponer a sobredetección de la

onda T y descargas inapropiadas. Un reciente estudio retrospectivo observacional⁵⁹ ha comparado la eficacia y seguridad de los DAI subcutáneos implantados en 99 pacientes con MCH respecto a una cohorte de 773 pacientes con miocardiopatía dilatada isquémica y no isquémica y obtiene resultados similares en cuanto al éxito de la descarga en el test de desfibrilación en el momento del implante, en la eficacia de la descargas por las arritmias clínicas presentadas en la evolución y en la incidencia de descargas inapropiadas. Actualmente, la indicación de DAI subcutáneo en las guías europeas de práctica clínica es IIb¹⁹.

Finalmente, los datos publicados en la literatura en cuanto a la ablación con catéter de los pacientes con TV y MCH son escasos. Se ha descrito que la eficacia puede ser mayor en pacientes con aneurismas apicales del ventrículo izquierdo⁶⁰. No obstante, se requiere más información acerca de esta técnica en la MCH, por sus peculiaridades, especialmente por el engrosamiento de las paredes miocárdicas que pueden dificultar y empeorar los resultados a medio-largo plazo de la ablación.

ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

La miocardiopatía hipertrófica se asocia de forma frecuente con arritmias supraventriculares que, además, motivan un gran número de consultas e ingresos hospitalarios.

Síndrome de Wolff Parkinson White

La asociación entre la MCH y la presencia de vías accesorias es conocida desde hace décadas⁶¹. Se ha descrito al respecto la presencia de mutaciones relacionadas con la presencia de hipertrofia ventricular izquierda progresiva, vías accesorias (en ocasiones múltiples), trastornos de la conducción auriculoventricular y una elevada incidencia de arritmias auriculares. Estas mutaciones se han relacionado con el gen PRKAG2 y constituyen un problema metabólico más que estructural y condicionan una hipertrofia ventricular izquierda progresiva relacionada con un acúmulo de glucógeno a nivel de los miocitos ventriculares. El fenotipo de estos pacientes, idéntico al de los pacientes con MCH, hace que estos pacientes sean erróneamente diagnosticados de una MCH⁶². A diferencia de los pacientes con MCH, los pacientes afectados por mutaciones en PRKAG2 evolucionan con mucha frecuencia a una miocardiopatía dilatada a edades precoces, de forma muy similar a otros trastornos de almacenamiento del glucógeno⁶³.

Por otra parte la presencia de vías accesorias en estos pacientes también parece debida a la mar-

cada hipertrofia de los miocitos por acúmulo de glucógeno, de forma que distorsiona la anatomía de los anillos auriculoventriculares permitiendo la conducción de impulsos desde las aurículas a los ventrículos. Por tanto tampoco se trataría de verdaderos haces musculares que enlazan aurículas y ventrículos sino más bien de miocitos muy hipertróficos que logran contactar entre sí a ambos lados de los anillos valvulares⁶³.

Fibrilación Auricular

La FA es la arritmia más frecuente en la MCH. De hecho, en las guías de práctica clínica existe la recomendación de realizar una monitorización electrocardiográfica ambulatoria semestral en aquellos pacientes con una aurícula izquierda dilatada (diámetro > 45 mm) que aún permanezcan en ritmo sinusal¹⁹. La incidencia de FA en pacientes con MCH se ha estimado en un 22-28%^{15,64}, según las distintas series. La FA constituye un factor pronóstico importante en la MCH ya que se asocia con un incremento de eventos tromboembólicos, de ingresos por insuficiencia cardíaca e, incluso, de mortalidad.

El riesgo de eventos tromboembólicos es especialmente elevado en los pacientes con MCH. Una revisión sistemática de 33 estudios en los que se incluyeron 7381 pacientes⁶⁵ describió una incidencia de eventos tromboembólicos del 27%. Ante este elevado riesgo, actualmente se recomienda iniciar tratamiento anticoagulante oral en todos los pacientes con MCH y FA¹⁹.

La FA se asocia también a un incremento del riesgo de sufrir descompensaciones de insuficiencia cardíaca⁶⁶. También se ha relacionado la aparición de angina y síncope con los episodios de FA, todo ello relacionado principalmente con la pérdida de la contribución auricular, el acortamiento de la diástole y la irregularidad de los ciclos cardíacos en un corazón hipertrófico, con un elevado grado de disfunción diastólica. El riesgo de empeoramiento clínico relacionado con la FA es mayor en pacientes que presenten obstrucción a nivel del TSVI⁶⁶.

La edad y el tamaño de la aurícula izquierda son los principales factores que predisponen a la aparición de FA en pacientes con MCH. Así, el tamaño de la AI ha sido considerado como el mayor determinante para la aparición de FA en pacientes con MCH, tomando como punto de corte un diámetro anteroposterior mayor de 45 mm⁶⁵. Otros factores relacionados con la aparición de FA son la elevación del Pro-BNP, la hipertrofia ventricular izquierda, la presencia de fibrosis miocárdica en la

CRM, el síndrome de apnea-hipopnea del sueño y la presencia de obstrucción en el TSVI.

El manejo de la FA en pacientes con MCH se debe basar en tres objetivos:

1. Prevenir los eventos tromboembólicos, asegurando un correcto tratamiento anticoagulante en todos los pacientes que no presenten un riesgo de sangrado muy elevado e individualizando el riesgo en éstos. No se recomienda aplicar el score CHA₂DS₂-VASC y no existe una clara preferencia por los antagonistas de la vitamina K o los nuevos anticoagulantes orales.
2. Asegurar un adecuado control de la frecuencia cardíaca durante los episodios de FA, administrando fármacos frenadores del nodo AV, ya sean β -bloqueantes o antagonistas del calcio no dihidropirínicos.
3. Valorar la pertinencia de realizar una estrategia de control del ritmo con fármacos antiarrítmicos y/o mediante una aproximación invasiva.

Parece razonable que en pacientes con MCH en los que la FA se asocia con un incremento notable de los síntomas y de los eventos adversos se intente realizar una estrategia de mantenimiento del ritmo sinusal, salvo en aquéllos con edad avanzada, comorbilidad asociada importante o marcada dilatación de la AI. La amiodarona es el fármaco antiarrítmico de elección en base a pequeños estudios que han demostrado su superioridad frente a otros fármacos antiarrítmicos⁶⁷. Otras opciones farmacológicas que han mostrado algún beneficio clínico son el sotalol⁶⁸ y la disopiramida, empleada también como tratamiento sintomático de la obstrucción a nivel del TSVI²². Sin embargo, el inicio de las arritmias a una edad temprana hace que la exposición a la amiodarona pueda ser muy prolongada, aumentando el riesgo de toxicidad. Por otra parte, la naturaleza evolutiva de la MCH hace que la eficacia de los fármacos antiarrítmicos sea escasa a largo plazo.

Estas características de la FA en el seno de la MCH hacen que el mantenimiento del ritmo mediante estrategias no farmacológicas sea especialmente atractivo⁶⁹. Se ha demostrado que la ablación de FA en pacientes con MCH es una alternativa viable mostrando una tasa de mantenimiento del ritmo sinusal del 66%. En pacientes con FA paroxística los resultados son más favorables, logrando una supervivencia libre de FA del 72-75%⁶⁹⁻⁷⁴, mientras que en los pacientes con FA no paroxística los resultados son más modestos. La ablación con catéter se ha asociado a una mejoría de la clase funcional, con una menor necesidad en el uso de

fármacos antiarrítmicos y una menor sintomatología y duración de los paroxismos de FA⁷².

Recientemente se ha comparado la eficacia de la ablación de FA en pacientes con y sin MCH⁶⁹. En este trabajo se observó, durante un seguimiento medio de 50 meses, una supervivencia libre de arritmias significativamente mayor en los pacientes sin MCH (64% Vs 48%, $p=0,005$). Los factores que más se asociaron con la recurrencia arrítmica fueron la presencia de obstrucción en el TSVI (HR 4,3; $p<0,0001$), una presión AI >12 mmHg (HR 3,1; $p=0,005$) y la dilatación de la AI (HR 1,06 por cada mm de diámetro anteroposterior de AI; $p=0,04$). Las causas que se postulan para explicar la mayor tasa de recurrencias en la MCH son varias: en primer lugar el disarrray y la fibrosis pueden ejercer como focos de origen de episodios de FA fuera de las venas pulmonares⁷³, en segundo lugar, el mayor grosor de la pared auricular podría dificultar la creación de lesiones transmurales eficaces a nivel del antro de las venas pulmonares, lo que justificaría la elevada tasa de reconexión observada en los pacientes con MCH. Por último, la hipertrofia de la pared auricular junto con la sobrecarga hemodinámica podrían acortar el período refractario auricular y causar una dispersión de la repolarización que favorecería la aparición de FA. Todos estos factores justificarían los datos publica-

dos con repetición de la ablación en casi el 50% de los pacientes⁷⁴.

Actualmente, las guías de práctica clínica aconsejan la ablación de FA en pacientes con MCH en los casos en que la FA no puede controlarse con fármacos o éstos se asocien a efectos adversos que impiden su utilización (Recomendación IIa-B)¹⁹.

Finalmente y a pesar de los escasos datos publicados, se podría valorar la realización de una cirugía de Maze en los pacientes con MCH obstructiva y antecedentes de FA en los que se haya indicado una miectomía quirúrgica¹.

CONCLUSIONES

La MCH es una enfermedad genética con una expresión fenotípica y clínica muy heterogénea. Los pacientes con MCH sufren con frecuencia la presencia de arritmias, tanto auriculares como ventriculares. De todas ellas, la FA es la más frecuente y afecta a más del 20% de los pacientes con MCH. Las arritmias ventriculares son las más graves y pueden manifestarse en forma de muerte súbita. El tratamiento de los pacientes con MCH incluye el control de los síntomas, la estratificación de riesgo para definir el riesgo de muerte súbita y valorar la posible indicación de un DAI, así como el tratamiento de la FA y la prevención del tromboembolismo.

BIBLIOGRAFÍA

- Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2013; 381: 242-255.
- Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J Jr, Morrow AG. Idiopathic Hypertrophic subaortic stenosis. I. A description of the disease based upon an Analysis of 64 patients. *Circulation* 1964; 30: 3-119.
- Enriquez AD, Goldman ME. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Glob Health* 2014; 80: 35-45.
- Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*. 1958; 20: 1-8.
- Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivetto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 83-99.
- Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990; 62: 999-1006.
- Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 201-211.
- Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995; 92: 785-789.
- Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2004; 363: 1881-1891.
- Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almquist AK, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA* 1999; 281: 650-655.
- Maron BJ, Casey SA, Hauser RG, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 882-8.
- Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 1027-1035.
- Maron BJ. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121: 445-456.
- Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 775-785.
- Guttmann OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2014; 100: 465-472.
- Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, Buros J, Gibson CM, Olivetto I, et al. Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 220-228.
- Henry WL, Clark CE, Epstein SE. Asymmetric septal hypertrophy. Echocardiographic identification of the pathognomonic anatomic abnormality of IHSS. *Circulation* 1973; 47: 225-233.
- Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvlin JT, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006; 114: 2232-2239.

19. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al for the Task Force members. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35: 2733-2779.
20. Fifer MA, Vlahakes GJ. Management of symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008; 117: 429-39.
21. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, Maron BJ, Bacharach SL, Green MV. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. *Circulation* 1985; 72: 853-864.
22. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1251-1258.
23. Maron BJ. Controversies in cardiovascular medicine. Surgical myectomy remains the primary treatment option for severely symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2007; 116: 196-206.
24. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, Smedira N, Lever HM, Lytle BW, et al. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 823-834.
25. Berruezo A, Vatasescu R, Mont L, Sitges M, Perez D, Papiashvili G, et al. Biventricular pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a pilot study *Heart Rhythm* 2011; 8: 221-227.
26. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 114: 216-225.
27. Maron BJ, Shen W-K, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 365-373.
28. Maron BJ, Spirito P, Shen W-K, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007; 298: 405-412.
29. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2011; 124: 2761-2796.
30. Maron BJ, Roberts WC. Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1979; 59: 689-706.
31. Basso C, Thiene G, Corrado D, Buja G, Melacini P, Nava A. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: pathologic evidence of myocardial ischemia. *Hum Pathol* 2000; 31: 988-998.
32. Shirani J, Pick R, Roberts WC, Maron BJ. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 36-44.
33. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al, and the Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1687-1713.
34. McKenna WJ, Deanfield JE. Hypertrophic cardiomyopathy: an important cause of sudden death. *Arch Dis Child* 1984; 59: 971-975.
35. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002; 287: 1308-1320.
36. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation* 2009; 119: 1085-1092.
37. McKenna W, Deanfield J, Faruqui A, England D, Oakley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol*. 1981; 47: 532-538.
38. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001; 22: 1374-1450.
39. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 697-704.
40. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1778-1785.
41. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP, McKenna WJ. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1997; 96: 2987- 2991.
42. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Hass TS, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008; 118: 1541-1549.
43. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 348: 295-303.
44. Elliott PM, Gimeno JR, Tome MT, McKenna W. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006; 27: 1933-1941.
45. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 875-887.
46. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, Pencina MJ, Assenza GE, Hass T, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2014; 130:484-495.
47. Landstrom AP, Ackerman MJ. Mutation type is not clinically useful in predicting prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 122: 2441-2449.
48. Noseworthy PA, Rosenberg MA, Fifer MA, Palacios IF, Lowry PA, Ruskin JN, et al. Ventricular arrhythmia following alcohol ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009; 104: 128-132.
49. Vriesendorp PA, Liebrechts M, Steggerda RC, Schinkel AF, Willems R, Ten Cate FJ, et al. Long-term outcomes after medical and invasive treatment in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol: Heart Fail* 2014; 2: 630-636.
50. Melacini P, Maron BJ, Bobbo F, Basso C, Tokajuk B, Zucchetto M, et al. Evidence that pharmacological strategies lack efficacy for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2007; 93:708-10.
51. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1687-1713.
52. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 212-260.
53. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J* 2014; 35: 2010-2020.
54. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden

- cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36: 2793-2867.
55. Barry J, Maron MD, Martin S, Maron MD. Contemporary Strategies for Risk Stratification and Prevention of Sudden Death with the Implantable Defibrillator in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2016, in press.
 56. Maron BJ, Casey SA, Garberich RF, Rowin EJ, Maron MS. Independent assessment of the European Society of Cardiology sudden death risk model for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2015; 116: 757-764.
 57. O'Mahony C, Lambiase PD, Quarta G, Cardona M, Calcagnino M, Tsovolas K, et al. The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012; 98: 116-125.
 58. Syska P, Przybylski A, Chojnowska L, Lewandowski M, Sterli ski M, Maciag A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy: efficacy and complications of the therapy in long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 883-889.
 59. Lambiase PD, Gold MR, Hood M, Boersma L, Theuns D, Burke MC, et al. Evaluation of Subcutaneous ICD Early Performance in Hypertrophic Cardiomyopathy from The Pooled EFFORTLESS & IDE Cohorts. *Heart Rhythm* 2016, in press.
 60. Rodriguez LM, Smeets JL, Timmermans C, Blommaert D, Dantzig JM, de Muinck EB, et al. Radiofrequency catheter ablation of sustained monomorphic ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 803-806.
 61. Dennis M K, Davies MJ, Rowland E, Goodwin JF, Evans RC, Shaw DB. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: associated accessory atrioventricular pathways. *Br Heart J* 1980; 43: 245-251
 62. Aggarwal V, Dobrolet N, Fishberger S, Zablah J, Jayakar P, Ammous Z. PRKAG2 mutation: An easily missed cardiac specific non-lysosomal glycogenosis. *Ann Pediatr Cardiol* 2015; 8: 153-156.
 63. Wolf CM, Arad M, Ahmad F, Sanbe A, Bernstein SA, Toka O, et al. Reversibility of PRKAG2 Glycogen-Storage Cardiomyopathy and Electrophysiological Manifestations. *Circulation* 2008; 117: 144-154
 64. Tian T, Wang Y, Sun K, Wang J, Sun K, Zou Y, et al. Clinical profile and prognostic significance of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology* 2013; 126: 258-264.
 65. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *Heart* 2014; 100: 465-472.
 66. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 2517-2524.
 67. McKenna WJ, Harris L, Rowland E, Kleinebenne A, Krikler DM, Oakley CM, et al. Amiodarone for long-term management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 54: 802-810.
 68. Tendera M, Wycisk A, Schneeweiss A, Polonski L, Wodniecki J. Effect of sotalol on arrhythmias and exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology* 1993; 82: 335-342.
 69. Contreras-Valdes FM, Buxton A, Josephson ME, Anter E. Atrial Fibrillation Ablation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Long-Term Outcomes and Clinical Predictors. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1485-1487.
 70. Di Donna P, Olivetto I, Delcre SD, Caponi D, Scaglione M, Nault I, et al. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodeling, and disease progression. *Europace* 2010; 12: 347-355.
 71. Wang H, Wong S, Phan S, Liao J, Kumar N, Qian P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy patients: a systematic review. *J Interv Card Electrophysiol* 2015; 44: 161-170
 72. Bassiouny M, Lindsay B, Lever H, Saliba W, Klein A, Banna M, et al. Outcomes of nonpharmacologic treatment of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2015; 12: 1438-1447.
 73. Santangeli P, Di Biase L, Themistoclakis S, Raviele A, Schweikert R, Lakkireddy D, et al. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy Long-Term Outcomes and Mechanisms of Arrhythmia Recurrence. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 1089-1094.
 74. Zhao D, Shen Y, Zhang Q, Lin G, Lu Y, Chen B, et al. Outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2016, In Press.

Arritmias en la miocardiopatía dilatada

Antonio Asso, Teresa Olóriz, Naiara Calvo, Maruan Chabbar, Isabel Calvo

Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía dilatada (MCD) es la más común entre las miocardiopatías, y se caracteriza por una dilatación de ventrículo izquierdo o biventricular y deterioro de la función sistólica. La prevalencia de esta patología es desconocida. Existen posibles factores etiológicos subyacentes como valvulopatías, etilismo, hipertensión, embarazo, o infecciones entre otros, pero en la mayoría de los casos no puede identificarse una relación causal segura, por lo que se clasifican como miocardiopatía dilatada idiopática, habiéndose implicado también factores predisponentes de base genética, autoinmune o metabólica¹. No es infrecuente que la dilatación uni/biventricular preceda ampliamente a los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, pero un aspecto común de la miocardiopatía dilatada es su propensión a desarrollar arritmias de cualquier tipo y específicamente taquiarritmias ventriculares y muerte súbita, cuyo riesgo viene determinado fundamentalmente por la causa y severidad de la MCD². Algunas etiologías concretas, como la miocardiopatía en la sarcoidosis y ciertas miocardiopatías familiares, pueden presentar arritmias malignas desde etapas tempranas del curso de la enfermedad³.

Genética

Existe cada vez más evidencia de que un alto porcentaje de las miocardiopatías dilatadas son determinadas por una base genética. Entre las poblaciones occidentales con MCD se calcula que en el 25-40% puede existir una enfermedad familiar⁴. Debe recordarse, por tanto, que una historia familiar de muerte súbita prematura, enfermedad del sistema de conducción, o una miopatía esquelética pueden acompañar la presencia de una miocardiopatía. Las arritmias de los pacientes con miocardiopatía dilatada familiar suelen ser equivalentes a las formas adquiridas: defectos en la conducción auriculoventricular e intraventricular, arritmias ventriculares y fibrilación auricular entre otras. Se han identificado más de 20 mutaciones en

genes que codifican proteínas del citoesqueleto, el núcleo celular y el sarcómero^{5,6}. Una de las mutaciones más importantes (30%) se halla en el gen lamina A/C (LMNA), que codifica una proteína que se expresa en casi todos los tipos de células y cuya función es contribuir a la integridad del núcleo proporcionándole soporte mecánico. Otros genes, como MYH7 y TNNT2, previamente identificados como causantes de la miocardiopatía hipertrófica, también pueden causar MCD⁷. Así mismo, se ha descrito recientemente la relación entre miocardiopatía dilatada con disfunciones del canal de sodio relacionadas con ciertas mutaciones en el gen SCN5A⁸. Existen varios patrones de transmisión de las formas familiares:

- Enfermedad autosómica dominante, de la cual se han identificado locus en varios cromosomas (actina, desmina, lamina A/C, deltasarcoglucano)
- Enfermedad ligada al cromosoma X, donde se ha descrito el gen de la distrofina como causa de la enfermedad. Las mutaciones directas en el gen de la distrofina provocan distrofia muscular de Duchenne o de tipo Becker, que afectan tanto al músculo cardíaco como al esquelético (sin embargo, las mutaciones en este gen no suelen causar miocardiopatía dilatada)
- Enfermedades mitocondriales, las cuales afectan normalmente a otros órganos además del miocardio.

La caracterización genética en las miocardiopatías familiares no sólo posibilita la identificación de sujetos susceptibles o afectados por estas patologías, sino que puede permitir implementar terapias preventivas que limiten el desarrollo de dilatación ventricular, insuficiencia cardíaca y arritmias. En este sentido, datos recientes han mostrado una susceptibilidad aumentada a eventos arrítmicos en pacientes con MCD y mutaciones relacionadas con lamina A/C⁹. No obstante, dado que se trata de una patología compleja, la utilidad clínica del análisis genético es limitada.

BRADIARRITMIAS Y TRASTORNOS DE CONDUCCIÓN

Los pacientes con MCD pueden exhibir disfunción sinusal, trastorno de conducción auriculoventricular de diverso significado, y bloqueo de rama. Las implicaciones clínicas de algunas de estas alteraciones pueden ser graves, ya que en estos

Correspondencia

Antonio Asso.
Unidad de Arritmias. Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario Miguel Servet.
Paseo Isabel la Católica, 1-3
50009 Zaragoza
Tfno: 976 76 55 00 -1270
Email: antasso@yahoo.com

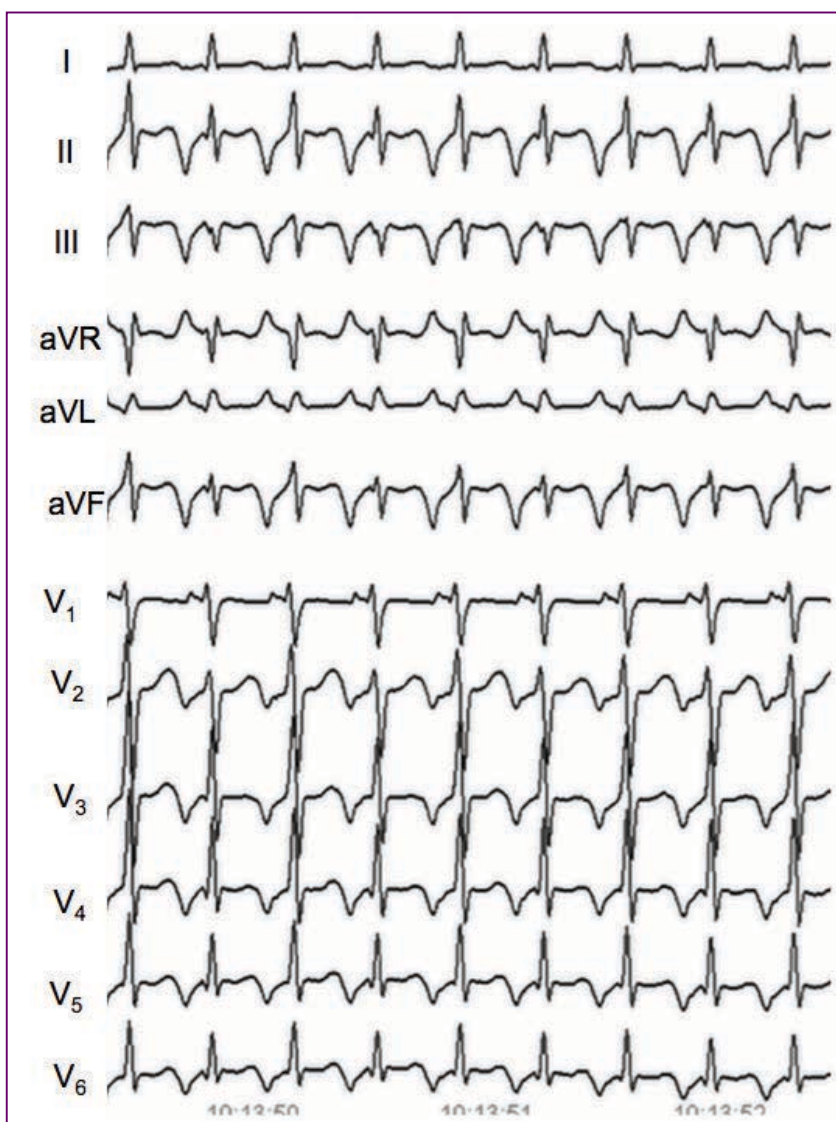


Figura 1. Mujer joven con FEVI 45% y leve dilatación ventricular. Taquicardia de comportamiento incesante al ingreso mediada por una vía accesoria oculta con tiempos largos de conducción. Aunque la clínica era poco llamativa, tras la ablación todos los parámetros se normalizaron en dos meses

pacientes una enfermedad severa del His-Purkinje puede ser causa de bloqueo AV paroxístico y muerte súbita. Cualquier miocardiopatía puede afectar al sistema de conducción pero estos trastornos son especialmente prevalentes en ciertas formas familiares de MCD como las miocardiolaminopatías (mutaciones de lamina A/C), enfermedades mitocondriales (síndrome Kearns-Sayre), enfermedades infiltrativas como la amiloidosis, y en la enfermedad de Fabry.

La identificación de un trastorno de conducción AV significativo en un adulto joven debe plantear la posibilidad de una miocardiopatía familiar o inflamatoria. En una revisión reciente de bloqueo AV en pacientes menores de 55 años, Kandolin y

cols.¹⁰ encontraron que la sarcoidosis cardíaca o la miocarditis de células gigantes representaban el 25% de la etiología. Dado que muchos pacientes con MCD y trastornos de conducción presentan un riesgo asociado de taquiarritmias ventriculares y muerte súbita, la indicación de marcapasos por bradiarritmias debe ser replanteada y considerar en su lugar el implante de desfibrilador convencional (DAI) o asociado a resincronización (DAI-TRC).

ARRITMIAS AURICULARES

La MCD dilatada puede asociarse a distintos tipos de taquiarritmias supraventriculares como la extrasístola auricular, taquicardia auricular, flutter y fibrilación auricular (FA). Esta última arritmia con-

lleva un potencial de taquimiocardiopatía en ciertos casos, habiéndose demostrado que la ablación de venas pulmonares resulta de idéntica efectividad en tales circunstancias¹¹. En algunos pacientes, una taquicardia auricular de comportamiento incesante puede causar disfunción ventricular significativa. En una serie de taquicardias auriculares focales de origen en orejuela derecha e izquierda se comprobó una alta incidencia de comportamiento incesante y, en consecuencia, de disfunción ventricular izquierda¹². Tras la ablación exitosa, la función ventricular se normalizó en el 97% de casos en una media de 3 meses. No obstante, a pesar de la recuperación de la funcionalidad ventricular, algunos pacientes siguen evidenciando a largo plazo cambios macro/micro estructurales en el ventrículo como fibrosis difusa mucho después de la cura arritmica, indicando que la recuperación puede ser incompleta¹³.

La interacción causal entre taquiarritmia y miocardiopatía puede ser ocasionalmente difícil de definir, ya que diversos mecanismos de arritmias pueden originar disfunción ventricular y/o la propia miocardiopatía provocar taquiarritmias que agraven clínicamente su evolución. Este aspecto debe tenerse presente en la valoración de ciertos pacientes en quienes la clínica de palpitations puede estar ausente, como sucede por ejemplo en las taquicardias incesantes mediadas por vías accesorias con tiempos largos de conducción y propiedades decrementales (tipo Coumel), ya que algunos de estos individuos conviven y están habituados a ritmos anormalmente rápidos y la taquimiocardiopatía suele descubrirse de forma circunstancial (Figura 1). El tratamiento farmacológico de las arritmias auriculares suele estar limitado por los deletéreos efectos inótrópicos negativos de muchos antiarrítmicos, existiendo en la práctica pocas alternativas a la amiodarona.

El flutter auricular es también una arritmia frecuentemente observada en pacientes con MCD. Se trata habitualmente de flutter derecho istmodependiente. Sus posibilidades terapéuticas de ablación del istmo cavotricuspidéo superan el 90-95%, si bien algunos de éstos acabarán desarrollando también FA^{14,15}. Como antes se ha mencionado, el flutter auricular es un ejemplo clásico en este contexto de interacción entre arritmia y miocardiopatía: la macroreentrada ístmica del flutter puede estar relacionada con cambios estructurales de la aurícula derecha en la miocardiopatía y a su vez la rápida respuesta ventricular consecuencia del flutter auricular acentúa la MCD. Esta posibilidad viene favorecida por un entorno adrenérgico derivado de insuficiencia cardiaca y la probable res-

puesta ventricular elevada (2:1) del flutter en tales circunstancias. El ejemplo que se ilustra (Figura 2) muestra un flutter auricular en un paciente de 47 años con MCD y fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) del 25%. Se sospechó origen etílico y componente de taquimiocardiopatía; tras retorno a ritmo sinusal la función ventricular rápidamente se situó en 40% y tras consolidar después el abandono de ingesta etílica la función ventricular prácticamente se normalizó meses después, no habiendo presentado recurrencia de flutter en casi 3 años de seguimiento. En la MCD también pueden darse formas atípicas de flutter, pero son inusuales. Cuando se trata de flutter izquierdo: por macroreentrada en torno a venas pulmonares, anillo mitral, techo de aurícula izquierda tras ablación previa de FA, lo más probable es que se trate de taquimiocardiopatía y no de una arritmia relacionada con MCD.

La FA es, por el contrario, más frecuente en el contexto de MCD¹⁶. Diversos estudios epidemiológicos han confirmado que entre 30-40% de los pacientes con insuficiencia cardiaca de cualquier causa desarrollarán FA en el curso de su enfermedad, siendo además su presencia indicativa de una morbilidad y mortalidad aumentadas^{17,18}. En un estudio del remodelado eléctrico auricular en pacientes con fallo izquierdo se comprobó que la FA se relacionaba con la presencia de anomalías estructurales auriculares -aumento de fibrosis- y de cambios en la electrofisiología auricular -conducción lenta y heterogénea- así como áreas difusas de bajo voltaje en ambas aurículas^{19,20}.

Dado el riesgo embólico de la FA en los pacientes con MCD, la anticoagulación debe plantearse de inmediato, y en un segundo término concretar la estrategia de control del ritmo vs control de frecuencia. Aunque esta arritmia se ha asociado con una morbimortalidad aumentada, los intentos de control del ritmo con antiarrítmicos no han demostrado beneficios en estudios clínicos aleatorizados²¹. Hay que señalar, no obstante, que la incapacidad de mantener el ritmo sinusal puede ser un marcador de enfermedad más avanzada, y que puede existir en los ensayos clínicos parcialidad derivada de una mayor aceptación de entrada en dichas series por parte de pacientes con FA menos sintomática²². Recientemente, un estudio clínico de pacientes con disfunción ventricular e insuficiencia cardiaca randomizados a ablación con catéter vs control de frecuencia (estudio CAMTAF)²³ mostró mejoría en la función ventricular, capacidad funcional y síntomas en el grupo tratado mediante ablación, siendo estos mismos datos confirmados en una revisión sistemática y metanálisis²⁴.

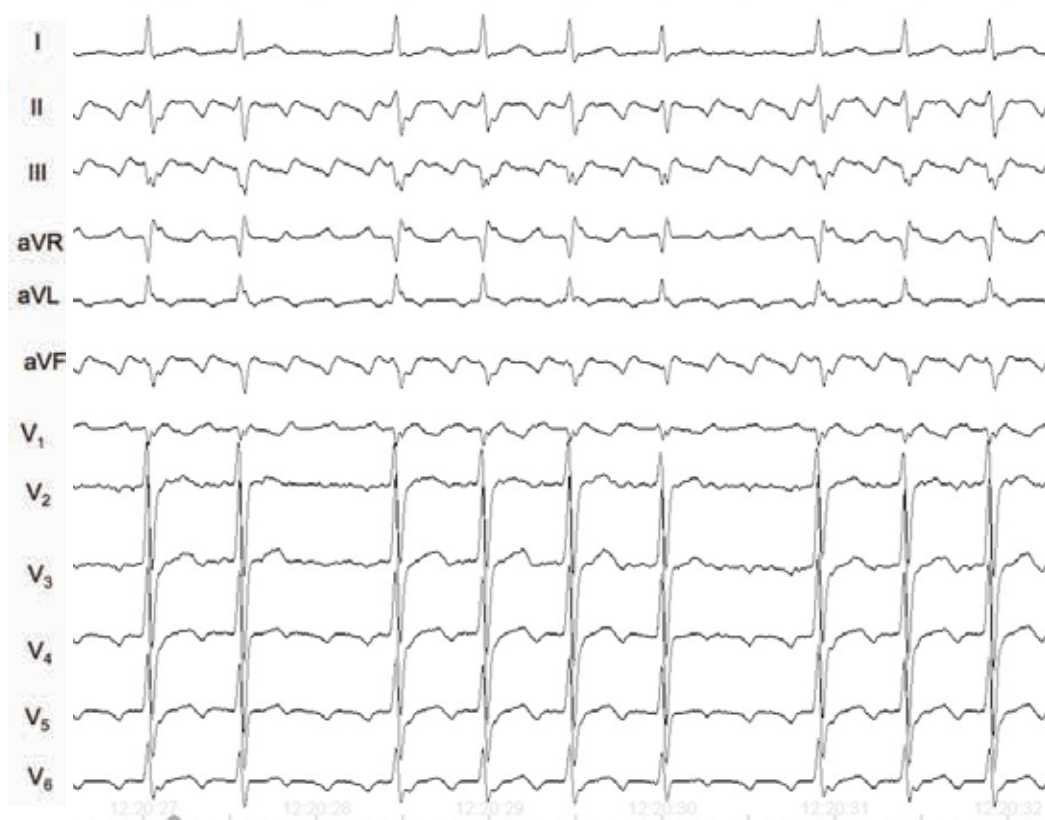


Figura 2. Flutter auricular en un paciente de 47 años con MCD y FEVI 25%. Se sospechó origen etílico de la miocardiopatía, y posible componente de taquimiocardiopatía por respuesta rápida del flutter. Tras retorno a ritmo sinusal y abandono de ingesta etílica la función ventricular se normalizó, no habiendo presentado recurrencia de flutter en casi 3 años de seguimiento.

El tratamiento farmacológico de estos pacientes está condicionado por las posibilidades de proarritmia, lo que limita, en la práctica, la terapia al uso de amiodarona. Por otro lado y, como se ha mencionado previamente, en estos pacientes se hace imprescindible evitar un componente de taquimiocardiopatía que agrave la MCD, por lo que debe recurrirse a beta bloqueantes para conseguir un correcto control de frecuencia, a veces combinados con digoxina. Los calcioantagonistas no constituyen primera elección por sus efectos inótrópicos negativos.

ARRITMIAS VENTRICULARES

Los pacientes con MCD pueden desarrollar cualquier variedad de arritmias ventriculares incluyendo extrasistolia ventricular, taquicardia ventricular monomorfa, taquicardia ventricular polimorfa y fibrilación ventricular²⁵. La frecuencia de las arritmias aumenta con la severidad de la disfunción ventricular. La asistolia y la disociación electromecánica son también formas habituales de muerte, especialmente entre aquellos con fracaso cardíaco terminal. Aunque la probabilidad

de muerte por fallo de bomba en lugar de muerte súbita arrítmica, aumenta con la severidad de los síntomas congestivos, la probabilidad de muerte súbita presumiblemente arrítmica se incrementa en paralelo a la clase funcional²⁶. Un conjunto de factores pueden invocarse como contribuyentes a la arritmogénesis en la MCD (Tabla I). La extrasistolia ventricular (a menudo multifocal) se observa en 90% de pacientes con MCD, mientras que la TV no sostenida se evidencia en al menos la mitad de los pacientes²⁷. Los mecanismos de arritmia no están completamente caracterizados en esta entidad, siendo la actividad desencadenada la causa más probable de la extrasistolia ventricular. La TV monomorfa sostenida es menos frecuente en la MCD que en la cardiopatía isquémica posinfarto; cuando se desarrolla suele relacionarse en un 80% con reentrada en torno a cicatriz, siendo en el restante 20% atribuible a otros mecanismos como la reentrada rama-rama o a un automatismo aumentado,²⁸. En otros casos, las alteraciones iónicas como la hiperpotasemia relacionada con el tratamiento con antagonistas de aldosterona o la disfunción renal

Tabla I. Factores contribuyentes más significativos en la arritmogénesis de la MCD.**Factores contribuyentes a la arritmogénesis en la MCD**

Hipopotasemia, hipomagnesemia (diuréticos)
Aumento catecolaminas circulantes
Elevado tono simpático
Fibrosis / cicatriz miocárdica
Retrasos en conducción His-Purkinje
Dilatación auricular y ventricular
Fármacos: antiarrítmicos, digoxina, simpatomiméticos
Postpotenciales, sobrecarga diastólica de Ca ⁺⁺
Acortamiento de periodos refractarios por estiramiento fibrilar

pueden desencadenar tanto bradiarritmias como taquiarritmias ventriculares polimorfas.

SUSTRATO ANATÓMICO DE LAS ARRITMIAS VENTRICULARES EN MCD

Diversos factores contribuyen al desarrollo del sustrato arritmogénico como la reducción en el número de miocitos contráctiles, la fibrosis intersticial y perivascular, la presencia de focos de necrosis, etc. Los patrones de escara en la MCD difieren de los observados en la cardiopatía isquémica postinfarto²⁹. En ésta, la cicatriz tiende a ser extensa, relacionada con la distribución coronaria y de localización subendocárdica o transmural. Estudios de necropsia en MCD han puesto de manifiesto que sólo 14% de los casos evidenciaban cicatriz extensa³⁰. En la mayoría, el patrón observado era el de múltiples focos parcheados de fibrosis que se evidenciaban histológicamente en 35% de las secciones del ventrículo derecho y en el 57% de las del izquierdo, siendo más evidentes en ciertas áreas como el septo interventricular. La resonancia magnética (RM) con gadolinio ha contribuido a la caracterización de este sustrato, confirmando la presencia de fibrosis habitualmente en estrías longitudinales intramurales que pueden representar hasta el 10% de la masa ventricular, y localización predominante en segmentos basales del ventrículo izquierdo con distribución principal intramiocárdica y epicárdica³¹. Aunque no es típico de la MCD grandes áreas de cicatriz, sí es característico de este sustrato encontrar extensas áreas de fibrosis intersticial. Tales haces de tejido fibroso pueden representar barreras de conducción intramiocárdica y originar fragmentación y potenciales tardíos, especialmente en ciertos tipos de miocardiopatías (Figura 3).

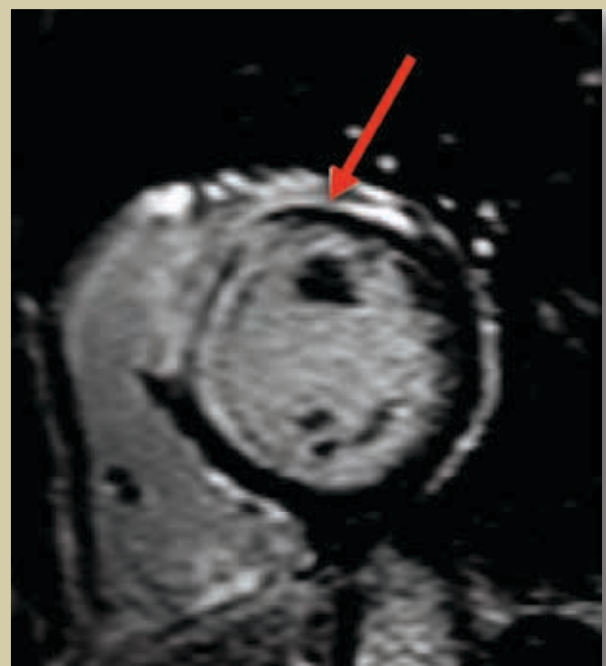


Figura 3. Imagen de resonancia magnética con realce tardío de gadolinio que evidencia una escara anteroseptal de distribución principalmente epicárdica en una paciente con miocardiopatía dilatada

La relación entre fibrosis y arritmogénesis se ha documentado en varios estudios al demostrar que el patrón de distribución de aquella y su extensión son predictores de arritmias ventriculares tanto espontáneas como inducibles con independencia de la función ventricular. La localización precisa de la cicatriz (endocárdica, intramural o epicárdica) repercute de forma directa en las posibilidades de éxito terapéutico intervencionista mediante ablación. Aunque la RM con realce tardío de gadolinio



Figura 4. Patrones electrocardiográficos en ritmo sinusal sugestivos de localización de escara anteroseptal (arriba) o inferolateral (abajo) en miocardiopatía dilatada no isquémica. Olóriz y cols.³³

es la prueba que permite la caracterización anatómica precisa del sustrato arritmogénico³², el análisis del ECG basal (Figura 4) puede orientarnos desde el principio en la localización de la escara en este sustrato de miocardiopatía no isquémica³³.

ELECTROFISIOLOGÍA DE LAS ARRITMIAS VENTRICULARES EN MCD

La existencia de áreas de fibrosis intersticial favorece la anisotropía en la conducción del impulso eléctrico y contribuye al desarrollo de retrasos de conducción y bloqueos funcionales causantes de taquiarritmias por mecanismo de reentrada. La caracterización del sustrato electrofisiológico de las taquicardias ventriculares en la MCD se debe

a los datos obtenidos mediante los sistemas de navegación electroanatómica para su mapeo y ablación, en los que la cicatriz se define como áreas de voltaje $< 0,5$ mV en registros bipolares. En este sentido, varios estudios han subrayado el papel del sustrato anatómico en la electrofisiología de las TV de la MCD^{34,35}. Dichos estudios han coincidido en el hallazgo de:

- Regiones confluyentes de electrogramas anormales en la mayoría de los pacientes con TV, cuya localización suele ser en área septal anterior o lateral basal de ventrículo izquierdo, adyacente al anillo valvular mitral
- El origen de las TV suele estar en relación con áreas de bajo voltaje



Figura 5: Taquicardia ventricular por reentrada rama-rama. A: taquicardia a 220 lpm en paciente de 76 años con MCD y síncope. B: ritmo basal (FA permanente) en mismo paciente. Tras implante de DAI presentó recurrencias de misma morfología que en A; tras ablación rama derecha no volvió a recurrir dicha TV en > 10 años de seguimiento.

c. La escara adyacente al anillo valvular puede situarse en endocardio pero suele ser más extensa en el epicardio.

Olóriz y cols.³⁶ han publicado recientemente que cicatrices de localización anteroseptal e inferolateral representan el sustrato arritmogénico fundamental de las MCD. La presencia de una TV de configuración BRI con eje inferior era predictora de cicatriz anteroseptal, con un valor predictivo positivo 100%, mientras que dicho valor se reduce al 89% en una configuración BRD y eje superior para una cicatriz inferolateral. En esta serie, las TV originarias de la cicatriz inferolateral habitualmente requerían ablación epicárdica. Por el contrario, las relacionadas con cicatriz anteroseptal tenían con frecuencia un origen intramural y su abordaje se realizaba desde raíz aórtica o endocardio izquierdo anteroseptal, pero no desde epicardio. En dicho estudio, los subtipos de escara inferolateral mostraban más frecuentemente potenciales tardíos desde epicardio y la tasa de recurrencia arrítmica post ablación fue menor. Finalmente, en un 10% de casos puede existir un sustrato intramural aislado, confinado al septo y con capacidad de

generar múltiples TV de variable configuración no mapeables³⁷.

TAQUICARDIA VENTRICULAR POR REENTRADA RAMA-RAMA (TVRR)

Un aspecto específico a tener en cuenta en los pacientes con MCD es el diagnóstico de TVRR, habiéndose descrito la inducción de este mecanismo de reentrada en hasta 1/3 de pacientes con distintos tipos de MCD no isquémica, especialmente en el seno de distrofia miotónica³⁸. Suele tratarse de taquicardias rápidas (> 200 lpm) y frecuentemente sincopales³⁹. En ritmo sinusal, el ECG muestra típicamente conducción lenta en His-Purkinje que se manifiesta en forma de retraso en conducción interventricular o BRI (Figura 5). La taquicardia clásicamente incorpora ambas ramas: la derecha en sentido anterógrado (de ahí que el patrón de la taquicardia sea configuración BRI) y la izquierda en el retrógrado⁴⁰. Aunque la TVRR suele eliminarse fácilmente mediante ablación de la rama derecha, debe tenerse presente que en el 60-70% de estos pacientes coexisten otros mecanismos de TV ha-

bituales en la MCD y, por tanto, un desfibrilador estará indicado⁴¹. En tal sentido, y dada la clásica presencia de trastorno de conducción con BRI basal deberá plantearse DAI-TRC.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

No disponemos de protocolos fiables de estratificación de riesgo en estos pacientes⁴². Los predictores de evolución global como la fracción de eyección, volumen telediastólico ventricular izquierdo, edad avanzada, hiponatremia, hipotensión, FA, etc también predicen muerte súbita y generalmente reflejan severidad de la enfermedad, pero no predicen específicamente muerte arritmica y no resultan útiles en pacientes con enfermedad menos severa⁴³. Aunque la utilización de la FEVI como base fundamental de decisiones clínicas presenta serias limitaciones, se acepta en la práctica que una FEVI $\leq 35\%$ constituye el criterio primario de implante de desfibrilador en prevención primaria de muerte arritmica. No obstante, factores clínicos como la clase funcional, historia de insuficiencia cardiaca, edad, TV no sostenidas, trastorno de conducción intraventricular, FA y otros influyen en el riesgo arritmico y total, mejorando el valor pronóstico de una función ventricular deprimida. Igualmente, en los últimos años, se ha venido confirmando en varios estudios el valor predictivo de técnicas de imagen como la RM con realce tardío en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica⁴⁴. En una serie de 141 pacientes estudiados por Hombach y cols. los predictores de mal pronóstico (muerte cardiaca) fueron una duración QRS >110 ms, presencia de comorbilidades (diabetes mellitus), y realce tardío de gadolinio en la resonancia⁴⁵.

En pacientes con MCD el síncope se asocia con aumento del riesgo de muerte súbita cardiaca independientemente del mecanismo causante del síncope, habiéndose observado que la incidencia de descargas apropiadas de desfibrilador es similar entre los pacientes con síncope y los de prevención secundaria^{46,47}. Tanto la extrasistolia ventricular como la TV no sostenida se correlacionan con la severidad de la enfermedad y son marcadores sensibles pero poco específicos. Sin embargo, se ha sugerido que las TVNS puede ser más específica en aquellos con mejor FEVI, habiendo detectado una similar incidencia de arritmias malignas en pacientes con TVNS y FEVI $> 35\%$ que en FEVI $< 35\%$ sin/con TVNS. La aplicabilidad clínica de otros parámetros como la alternancia de onda T, prolongación o dispersión del intervalo QT, etc en la estratificación de riesgo es también muy limitada.

El papel del estudio electrofisiológico para este cometido es secundario dado la baja inducibilidad de TV en los pacientes con MCD, su baja reproducibilidad, y el bajo valor predictivo de la TV inducida mediante estimulación programada. Gatzoulis y cols.⁴⁸ han publicado recientemente los hallazgos de la estimulación programada ventricular en 158 pacientes con MCD sin historia de taquiarritmias ventriculares sostenidas. Se indujo TV sostenida en 13%, flutter ventricular en 6% y TV polimorfa/FV en 9%. Recibieron un DAI 41 de los 44 pacientes con arritmias inducibles y 28 de los no inducibles. En un seguimiento medio de 42 meses, 73% de quienes habían presentado arritmias inducibles que portaban DAI sufrieron taquiarritmias terminadas por el dispositivo, en comparación con 18% de quienes siendo portadores de DAI no habían presentado arritmias inducibles en el estudio. En conjunto, aunque la inducción mediante esta técnica de una TV sostenida incrementa el riesgo de muerte arritmica, en la mayoría de los pacientes que eventualmente morirán repentinamente la prueba no inducirá TV. En el paciente asintomático con MCD, la FEVI y la presencia de TV en Holter constituyen los predictores de mayor significado y utilidad clínica. Como se ha mencionado, la extensión de la fibrosis miocárdica en la RM se relaciona con la incidencia de taquiarritmias ventriculares de diverso significado en el seguimiento.

TRATAMIENTO

El uso de betabloqueantes e iECA mejora la mortalidad total en pacientes con insuficiencia cardiaca y reduce el riesgo de muerte súbita cardiaca⁴⁹. Por contra, el uso de antiarrítmicos para prevención primaria en pacientes con MCD no mejora la supervivencia y no se recomienda. En pacientes con arritmias ventriculares sintomáticas, la amiodarona suele ser el fármaco de elección por su ausencia de efectos hemodinámicos negativos relevantes. Una cantidad de extrasístoles ventriculares y TVNS por encima del 10-20% de complejos puede acentuar la miocardiopatía y agravar la disfunción ventricular. La disminución de la carga arritmica por medios farmacológicos o intervencionistas debe plantearse en tales casos. La amiodarona puede mejorar la calidad de vida en pacientes portadores de desfibrilador que presentan descargas apropiadas frecuentes al reducir el número de choques, ya que tanto el sotalol como la amiodarona pueden prolongar la longitud de ciclo de la taquicardia e incrementar la probabilidad de su interrupción mediante sobreestimulación. En conjunto, aunque la amiodarona puede mejorar la mortalidad y reducir la incidencia de muerte súbi-

ta, es inferior a la terapia con DAI para la prevención secundaria.

ABLACIÓN CON CATÉTER EN MCD

En los últimos años se ha sugerido la indicación de ablación de TV en los pacientes con MCD que presentan un primer episodio arritmico en conjunción con implante de DAI; no obstante, la mayoría de las indicaciones de ablación con catéter en los pacientes con MCD se realiza en el contexto de descargas frecuentes del DAI e ineficacia de tratamiento antiarrítmico. Tampoco es inusual la ablación de focos ectópicos ventriculares cuya extrasistolia frecuente se considera un agravante de la disfunción ventricular⁵⁰. En este sustrato y, dada la previsible evolución del proceso miopático y su difícil estratificación de riesgo, el implante de DAI no suele ser alternativa a un tratamiento ablativo exitoso, sino su complemento terapéutico, al menos en la mayoría de los casos. El plan de abordaje intervencionista debe iniciarse idealmente con un documento electrocardiográfico de la TV en ECG de 12 derivaciones⁵¹ y una caracterización del sustrato arritmico mediante RM de realce tardío que permita definir con precisión el tejido cicatrizal, dado que la mayoría de tales TV se originan en circuitos localizados en estas áreas⁵². No debe obviarse el análisis del ECG ya que puede aportar información tanto sobre el área de interés como de su localización endo/epicárdica⁵³.

En pacientes con TV estables se puede iniciar el mapeo de la activación endocárdica y realizar las maniobras habituales de encarrilamiento y *pace-mapping* en las áreas de localización frecuente de estas TV: en torno al anillo mitral. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con MCD presentan TV inestables o no sostenidas y su caracterización se realiza en ritmo sinusal mediante mapeo del sustrato basado en la identificación de electrogramas locales anómalos (fraccionados, multipotenciales, de componentes tardíos) y en la localización de áreas de electrogramas de baja amplitud (mapeo de voltaje)⁵⁴. Este mapeo de sustrato previo a la inducción de la TV permitirá minimizar el tiempo necesario en arritmia para acabar de definir sus características antes de iniciar las aplicaciones de RF. Aunque no es típico de la MCD grandes áreas de cicatriz, si es característico de este sustrato encontrar extensas áreas de fibrosis intersticial. Tales haces de tejido fibroso pueden representar barreras de conducción intramiocárdica y originar fragmentación y potenciales tardíos, especialmente en ciertos tipos de miocardiopatías. La identificación de potenciales aislados en los puntos críticos de

ablación se asocia a un mejor resultado a corto y medio plazo⁵⁵.

Mapeo de voltaje electroanatómico

El mapeo de voltaje en ritmo sinusal y/o en estimulación ventricular demuestra en estos pacientes un área de electrogramas anormales generalmente modesta, que raramente supera el 25% de la superficie endocárdica del ventrículo izquierdo, habitualmente cerca de la base, en torno a aorta y mitral con extensión apical desde allí. El área de escara (definida como $< 0,5$ mV) representa aproximadamente un 27% del sustrato endocárdico total anómalo. Desde el punto de vista electrofisiológico, la salida miocárdica del circuito de estas TV suele corresponderse con éstas áreas basales de electrogramas anómalos.

Tras la construcción de un mapa de voltaje endocárdico en ritmo sinusal se intenta la inducción de la TV mediante estimulación programada. No es inusual en este sustrato la inducción de varias morfologías, siendo de gran importancia la documentación de la taquicardia ventricular clínica, si bien hay que asumir que alguna de las inducidas pueden ser clínicas en el futuro. En cualquier caso, el mapeo se dirige entonces a todas las TV monomorfas sostenidas inducibles hemodinámicamente toleradas para identificar sitios con actividad presistólica o mediodiastólica. El circuito puede acabar de determinarse mediante maniobras de encarrilamiento con fusión oculta y otras. En casos de TV no toleradas hemodinámicamente el *pace-mapping* puede ayudar a regionalizar el área de interés.

Mapeo epicárdico

Cuando el mapeo y ablación endocárdica son inefectivos debe considerarse el abordaje epicárdico, ya que este acceso se estima necesario en el 30% de casos (Figura 6). De hecho, dada la frecuente necesidad de un acceso epicárdico en la ablación de TV en MCD, probablemente la estrategia más eficaz y eficiente sea la punción pericárdica antes de administración de heparina, especialmente cuando los datos del ECG y las técnicas de imagen apoyan el origen epicárdico de la taquicardia. Así, cuando la RM evidencia una gran escara epicárdica y el ECG apoya ese origen tiene más sentido comenzar por un mapeo desde epicardio. En abordaje epicárdico, las TV más frecuentemente se relacionan con tejido cicatrizal que se extiende a lo largo de porciones basales laterales de ventrículo izquierdo. La aplicación de energía puede verse limitada por la proximidad de vasos coronarios o del nervio frénico. El sustrato intramural es más común –como se ha mencionado antes– en escaras que afectan septo basal y re-

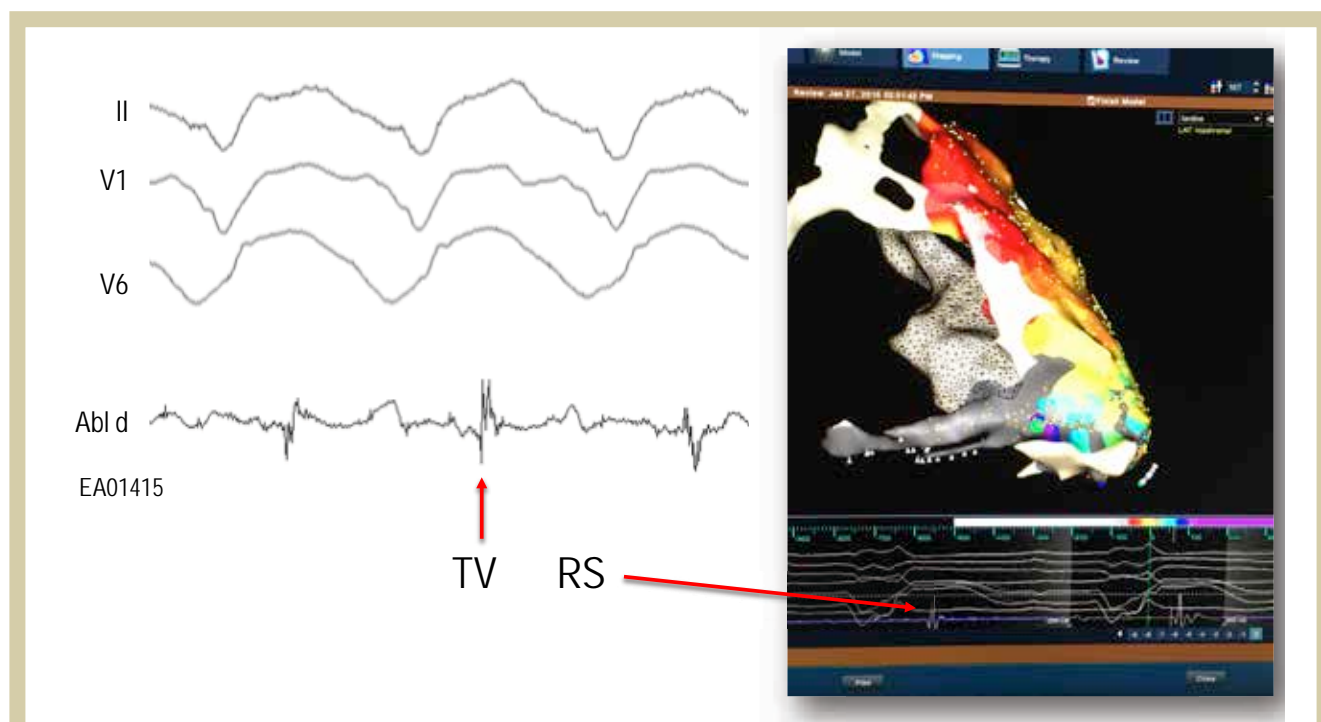


Figura 6. Mapeo epicárdico (NavX) de una TV en un paciente con MCD idiopática; se registra un amplio potencial tanto en taquicardia ventricular (TV) como en ritmo sinusal (RS) en el punto de interrupción definitiva de la arritmia a los 3 segundos del inicio del pulso de radiofrecuencia. El mapeo previo en la vertiente endocárdica de esta área había mostrado potenciales aislados pero de menor amplitud y las aplicaciones habían sido ineficaces

gión periaórtica. Aunque la aplicación de RF desde ambos lados de septo puede resultar exitosa, lo cierto es que este sustrato conlleva una alta tasa de resultados parciales.

Para las TV sostenidas y mapeables la ablación se focaliza en istmos críticos del circuito de reentrada definidos mediante las técnicas antes referidas de activación, encarrilamiento y *pace-mapping*. En casos de TV no mapeables se realizan aplicaciones lineales guiadas por mapeo de sustrato y *pace-mapping* en el entorno del borde de la cicatriz. El uso de catéteres irrigados es imprescindible por la mayor extensión intramiocárdica de su lesión, habitualmente con ajustes de aplicación de energía de 30-35 W y caída de impedancia de 10 Ω . En el punto de interrupción de la TV suele continuarse el pulso hasta completar 1,5-2 minutos.

El objetivo del procedimiento de ablación sería la ausencia de inducibilidad de toda TV sostenida. La tasa de éxito de la ablación depende de la localización del sustrato y éste puede ser endocárdico, intramural o epicárdico; en general la tasa de éxito es menor que en TV de sustrato isquémico. En centros experimentados, se ha comunicado ausencia de inducibilidad post ablación de estas TV en un 38-67% de los pacientes, siendo la inducción predictora de recurrencia clínica⁵⁶. La tasa de

complicaciones mayores (tañonamiento, embolia, muerte) de la ablación de TV en MCD se estima en menos del 5%.

PREVENCIÓN DE MUERTE SÚBITA EN MCD

En prevención primaria, una serie de ensayos clínicos han comparado la terapia de DAI (sola o en combinación con CRT) contra placebo o amiodarona en pacientes con MCD. Algunos de éstos se llevaron a cabo en un tiempo en el que la terapia farmacológica óptima estaba en evolución y mostraban limitaciones en su diseño y seguimiento para encontrar diferencias significativas en supervivencia. En este contexto, cuatro estudios (CAT, AMIOVIRT, DEFINITE, y SCD-HeFT)⁵⁷ examinaron el efecto de terapia con DAI convencional para la prevención primaria de muerte súbita. Otro estudio, el COMPANION⁵⁸, comparó DAI-TRC, MP-TRC, y amiodarona en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada (clase III-IV) y wQRS > 120 ms. En algunos ensayos como el CAT, AMIOVIRT, DEFINITE sólo se incluyeron pacientes con MCD no isquémica, mientras que en el SCD-HeFT y COMPANION se incluyeron pacientes con disfunción ventricular de origen tanto isquémico como no isquémico. El SCD-HeFT⁵⁹ fue uno de los estudios

de mayor trascendencia para establecer las Guías clínicas actuales en este contexto. Se aleatorizaron 2521 pacientes con disfunción ventricular de origen isquémico y no isquémico (Clase NYHA II-III) y FEVI < 35% a recibir placebo, amiodarona, o un DAI. En este estudio, el dispositivo era un modelo monocameral programado en exclusiva para choques de alta energía –se excluyeron terapias de estimulación antitaquicardia. A los 5 años de seguimiento, se obtuvieron unas reducciones de mortalidad absoluta y relativa en el grupo DAI comparado con placebo del 7,2% y del 23% respectivamente ($p=0.007$). Un análisis conjunto de los datos disponibles de estos cinco ensayos de prevención primaria totaliza 1854 pacientes con MCD no isquémica, y muestra una reducción estadísticamente significativa del 31% en mortalidad total a favor del DAI respecto a terapia farmacológica. En la actualidad, se considera indicación de implante DAI (Clase I) para un paciente con MCD con clase funcional II ó III con FEVI $\leq 35\%$ a pesar de tratamiento farmacológico óptimo.

Los pacientes con MCD y clase funcional I de NYHA tienen una baja mortalidad y el teórico efecto beneficioso esperado con el tratamiento de DAI sería moderado; este grupo de pacientes no fueron incluidos en los estudios aleatorizados que constituyen las bases de las indicaciones actuales. En el otro extremo de clase funcional, los pacientes en grado IV de NYHA suelen tener una esperanza de vida inferior a 12 meses y la implantación de un DAI no está indicada. No obstante, en un paciente en que finalmente se consigue su alta y estabilización en Clase III puede plantearse el implante preventivo. Aquellos enfermos con insuficiencia cardiaca grave a la espera de un trasplante cardiaco presentan alto riesgo de muerte súbita y el implante de un DAI es razonable (indicación de clase IIa) para quienes se encuentran a la espera de un trasplante cardiaco y no están hospitalizados. Finalmente, las Guías también consideran (Clase IIa) el implante de un DAI en los pacientes con MCD relacionada con mutación LMNA y ciertos factores de riesgo clínicos: TVNS, FEVI < 45%, sexo masculino.

En lo referente a prevención secundaria, los pacientes con MCD no isquémica y episodios previos de FV o TV sostenida mal tolerada presentan un riesgo arritmico vital elevado y son candidatos a DAI. El tratamiento antiarritmico no ha demostrado mejorar la supervivencia, y varios estudios han confirmado que el beneficio aportado por un DAI en el subgrupo de pacientes con MCD no isquémica era de magnitud al menos similar al obtenido en el grupo de los pacientes con miocardiopatía de base isquémica.

El síncope se asocia en los pacientes con MCD con un mayor riesgo de muerte súbita, independientemente de la etiología y mecanismo de la pérdida de conciencia⁶⁰. Adicionalmente, tras el implante de un DAI, estos pacientes reciben descargas adecuadas en número comparable a las que experimenta una cohorte de prevención secundaria. Con estas consideraciones, las Guías actuales recomiendan el implante de un DAI como indicación (Clase I) en la MCD tras una parada cardiaca, una TV sostenida o tras un síncope inexplicado con inducción de una TV o FV sostenida clínicamente relevante y hemodinámicamente significativa en un estudio electrofisiológico. En los pacientes sin arritmia inducible en dicha prueba, el tratamiento con DAI se considera razonable (Clase IIa) en aquellos con MCD, disfunción significativa del ventrículo izquierdo y un síncope inexplicado.

Estimulación biventricular

Entre un 30-50% de pacientes con MCD presentan trastorno de conducción intraventricular que ocasiona QRS > 120ms, la mayoría con patrón de configuración BRI. El consiguiente retraso en la contracción de pared libre de VI ocasiona su contracción asincrónica respecto al septo con sus deletéreas consecuencias hemodinámicas que puede contrarestarse mediante terapia de resincronización. Los pacientes con MCD están ampliamente representados en las series que han validado los efectos de esta terapia. El estudio CARE-HF incluyó 813 pacientes (43% MCD) en clase III-IV FEVI < 35% y QRS > 120ms⁶¹. A los 2,5 años de seguimiento se detectó una reducción de mortalidad del 36% en el grupo randomizado a estimulación biventricular. En el estudio COMPANION, 1520 pacientes en clase funcional III-IV, wQRS > 120ms, intervalo PR > 150ms, y FEVI < 35% se aleatorizaron según diseño 1:2:2 a tratamiento farmacológico óptimo, MP-TRC, DAI-TRC. El 44% de los pacientes tenían MCD no isquémica. En los grupos de MP-TRC y DAI-TRC se observó una reducción de mortalidad y hospitalización del 34% y 40% respectivamente en comparación con el grupo de tratamiento médico, con una reducción en mortalidad total de 36% para el grupo de DAI-TRC que alcanzó significación estadística. Estudios más recientes han demostrado así mismo la utilidad de la terapia de resincronización en pacientes oligosintomáticos con BRI y FEVI disminuida.

La incidencia de arritmias en el seguimiento de los pacientes con MCD sometidos a estimulación biventricular y su relación con los parámetros funcionales y las dimensiones del ventrículo izquierdo no están totalmente establecidas. En un estudio de 269 pacientes (46% con MCD no isquémica)

sometidos a DAI-TRC por indicaciones estándar la incidencia de terapia apropiadas fue del 36% en 4 años de seguimiento⁶². El grupo con diámetro telesistólico VI > 61 mm tuvieron una incidencia de arritmias ventriculares del 51% a 3 años, mientras que en el grupo con diámetro menor esa cifra fue del 26% ($p=0.001$). En este grupo con diámetro telesistólico de VI < 61 mm los predictores en análisis multivariado de terapia apropiada fueron ausencia de tratamiento con betabloqueantes, FEVI < 20% e historia de TV sostenida.

La relación en ciertos pacientes entre terapia de resincronización y proarritmia ha sido reconocida en los últimos años. El grupo de Della Bella⁶³ ha publicado recientemente una serie de pacien-

tes con proarritmia (tormenta arritmica) relacionada con dicha terapia. En la mitad de los casos, la patogénesis de la miocardiopatía dilatada era idiopática y la proarritmia se correlacionaba con la posición del electrodo ventricular izquierdo en la cicatriz epicárdica. La ablación epicárdica en estas áreas resultó eficaz para el control de la tormenta arritmica y conseguir el posterior retorno a una estimulación biventricular efectiva. Como implicaciones prácticas de estas observaciones, probablemente debe evitarse emplazar el electrodo izquierdo en zonas de cicatriz y/o zonas de conducción lenta -localizables mediante técnicas de imagen preprocedimiento- o ante un intervalo S-QRS > 40 ms en el test de umbral.

BIBLIOGRAFÍA

- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29:270-6.
- Lakdawala NK, Winterfield JR, Funke BH: Dilated cardiomyopathy. *Circulation Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6:228-237
- Pugh TJ, Kelly MA, Gowrisankar S, et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet Med* 2014; 16:601-8.
- Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2013; 34:1448-58.
- Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nature Reviews Cardiology* 2013; 10: 531-547
- Kamisago M, Sharma SD, DePalma SR, et al.: Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 343:1688-1696.
- Haas J, Freese KS, Peil B, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2015; 36: 1123-35.
- Remme CA. Cardiac sodium channelopathy associated with SCN5A mutations: electrophysiological, molecular and genetic aspects. *J Physiol* 2013; 591:4099-116.
- van Rijnsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, et al.: Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59:493-500.
- Kandolin R, Lehtonen J, Kupari M. Cardiac sarcoidosis and giant cell myocarditis as causes of atrioventricular block in young and middle-aged adults. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4:303-9.
- Calvo N, Bisbal F, Cuiu E, et al. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 9; 168(4):4093-7.
- Medi C, Kalman JM, Haqqani H, et al. Tachycardia-mediated cardiomyopathy secondary to focal atrial tachycardia: long-term outcome after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1791-7.
- Ling LH, Kalman JM, Ellims AH, et al. Diffuse ventricular fibrosis is a late outcome of tachycardia-mediated cardiomyopathy after successful ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6:697-704.
- Spector P, Reynolds MR, Calkins H, et al. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2009; 104:671-7.
- Waldo AL, Feld GK. Inter-relationships of atrial fibrillation and atrial flutter mechanisms and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:779-86.
- Stevenson WC, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:910-1.
- Lee G, Sanders P, Kalman JM. Catheter ablation of atrial arrhythmias: state of the art. *Lancet* 2012; 380:1509-19.
- Middlekauff HR, Stevenson WC, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991; 84:40-8.
- Sanders P, Morton JB, Davidson NC, et al. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation* 2003; 108:1461-8.
- Stiles MK, Wong CX, John B, et al. Characterization of atrial remodeling studied remote from episodes of typical atrial flutter. *Am J Cardiol* 2010; 106:528-34.
- Talajic M, Khairy P, Levesque S et al. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1796-802.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130: 2071-104.
- Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, et al. A Randomized Controlled Trial of Catheter Ablation Versus Medical Treatment of Atrial Fibrillation in Heart Failure (The CAMTAF Trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7:31-38.
- Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7(6):1011-8.
- Luu M, Stevenson WC, Stevenson LW, et al.: Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* 1989; 80:1675-1680.
- Hjalmarson A, Fagerberg B. MERIT-HF mortality and morbidity data. *Basic Res Cardiol*. 2000; 95 Suppl 1:198-103.
- von Olshausen K, Schafer A, Mehmel HC, et al. Ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1984; 51:195-201.
- Issa ZF, Miller JM, Zipes DP. Ventricular tachycardia in nonischemic dilated cardiomyopathy. En: *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology*. 2ª edición. Elsevier Ed. 2012.
- Josephson ME. *Clinical cardiac electrophysiology. Techniques and interpretations*. Lippincott Williams & Wilkins; 5ª edición. Filadelfia, 2015.

30. Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1987;60:1340-55.
31. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2260-4.
32. Nazarian S, Bluemke DA, Lardo AC, et al. Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112:2821-5.
33. Olóriz T, Wellens HJJ, Santagostino et al. The value of the 12-lead electrocardiogram in localizing the scar in non-ischemic cardiomyopathy. *Europace* 2015 (ahead of print).
34. Hsia HH, Callans DJ, Marchlinski FE. Characterization of endocardial electrophysiological substrate in patients with nonischemic cardiomyopathy and monomorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2003; 108:704-10.
35. Soejima K, Stevenson WG, Sapp JL, et al. Endocardial and epicardial radiofrequency ablation of ventricular tachycardia associated with dilated cardiomyopathy: the importance of low-voltage scars. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1834-42.
36. Oloriz T, Silberbauer J, Maccabelli G, et al. Catheter ablation of ventricular arrhythmia in nonischemic cardiomyopathy: antero-septal versus inferolateral scar sub-types. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7:414-23.
37. Haqqani HM, Tschabrunn CM, Tzou WS, et al. Isolated septal substrate for ventricular tachycardia in nonischemic dilated cardiomyopathy: incidence, characterization, and implications. *Heart Rhythm* 2011;8:1169-76.
38. Merino JL, Peinado R, Sobrino JA. Sudden death in myotonic dystrophy: the potential role of bundle-branch reentry. *Circulation*. 2000; 8;101(5):E73.
39. Blanck Z, Dhala A, Deshpande S, et al. Bundle branch reentrant ventricular tachycardia: cumulative experience in 48 patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:253-62.
40. Caceres J, Jazayeri M, McKinnie J, et al.: Sustained bundle branch reentry as a mechanism of clinical tachycardia. *Circulation* 1989; 79:256-270
41. Lopera G, Stevenson WG, Soejima K, et al. Identification and ablation of three types of ventricular tachycardia involving the His-Purkinje system in patients with heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:52-8
42. Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, et al. ACCF/ HRS/AHA/ASE/HFSA/ SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1318-68.
43. Grimm W, Christ M, Bach J, et al.: Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation*. 108:2883-2891 2003
44. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM, Salerno M. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:250-258.
45. Hombach V, Merkle N, Bernhard P, et al: Prognostic significance of cardiac magnetic resonance imaging: Update 2010. *Cardiol J*. 17:549-557 2010.
46. Olshansky B, Poole J, Johnson G, et al. Syncope predicts the outcome of Cardiomyopathy patients. *J Am Coll Cardiol* 2008.
47. Knight BP, Goyal R, Pelosi F, et al. Outcome of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and unexplained syncope treated with an implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1964-70.
48. Gatzoulis KA, Vouliotis AI, Tsiachris D, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in a nonischemic dilated cardiomyopathy population: reappraisal of the role of programmed ventricular stimulation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6:504-12.
49. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al.: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:1349-1355
50. Lee GK, Klarich KW, Grogan M, et al. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: a treatable condition. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5:229-36.
51. Berrueto A, Mont L, Nava S, et al.: Electrocardiographic recognition of the epicardial origin of ventricular tachycardias. *Circulation* 2004; 109:1842-1847.
52. Piers SR, Tao Q, van Huls van Taxis CF, et al. Contrast-enhanced MRI-derived scar patterns and associated ventricular tachycardias in nonischemic cardiomyopathy: implications for the ablation strategy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6:875-83.
53. Valles E, Bazan V, Marchlinski FE. ECG criteria to identify epicardial ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:63-71.
54. Bogun FM, Crawford TC. Ablation of ventricular tachycardia associated with nonischemic cardiomyopathy. En: Huang SK, Miller JM. *Catheter ablation of cardiac arrhythmias*. Elsevier; 3ª Edición, 2015.
55. Kuhne M, Abrams G, Sarrazin JF, et al.: Isolated potentials and pace-mapping as guides for ablation of ventricular tachycardia in various types of nonischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21:1017-1023.
56. Piers SR, Leong DP, van Huls van Taxis CF, et al.: Outcome of ventricular tachycardia ablation in patients with nonischemic cardiomyopathy: the impact of noninducibility. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6:513-521.
57. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A et al. The task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology: 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of cardiology. *Eur Heart J* 2015 36:2793-2867.
58. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
59. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352: 225-237.
60. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:110-6.
61. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. for the Cardiac Resynchronization Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Eng J Med* 2005; 352:1539-49.
62. Friedman DJ, Altman RK, Orencole M, et al.: Predictors of sustained ventricular arrhythmias in cardiac resynchronization therapy. *Circulation Arrhythm Electrophysiol*, 2012. 5:762-772
63. Roque C, Trevisi N, Silberbauer J, et al. Electrical Storm Induced by Cardiac Resynchronization Therapy Is Determined by Pacing on Epicardial Scar and Can be Successfully Managed by Catheter Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 1064-69.

TECNOLOGÍA CUADRIPOLAR TRC-D AVANZADA

Claria MRI™ Quad CRT-D Surescan™
Amplia MRI™ Quad CRT-D Surescan™
Compia MRI™ Quad CRT-D Surescan™



AMPLIANDO EL ACCESO A RM



Medtronic
Further, Together

Arritmias en la miocardiopatía restrictiva

Tomás Ripoll Vera

Servicio de Cardiología. Hospital Son Llatzer & Idispa, Palma De Mallorca

INTRODUCCIÓN Y ASPECTOS GENERALES

La miocardiopatía restrictiva (MCR) es una alteración primaria de la función diastólica causada por un trastorno en la dinámica del llenado ventricular, lo que resulta en un incremento de las presiones telediastólicas ventriculares y dilatación auricular. La función sistólica está preservada en la mayoría de los casos, aunque depende de la causa subyacente¹. Los pacientes suelen presentar signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, con una elevada mortalidad y en muchos casos requieren trasplante cardiaco. En la práctica clínica es fundamental realizar un correcto diagnóstico diferencial con la pericarditis constrictiva, debido a la diferente forma de tratamiento de ambas patologías.

Las MCR pueden afectar al ventrículo izquierdo, al derecho o a ambos. Dependiendo de ello, la sintomatología y los hallazgos en la exploración y técnicas complementarias pueden ser distintos, pero en general los pacientes adultos presentan disnea, fatiga y baja capacidad funcional. Pueden tener palpitations y mareos en relación con arritmias supraventriculares, y no son infrecuentes las com-

plicaciones tromboembólicas como presentación inicial de la enfermedad. En niños se manifiesta más como retraso en el crecimiento, fatigabilidad y en ocasiones síncope. A medida que progresa la enfermedad, aparecen signos de aumento de la presión venosa yugular, edemas periféricos, hepatomegalia y ascitis².

El ECG de la forma biventricular (la más frecuente) suele presentar signos de dilatación muy importante de ambas aurículas. Es frecuente la desviación del eje eléctrico a la derecha y muchas veces existe un bloqueo de rama derecha o izquierda, aun cuando pueden verse signos de crecimiento ventricular izquierdo. La fibrilación auricular (FA) se presenta en aproximadamente el 40%-50% de los casos¹. En la forma secundaria más frecuente, la amiloidosis, el ECG muestra voltajes disminuidos con ondas Q que sugieren necrosis miocárdica (pseudoinfarto), eje desviado a la izquierda, taquiarritmias y, frecuentemente, trastornos de la conducción³.

La ecocardiografía constituye la base para el diagnóstico. Los criterios diagnósticos se basan en objetivar fisiología ventricular restrictiva en presencia de volúmenes diastólicos ventriculares reducidos (en uno o en ambos ventrículos), volúmenes ventriculares normales o reducidos y grosor ventricular normal⁴. La función sistólica ventricular está preservada (aunque raramente la contractilidad es totalmente normal). La fisiología restrictiva

Correspondencia

Tomás Ripoll Vera,
Hospital Son Llatzer & IdISPa
Carretera de Manacor, Km 4. 07198 Palma de Mallorca
Teléfono: 871202275 Fax 871202351
Email: tripoll@hssl.es

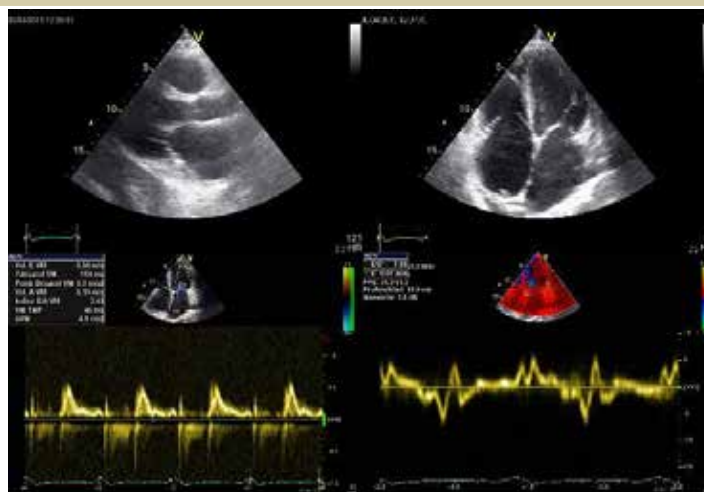
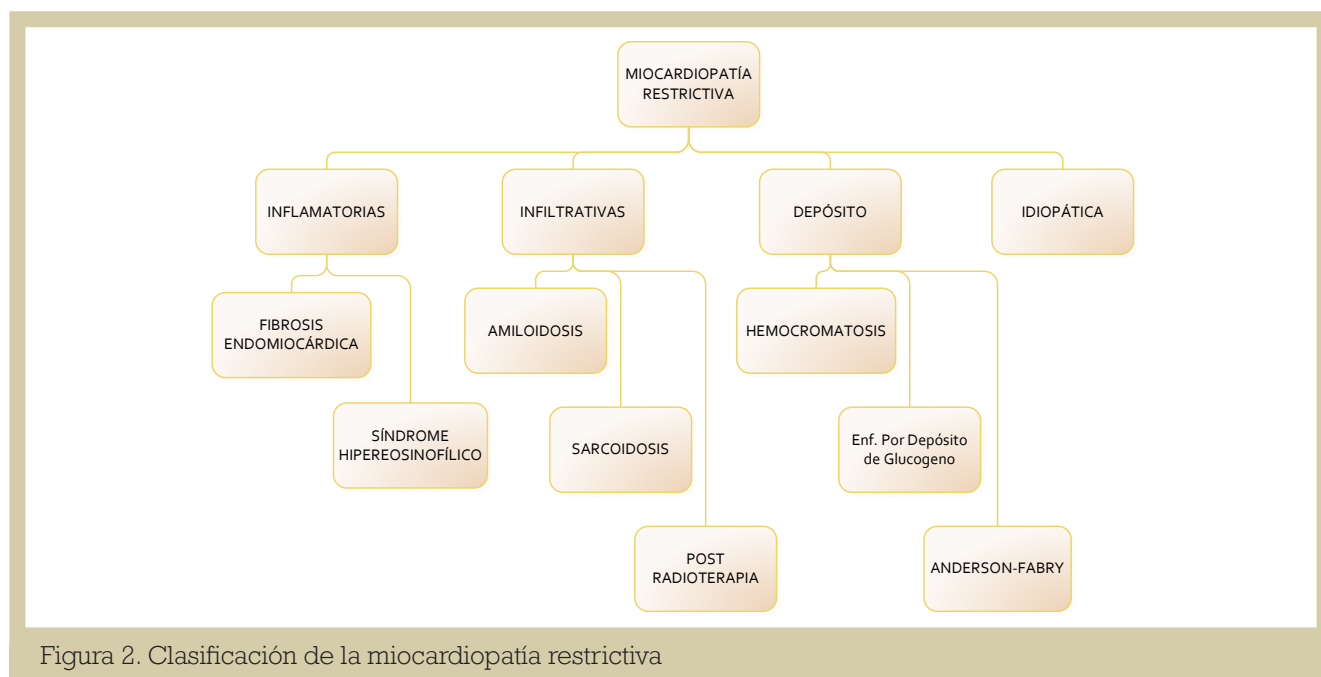


Figura 1. Ecocardiograma 2D y Doppler tisular de un paciente con MCR. Se observa severa dilatación biauricular, leve dilatación biventricular, y patrón de llenado ventricular izquierdo restrictivo.



puede presentarse en otras miocardiopatías como en la miocardiopatía hipertrófica (MCH), dilatada (MCD) o enfermedades de depósito, como la amiloidosis, enfermedad de Fabry, hemocromatosis, etc. (Figura 1).

La resonancia magnética es la mejor técnica para valorar la morfología del miocardio y el grosor del pericardio, así como la presencia y distribución de la fibrosis miocárdica. Ante la sospecha, el estudio hemodinámico diagnostica la enfermedad (sobre todo la distingue de la pericarditis constrictiva) y, en algún caso, puede establecerse la etiología mediante una biopsia endomiocárdica.

Las MCR tienen, en general, mal pronóstico, en especial las formas infiltrativas, que condicionan un pronóstico fatal a corto plazo desde que aparecen los síntomas. El trasplante cardíaco puede estar indicado en algunos casos.

Las formas secundarias o no idiopáticas de miocardiopatías son poco frecuentes, aunque es de vital importancia diagnosticarlas por su trascendencia terapéutica. Conviene recordar que los hallazgos sugestivos de cada etiología concreta no hay que buscarlos en el corazón, sino en el resto de órganos y sistemas. La miocardiopatía secundaria más frecuente en nuestro medio es la miocardiopatía amiloidótica. También son relativamente frecuentes en la práctica clínica las miocardiopatías sarcoidóticas, fibrosis endomiocárdica, y debidas a radiación y antraciclina² (Figura 2).

Dentro de la MCR idiopática se encuadra la forma familiar o hereditaria. La herencia autosómica dominante es la más habitual. Aunque una gran parte

de los genes asociados a esta patología se asocian a otros tipos de miocardiopatías (especialmente MCH y MCD), también existen algunos relacionados principalmente con este fenotipo. La probabilidad de detectar una mutación probablemente causal de la enfermedad en un paciente con sospecha de MCR es desconocida, pero puede que se aproxime al 50% con los paneles actuales de ultrasecuenciación. El rendimiento diagnóstico podría ser mayor en los casos con un fenotipo claro e historia familiar de la enfermedad. Los principales genes a estudio son: ACTC1, DES, GLA, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, TNNT3, TNNT2, TPM1, TTR^{5,6,7}. Recientemente se ha relacionado en un artículo a una mutación en Titina (TTN) como causante de MCR en una familia⁸.

ARRITMIAS AURICULARES Y VENTRICULARES

Existe poca información en la literatura y pocas series tratan sobre la presencia o el tratamiento de arritmias en la MCR.

Las arritmias supraventriculares, principalmente la FA, son en general muy frecuentes debido a la gran dilatación auricular y la fisiología restrictiva⁹. En la forma biventricular, la FA es muy frecuente, se presenta en aproximadamente el 40%-50% de los casos. Por el contrario, es menos frecuente en la forma aislada del VI (10-20%) y en la forma aislada de VD (20-30%). Cuando la FA está presente se asocia a una alta incidencia de tromboembolias.

En la amiloidosis la presencia de síncope o presíncope es habitual y es el resultado de la com-



Figura 3. Evolución del ECG en 4 años (arriba 2006, abajo 2010) en un paciente con MCR por desminopatía. Se observa la llamativa disminución de los voltajes y la aparición de extrasistolia ventricular muy frecuente.

binación de la disfunción autonómica (que estos pacientes suelen presentar) y/o arritmias en un corazón con poca reserva funcional. Los depósitos alteran la regulación adrenérgica del corazón, así como la regulación basal y la respuesta cardiaca a la estimulación neurohormonal¹⁰. La aparición de síncope de esfuerzo tiene un pronóstico infausto, ya que es un marcador de MCR grave y se asocia a una mortalidad elevada en los 3 meses siguientes, normalmente en relación con muerte súbita¹¹. Aunque las arritmias ventriculares son frecuentes, son causa infrecuente de síncope y no suelen ser el síntoma de presentación. Pese a lo que se piensa habitualmente, los bloqueos auriculoventriculares (AV) de alto grado y la disfunción sintomática del nodo son raros¹². Aunque el nodo sinusal puede estar afectado por los depósitos, los trastornos de la conducción son más propios del sistema His-Purkinje, con la función del nodo AV normalmente preservada. En ocasiones es necesaria la implantación de marcapasos definitivo por trastornos avanzados de la conducción. La muerte

súbita, aunque frecuente en estos pacientes, suele deberse más a disociación electromecánica que al desarrollo de arritmias ventriculares¹³. En series autópsicas el 15%-25% de los casos fallecieron súbitamente.

Mención especial merecen las desminopatías, un grupo de enfermedades raras producidas por mutaciones en el gen de la desmina, la gran mayoría autosómicas dominantes, caracterizadas por miopatía esquelética y miocardiopatía (principalmente restrictiva) con arritmias o trastornos en la conducción, debido a que la desmina es el principal componente de los filamentos intermedios en el músculo cardiaco, esquelético y liso, y de las fibras de Purkinje. En un estudio reciente realizado en España, en una serie de 20 pacientes, 7/11 varones y 3/5 mujeres precisaron marcapasos por bloqueo AV a edades precoces, incluso 2 varones requirieron resincronización ventricular y 3 desfibrilador automático implantable (DAI) por taquicardias ventriculares no sostenidas¹⁴ (Figura 3).

En la sarcoidosis, son manifestaciones clínicas frecuentes los síncope (por trastornos de conducción o arritmias) y la muerte súbita (a veces como primera manifestación; en el 17% por arritmias ventriculares)¹⁵. Los antiarrítmicos son poco útiles en estos pacientes que pueden precisar marcapasos definitivo o DAI por alto riesgo de muerte súbita¹⁶.

En la hemocromatosis son menos frecuentes las arritmias supraventriculares, el bloqueo AV (no relacionado directamente con los depósitos de hierro), el síncope y la muerte súbita¹⁷.

En la fibrosis endomiocárdica el curso clínico es progresivo y el fallecimiento acontece por insuficiencia cardíaca o muerte súbita, presumiblemente arrítmica¹⁸.

VALORACIÓN DIAGNÓSTICA Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO ARRÍTMICO:

La valoración y estratificación de riesgo arrítmico o de muerte súbita en la MCR no está claramente definida en la literatura ni hay guías clínicas al respecto. Sin embargo, cualquiera de las siguientes pruebas puede y debe realizarse para una completa evaluación de la enfermedad, siempre orientado a la sospecha etiológica subyacente e individualizado para cada paciente:

- Anamnesis y exploración física completa por aparatos.
- Analítica general que incluya CK
- Electrocardiograma
- Ecocardiograma
- Cardioresonancia magnética
- Holter ECG
- Ergometría
- Estudio hemodinámico
- Biopsia cardíaca (cuando hay sospecha de enfermedad infiltrativa).
- Estudio genético.

Como la MCR, la MCH, la MCD e incluso la no compactada pueden estar causadas por mutaciones en los mismos genes, la percepción que se tenía hace años de que eran miocardiopatías separadas y entidades clínicas y fisiopatológicas distintas es actualmente difícil de sostener. En la práctica clínica encontramos con frecuencia fenotipos mixtos o solapados, incluso dentro de una misma familia afectada por la misma mutación. Por lo tanto, el diagnóstico de cualquiera de estas miocardiopatías debe conducir al cribado familiar para descartar un trastorno hereditario. La identificación y es-

tratificación de riesgo de los familiares afectados es importante para evitar las complicaciones de la enfermedad y sobre todo disminuir la incidencia de muerte súbita².

TRATAMIENTO

Los diuréticos son útiles para disminuir la congestión venosa sistémica, pero deben utilizarse con precaución porque reducen la presión de llenado ventricular y por consiguiente el gasto cardíaco¹⁹.

La digoxina debe utilizarse con precaución por su potencial arritmogenicidad especialmente en la amiloidosis¹⁹, donde además al unirse a los depósitos de amiloide, puede producirse intoxicación digitalica incluso con concentraciones séricas normales.

La aparición de FA es muy deletérea para estos pacientes, por lo que debe intentarse siempre que se pueda mantener el ritmo sinusal. Puede utilizarse la amiodarona para tal propósito¹⁹. La ablación por radiofrecuencia de taquiarritmias auriculares no es a priori recomendable por la escasa posibilidad de éxito y previsible alta tasa de recidivas, y sólo hay escasos casos publicados con cierto éxito y a corto plazo²⁰. A tener en cuenta, además, la alta frecuencia de trastorno de la función sinusal y conducción AV, con la consiguiente necesidad de implante de marcapasos en una proporción importante de pacientes, o incluso DAI en casos con arritmias ventriculares o riesgo de muerte súbita.

Debido a la gran dilatación auricular debe considerarse iniciar anticoagulantes orales de manera precoz, incluso antes de que se presenten arritmias supraventriculares.

En caso de MCR secundarias a amiloidosis u otras enfermedades infiltrativas ya descritas previamente, pueden considerarse algunos tratamientos específicos, pero en la mayoría de ocasiones la MCR tiene un mal pronóstico, salvo que al paciente se le realice un trasplante cardíaco³.

BIBLIOGRAFÍA

1. L Almenar Bonet y E Zorio Grima. Actualización en Miocardiopatías restrictivas. *Medicine* 2005; 9 (42): 2775-2789.
2. Mogensen J, Arbustini E. Restrictive cardiomyopathy. Current opinión in *Cardiology* 2009, 24: 214-220.
3. P García-Pavía, MT Tomé-Esteban, C Rapezzi. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64 (9): 797-808.
4. Wood MJ, Picard MH. Utility of echocardiography in the evaluation of individuals with cardiomyopathy. *Heart* .2004;90:707-12.
5. Mogensen J, van Tintelen JP, Fokstuen S, Elliott P, van Langen IM, Meder B et al. The current role of next-generation DNA sequencing in routine care of patients with hereditary cardiovascular conditions: a viewpoint paper of the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases and members of the European Society of Human Genetics. *Eur Heart J*. 2015 Jun 7;36(22):1367-70.
6. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal* 2010; 31, 2715–2728.
7. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies: : this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011 Aug;13(8):1077-109.
8. Peled Y, Gramlich M, Yoskovitz G, Feinberg MS, Afek A, Polak-Charcon S et al. Titin mutation in familial restrictive cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2014 Jan 15;171(1):24-30.
9. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol*. 2005;95:535–7.
10. Volpi A, Cavalli A, Maggioni AP, Maturri L, Rossi L. Cardiac amyloidosis involving the conduction system and the aortocoronary neuroreceptors. Clinicopathologic correlates. *Chest*. 1986;90:619–21.
11. Chamarthi B, Dubrey SW, Cha K, Skinner M, Falk RH. Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated AL cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 1997;80:1242–5.
12. Mathew V, Olson LJ, Gertz MA, Hayes DL. Symptomatic conduction system disease in cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 1997;80:1491–2.
13. Falk RH, Rubinow A, Cohen AS. Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: correlation with echocardiographic abnormalities. *J Am Coll Cardiol*. 1984;3: 107–13.
14. Ripoll-Vera T, Zorio E, Gámez JM, Molina P, Govea N, Crémer D. Patrón fenotípico de las miocardiopatías por mutaciones en el gen de la desmina. Estudio clínico y genético en dos unidades de cardiopatías familiares. *Rev Esp Cardiol*. 2015 Nov;68(11):1027-9.
15. Chapelon-Abrie C, de Zuttere D, Duhaut P, Veyssier P, Wechsler B, Huang du LT, et al. Cardiac sarcoidosis: a retrospective study of 41 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:315-34.
16. Winters SL, Cohen M, Greenberg S, Stein B, Curwin J, Pe E, et al. Sustained ventricular tachycardia associated with sarcoidosis: assessment of the underlying cardiac anatomy and the prospective utility of programmed ventricular stimulation, drug therapy and an implantable antitachycardia device. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:937-43.
17. Fernández-Yáñez J, Palomo J, Castellano N, García J, García de la Villa B, Delcan JL. Patología del corazón de origen extracardiaco (II). Repercusión cardiaca de la amiloidosis y de la hemocromatosis. *Rev Esp Cardiol*. 1997;50: 790-801.
18. Fernández FJ, Berjón J, Ruiz V, Alcasena MS, Imizcoz MA, Lezáun R. Fibrosis endomiocárdica tropical o enfermedad de Davies. A propósito de un caso. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:235-8.
19. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1997 Jan 23;336(4):267-76.
20. Stöllberger C, Gatterer E, Finsterer J, Kuck KH, Tilz RR. Repeated radiofrequency ablation of atrial tachycardia in restrictive cardiomyopathy secondary to myofibrillar myopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014 Aug;25(8):905-7.

SUS PACIENTES CONECTADOS DESDE CUALQUIER LUGAR

Cardiac Service Solutions



MyCareLink™



CareLink Express™

Medtronic
Further, Together

Arritmias en la Displasia Arritmogénica del Ventrículo Derecho

Juan Benezet Mazuecos, José Manuel Rubio Campal, Pepa Sanchez-Borque, Angel Miracle, Jose Antonio Iglesias, Juan Jose de la Vieja

Unidad de Arritmias, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz - Quironsalud, Madrid

INTRODUCCIÓN

La Displasia Arritmogénica Ventricular Derecha (DAVD) o Cardiopatía Arritmogénica Ventricular Derecha (CAVD) es una entidad que se caracteriza por la sustitución progresiva de los miocitos normales por tejido graso y fibroso, predominantemente en el ventrículo derecho (VD), y que se asocia a taquicardias ventriculares (TV) y muerte súbita en ausencia de cardiopatía isquémica. El término de "displasia" fue propuesto en 1982 tras observar la gran cantidad de grasa epicárdica e intramiocárdica presente en el VD sugerente de un defecto en el desarrollo del miocardio en dicho ventrículo. Sin embargo, actualmente se ha propuesto el término "cardiopatía" por tratarse de una condición genéticamente predeterminada^{1,2}.

ETIOLOGÍA: ASPECTOS GENÉTICOS Y AFECTACIÓN FAMILIAR

La prevalencia de la DAVD varía según las series descritas y la zona geográfica estudiada, desde 1/2000 hasta 1/10000. En las zonas donde se ha llevado a cabo un mayor estudio de la enfermedad, como Francia o el Véneto italiano, se estima una prevalencia de 1/5000. Tiene una transmisión autosómica dominante, con grados diferentes de penetrancia y expresión incompleta, y los estudios familiares han demostrado que tanto varones como hembras pueden portar y transmitir la enfermedad, con una incidencia familiar variable, pero que en general se sitúa en torno al 50%. Estudios de genética molecular han demostrado que la DAVD es una cardiopatía "desmosomal" resultado de defectos en las proteínas de adhesión celular como la placoglobina, placofilina-2, desmoplaquina, desmogleína-2 y desmocolina-2. En la actualidad se han descrito hasta 9 loci asociados con la enfermedad, con diferentes cromosomas afectados³⁻⁴.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Macroscópicamente, se caracteriza por la presencia de tejido fibro-adiposo en zonas donde debería de existir tejido miocárdico normal. Los corazones afectados suelen presentar un aspecto dilatado y amarillento, con aumento de la grasa epicárdica, especialmente en el VD, encontrándose el ventrículo izquierdo (VI) aparentemente normal. La distribución de las zonas displásicas suele ser regional, sobre todo en las fases iniciales, con tres zonas más comúnmente afectadas: el tracto de entrada y cara diafragmática, el ápex, y el infundíbulo del VD.

En el interior del miocardio, la afectación no es uniforme, con mayor presencia de tejido graso y fibroso en el epicardio y mesomiocardio que en el endocardio. En formas avanzadas aparecen paredes muy adelgazadas y con gran fibrosis y es frecuente el hallazgo de deformidades en forma de aneurismas o saculaciones, formadas por una delgada capa de tejido fibroso. En los cortes histológicos, se observa la presencia de gran cantidad de tejido graso y fibroso, con islotes de tejido miocárdico normal embebido entre tejido patológico. Estos miocitos muestran fenómenos de vacuolización y núcleos irregulares. Es también muy frecuente observar infiltrados linfocitarios, lo que ha hecho que algunos autores aboguen por la teoría inflamatoria como causa de la enfermedad, con destrucción miocitaria por miocarditis y sustitución por tejido fibroso y graso. Todo ello sugeriría que quizás, más que un simple reemplazo de tejido miocárdico por tejido graso, pudiera haber una degeneración miocitaria progresiva y unos fenómenos de reparación alterados, con aparición de adipocitos y fibroblastos.

Formas histológicas

Aunque hoy en día se considera que para llevar a cabo el diagnóstico de DAVD es necesario que haya reemplazo fibro-graso, algunos autores definen dos formas histológicas, una exclusivamente grasa y otra fibrograsa. Basso et al³, en un estudio de 30 corazones con DAVD, encontró que el 40% presentaban el patrón graso, y el 60% el fibrograso. Este último presentaba en general paredes más delgadas y una mayor afectación del VI, con

Correspondencia

Juan Benezet Mazuecos
Servicio de Cardiología; Fundación Jiménez Díaz
Avda. Reyes Católicos, 2; 28040 Madrid
Tel: 915441636 Fax 915499402
eMail: jbenezet@fjd.es

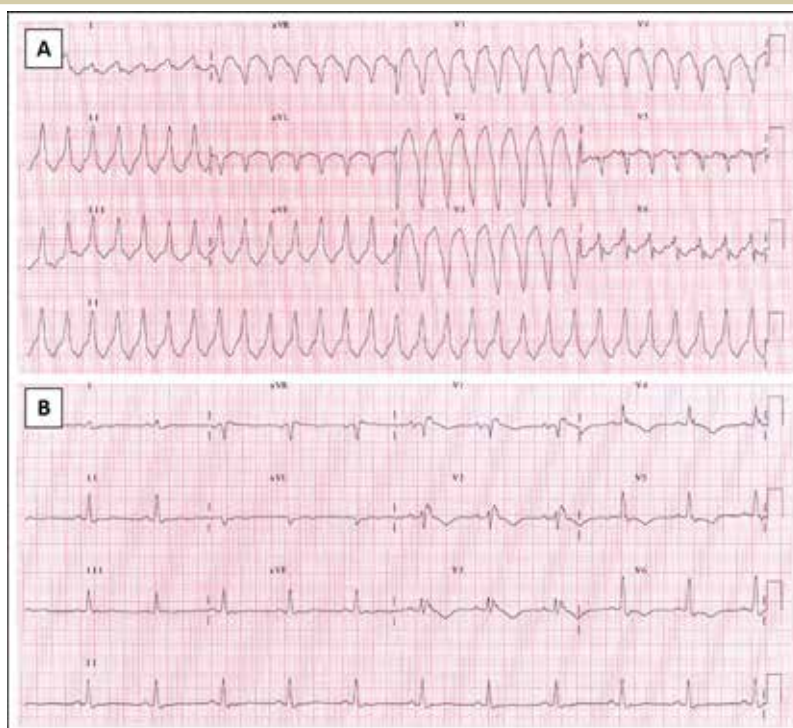


Figura 1: ECG en TV y en ritmo sinusal de un paciente con DAVD.

Panel A: ECG mostrando TV sostenida a 170 lpm en paciente con DAVD mostrando típicamente morfología de bloqueo de rama izquierda como consecuencia de su origen en el VD.

Panel B: ECG en ritmo sinusal del mismo paciente mostrando los hallazgos típicos del ECG de la DAVD en un estadio avanzado de la enfermedad, nótese la presencia de ondas T negativas en precordiales, QRS ancho con imagen de BRD y onda épsilon visible de V1-V4.

gran desarrollo de aneurismas ventriculares, identificándose siempre focos parcheados de infiltrados inflamatorios. En el patrón graso, la pared era, en general, más gruesa, no había ningún caso de afectación del VI, y sólo el 8 % de los casos tenían aneurismas del VD. Otros estudios han demostrado diferencias mucho más significativas, ya que sólo el patrón fibrograso presentaba auténticas características de la enfermedad, con presencia de aneurismas, paredes más delgadas y presencia de infiltrados inflamatorios, ausentes en el patrón graso, encontrándose el VI afecto en la mayor parte de los casos y en ninguno de los casos con patrón graso. Por todo ello, se concluye hoy en día que la mera presencia de grasa infiltrando el VD no debía de considerarse como algo patológico o, al menos, no como una forma de DAVD, y que para llevar a cabo el diagnóstico seguro de DAVD, deberíamos encontrar no sólo grasa, sino también tejido fibroso.

Afectación ventricular izquierda

En la mayor parte de las series, hay datos compatibles con afectación del VI en aproximadamente un 40% de los casos, aunque otros autores elevan esta proporción hasta el 70%. Cuando se afecta, aparece tanto en el septo como en pared libre, de

manera difusa o regional, pero más frecuente en porciones posteroseptales o posterolaterales. También se afectan más las porciones subepicárdicas y meso-miocárdicas. En general, la edad de los pacientes con afectación del VI es mayor, lo que indicaría el carácter progresivo de la enfermedad, afectando primero al VD y más tardíamente al VI.

Otras Miocardiopatías arritmogénicas

Existirían diversas variedades de la forma "pura" de DAVD, descritas recientemente. Una de ellas es el denominado "Síndrome de Naxos", presente únicamente en la isla griega de Naxos. Tiene transmisión autosómica recesiva, y muy alta penetrancia familiar. La clínica es similar a la forma "pura", pero se acompaña de manifestaciones dérmicas (queratodermia palmo-plantar) y pelo lanoso. Su origen estaría en mercaderes venecianos que conquistaron la isla de Naxos en el siglo XII. Otra entidad recientemente descrita es el "Síndrome de Carvajal", descrito en Ecuador. Es similar a la enfermedad de Naxos, con las mismas manifestaciones dermatológicas, pero con afectación predominante del VI. En ambas entidades se han observado las mismas alteraciones en la desmoplaquina.⁴

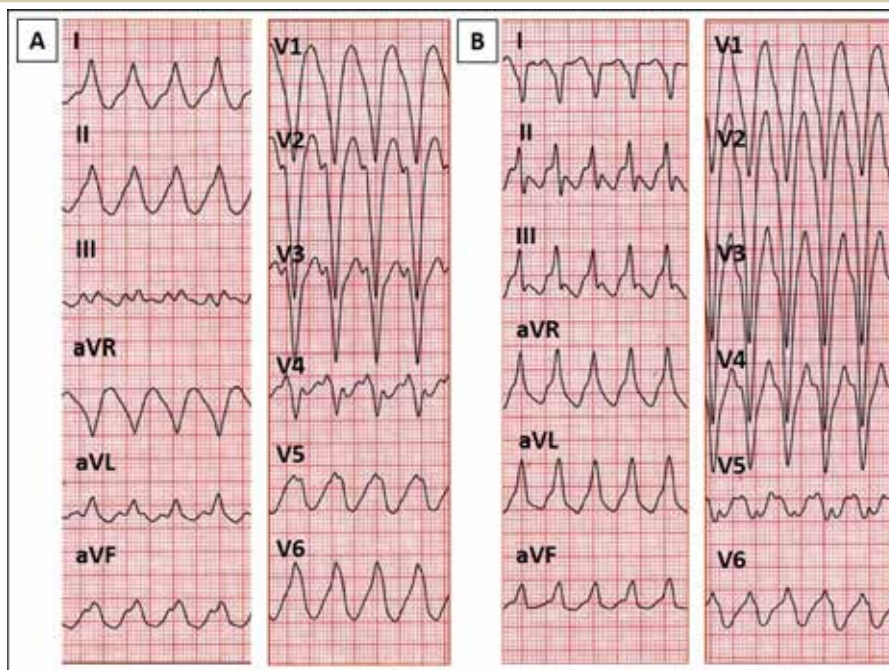


Figura 2: ECG de dos morfologías de TV inducidas en un paciente con DAVD sometidas a ablación.

Panel A: ECG mostrando TV típicamente con morfología de bloqueo de rama izquierda, positivo en cara inferior y en I, y negativo en aVR.

Panel B: ECG mostrando otra TV con morfología de bloqueo de rama izquierda diferente al previo en precordiales, positivo en cara inferior y en aVR, y negativo en I.

ASPECTOS CLÍNICOS

La DAVD afecta más frecuentemente a varones, con una proporción 2:1 con respecto a las mujeres, y es más frecuente en jóvenes, con casi el 80% de los casos diagnosticados antes de los 40 años. La edad de comienzo de síntomas suele estar en torno a los 25-35 años. Hoy en día se cree que la DAVD se comienza a desarrollar en la infancia y adolescencia, con desarrollo progresivo de la enfermedad a medida que avanza la edad del paciente.⁵ La característica fundamental de la DAVD es el desarrollo entre la segunda y cuarta década de la vida de arritmias ventriculares y muerte súbita, que pueden ser la primera manifestación⁶. Las TV de los pacientes tienen típicamente morfología de bloqueo de rama izquierda (BRI), como consecuencia de su origen en el VD (Figura 1). Algunos pacientes pueden tener varias morfologías de TV, debidas a la presencia de varios focos originarios de las mismas y la progresión de la enfermedad (Figura 2). La presencia de islotes de tejido fibrograso embebidos entre el miocardio normal favorece el desarrollo de zonas de conducción lenta y de reentrada. Las arritmias frecuentemente se ven facilitadas por la actividad física o la hiperestimulación catecolaminérgica, y hasta el 80% de los pacientes desarrollan extrasístoles ventriculares o TV durante el ejercicio. En otras ocasiones, se desa-

rollan arritmias ventriculares rápidas/polimorfas, especialmente en las primeras fases de la enfermedad, donde hay una afectación generalmente más regional, con poca dilatación del VD. El origen de las mismas hay que buscarlo en varios factores, como son la dispersión de la refractariedad y los diferentes grados de afectación entre el endocardio y el epicardio. Por todo ello, los síntomas son muy diversos, desde palpitaciones mal toleradas hasta síncope o muerte súbita. En los EEUU, la DAVD supone el 5% de las muertes súbitas en pacientes con menos de 65 años. En el Véneto italiano, donde se ha llevado a cabo un estudio exhaustivo de la enfermedad, se considera la causa más frecuente de muerte súbita en pacientes por debajo de los 35 años, y es una de las más importantes en atletas jóvenes. En nuestro país, Aguilera y cols⁷ estudiaron mediante necropsia 3346 casos de muerte súbita, encontrándose una incidencia del 0,7% de DAVD, porcentaje que se elevaba al 7% en pacientes menores de 35 años. El 52% falleció mientras hacía alguna actividad deportiva y el 38% había sufrido al menos un episodio sincopal. En el 10% de los casos había afectación familiar. Hoy en día, se estima que la tasa de mortalidad anual en la DAVD es del 3% sin tratamiento y del 1% en pacientes con tratamiento, no portadores de un cardioversor desfibrilador implantable (CDI).

Los pacientes con DAVD pueden desarrollar diversos grados de insuficiencia cardíaca, ya sea derecha o biventricular. Esto es más frecuente a partir de los 50-60 años. El mecanismo del fracaso derecho es la dilatación e hipofunción del VD debido a la atrofia y adelgazamiento del mismo. Suele estar precedido por el desarrollo de bloqueo de rama derecha. Cuando el VI se afecta, el desarrollo de fracaso cardíaco biventricular depende del grado de extensión, y será mayor cuanto mayor es la extensión en el VI.

Progresión de la enfermedad

Hoy en día se sabe que la enfermedad tiene un carácter progresivo, con una expresión genotípica desde el nacimiento, pero con expresión fenotípica tardía, con desarrollo en la adolescencia y juventud, donde es más frecuente la aparición de los primeros síntomas. Posteriormente, tendría un curso lentamente progresivo en la mayor parte de los pacientes, aunque un grupo de ellos tendría una evolución mucho más rápida, con gran afectación global del VD y del VI en pocos años. Se desconocen actualmente los factores genéticos o moleculares que puedan hacer que unos pacientes evolucionen más rápidamente que otros, pues de hecho hay pacientes en los que la enfermedad experimenta un "silencio clínico" durante años, hasta que tardíamente vuelve a evolucionar.

En un intento de sistematizar el seguimiento clínico, se ha propuesto la existencia de cuatro fases en la enfermedad: Una primera fase "oculta", caracterizada por mínimas alteraciones del VD, en la cual la muerte súbita puede ser la primera manifestación clínica, sobre todo en pacientes jóvenes. Una segunda fase "arrítmica", en la cual el VD se encuentra más globalmente afectado y hay una gran probabilidad de desarrollar arritmias ventriculares y síntomas derivados de las mismas. Una tercera de "progresión anatómica", con afectación difusa de todo el VD y síntomas de fracaso cardíaco derecho y arritmias ventriculares, con un VI ligeramente afectado y una última fase "terminal", con afectación biventricular extensa y disfunción de VD y VI, con síntomas de fracaso cardíaco biventricular y arritmias ventriculares o supraventriculares. Esta fase suele aparecer en pacientes mayores de 60 años⁸.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo exige la presencia histológica de reemplazo fibro-graso transmural en el VD en una necropsia, en la cirugía, o en una biopsia. Esto último no siempre es posible, por lo que el diagnóstico clínico se debe basar en la presencia

de otros signos o síntomas sugerentes, que incluyen desde el ECG a técnicas de imagen. Llevar a cabo estas técnicas arroja una serie de resultados que no siempre son los esperados o no tienen la suficiente potencia diagnóstica, lo que hace que se pueda infraestimar la presencia de la enfermedad, especialmente en sujetos con formas poco desarrolladas. Es por ello que en 1994 un grupo de expertos del Working Group of Myocardial and Pericardial Disease de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la "Internacional Federation and Society of Cardiology" (ISFC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁹ propusieron unos criterios de consenso para su diagnóstico (electrocardiográficos, arrítmicos, morfológicos, histopatológicos y genéticos), dividiéndolos en criterios "mayores" o "menores". La presencia de 2 criterios mayores, de un criterio mayor y 2 criterios menores, o de 4 criterios menores se tomaba como altamente específico de la presencia de DAVD. Sin embargo, se consideraba que estos criterios carecían de sensibilidad para identificar formas menores o tempranas. En el 2010 se publicó una revisión de los Criterios Diagnósticos buscando una mayor sensibilidad conservando la alta especificidad¹⁰. (Tabla I).

Electrocardiograma

Las alteraciones en el ECG dependen de varios factores, como son el grado de extensión de la enfermedad, las zonas afectas (ápex, infundíbulo, VI...) o la edad del paciente. Es por ello que la proporción de pacientes con ECG patológico es variable, y está en torno al 45-55%¹¹. La presencia de T negativas en derivaciones precordiales de V1 a V3 en ausencia de bloqueo completo de rama derecha se considera, tras la última revisión de los criterios diagnósticos en 2010, un criterio mayor de gran utilidad en el diagnóstico de sospecha de la DAVD. En todas las series publicadas es el dato más frecuentemente aportado, y la proporción está entre el 40-100% aproximadamente. (Figuras 1 y 3). El significado de estas ondas T negativas no está claro, pero posiblemente traducen las diferentes modificaciones electrofisiológicas en la repolarización por la presencia de los tejidos afectados. En algunos pacientes pueden observarse también alteraciones de la repolarización en otras derivaciones, especialmente en cara inferior. No hay relación clara entre la extensión de las ondas T negativas y el mayor o menor grado de afectación displásica.

El siguiente dato más frecuente en el ECG es la presencia de diversos grados de bloqueo de rama derecha (BRD). Se considera actualmente criterio menor la presencia de un QRS >110 ms dado que

Tabla I. Criterios para el diagnóstico de la DAVD 2010

I. Disfunción global o segmentaria y alteraciones estructurales

Criterio Mayor	Criterio Menor
<p><u>Por ECO 2D</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Acinesia, discinesia o aneurismas en segmentos de VD • Y uno de los siguientes en telediástole: <ul style="list-style-type: none"> - EPL TSVD ≥ 32 mm - EPC TSVD ≥ 36 mm - FE Simpson $\leq 33\%$ <p><u>Por RM</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Acinesia, discinesia o contracción disincrónica de VD • Y uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - VTDVD corregido por superficie corporal ≥ 110 mL/m² (hombres) o ≥ 100 mL/m² (mujeres) - FE de VD $\leq 40\%$ <p><u>Por angiografía</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Acinesia, discinesia o aneurismas en segmentos de VD 	<p><u>Por ECO 2D</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Acinesia, discinesia en segmentos de VD • Y uno de los siguientes en telediástole: <ul style="list-style-type: none"> - EPL TSVD ≥ 29 a < 32 mm - EPC TSVD ≥ 32 a < 36 mm - FE Simpson $> 33\%$ a $\leq 40\%$ <p><u>Por RM</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Acinesia, discinesia o contracción disincrónica de VD • Y uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - VTDVD corregido por superficie corporal ≥ 100 a < 110 mL/m² (hombres) o ≥ 90 a < 100 mL/m² (mujeres) - FE de VD $> 40\%$ a $\leq 45\%$

II. Caracterización tisular de las paredes

<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de reemplazo fibroso del miocardio en la biopsia endomiocárdica con $< 50\%$ de miocitos residuales con o sin reemplazo graso 	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de reemplazo fibroso del miocardio en la biopsia endomiocárdica con $50-65\%$ de miocitos residuales con o sin reemplazo graso
---	---

III. Alteraciones de la Repolarización

<ul style="list-style-type: none"> • T negativas en derivaciones precordiales derechas (V1-V2-V3), en pacientes mayores de 14 años, en ausencia de bloqueo de rama derecha 	<ul style="list-style-type: none"> • T negativas en derivaciones V1 y V2, en pacientes mayores de 14 años, en ausencia de bloqueo de rama derecha o en V4-V6 • T negativas en derivaciones V1-V4, en pacientes mayores de 14 años, en ausencia de bloqueo de rama derecha.
---	--

IV. Alteraciones de la Despolarización / Conducción

<ul style="list-style-type: none"> • Ondas epsilon en derivaciones precordiales V1 a V3 	<ul style="list-style-type: none"> • Potenciales tardíos en el ECG de promediado de señales • QRS filtrado ≥ 114 ms • Duración de la porción terminal del QRS ≥ 55 ms desde el nadir de la S
--	---

V. Arritmias

<ul style="list-style-type: none"> • TV sostenida o no sostenida con imagen de bloqueo de rama izquierda con eje superior 	<ul style="list-style-type: none"> • TV sostenida o no sostenida con morfología de TSVD • Extrasistolia ventricular recuente ($> 500/24$ h en registro Holter)
--	--

VI. Historia Familiar

<ul style="list-style-type: none"> • Caso familiar de primer grado confirmado por criterios diagnósticos • Caso familiar de primer grado confirmado por autopsia o cirugía • Identificación de una mutación asociada a DAVD en un paciente en estudio 	<ul style="list-style-type: none"> • Caso familiar de primer grado no confirmado por criterios diagnósticos • Historia familiar de muerte súbita prematura (< 35 años) y sospecha de DAVD • Caso familiar de segundo grado confirmado por autopsia o criterios diagnósticos
--	--

EPL: eje paraesternal largo. EPC: eje paraesternal corto. TSVD: tracto de salida de ventrículo derecho. VTDVD: volumen telediastólico de ventrículo derecho

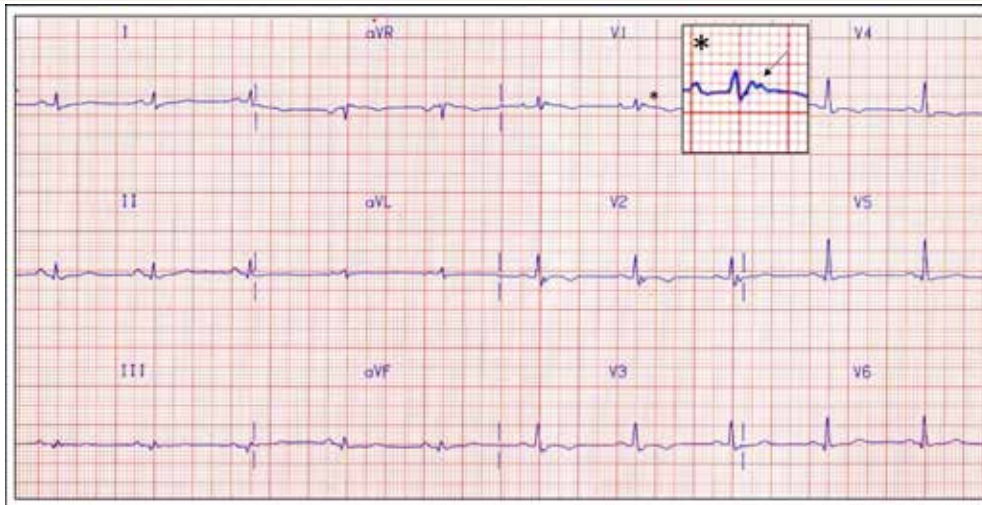


Figura 3: ECG en ritmo sinusal de un paciente con DAVD mostrando los hallazgos típicos del ECG de la DAVD: ondas T negativas de V1 a V4, QRS > 120 ms con imagen de boqueo de rama derecha, onda epsilon (* detalle ampliado de V1 mostrando la onda epsilon) y bajo voltaje en las derivaciones de los miembros.

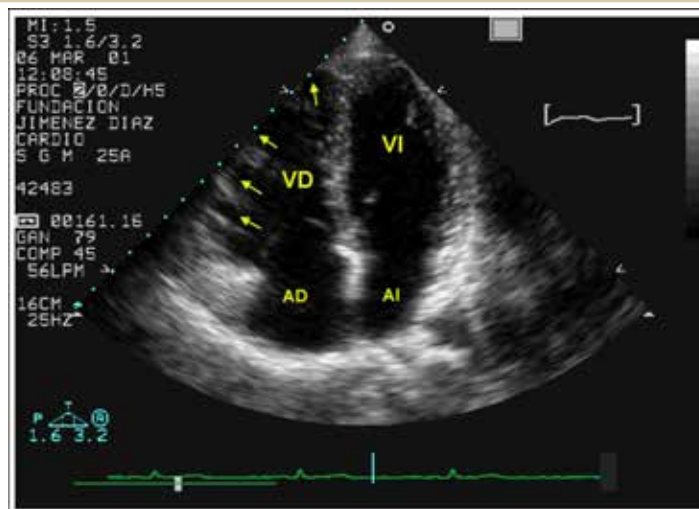


Figura 4: Ecocardiograma transtorácico en plano de cuatro cámaras de un paciente con DAVD mostrando un VD dilatado con saculaciones aneurismáticas en su pared lateral y ápex.

se puede observar BRD en sujetos sanos sin cardiopatía. La incidencia es muy variable según las series y puede depender de la edad y el tipo de pacientes incluidos. En general, en torno al 10-20 % tienen BRD completo y del 20 al 60 % BRD incompleto, y en la mayor parte de las series publicadas hay una tendencia a la presencia de un QRS ligeramente ensanchado. Un dato muy específico es el hallazgo de la denominada "onda epsilon", que consiste en una serie de potenciales fragmentados de baja amplitud que se pueden registrar en derivaciones V1 a V3, y que reflejan la activación tardía de algunas zonas del VD afectas por la displasia. Su presencia es muy específica de DAVD, por lo que se considera un criterio mayor. Su aparición en las diversas series publicadas es diversa, pero

puede aparecer hasta en un 30% de los pacientes. (Figura 3) Se considera que su aparición depende del grado de extensión de la displasia, siendo más frecuente en formas avanzadas. La presencia de un bajo voltaje en las diferentes derivaciones se considera un dato de afectación importante en el VD y VI, con gran atrofia y dilatación, lo que reduce la amplitud general del QRS. El ECG de promediado de señales suele ser patológico en la mayor parte de los casos, existiendo una buena correlación entre la presencia de potenciales tardíos y la onda epsilon.

Biopsia endomiocárdica

El diagnóstico mediante biopsia, que confirmaría la presencia de la enfermedad, está limitado por



Figura 5: Angiografía ventricular derecha en proyección oblicua anterior derecha de un paciente con DAVD mostrando la imagen clásica en "pilas de monedas" resultado de la presencia de aneurismas infundibulares e hipertrofia trabecular que da lugar a la formación de una imagen de "fisuras profundas" en la cara anterior del VD, quedando el contraste entre ellas retenido a modo de monedas apiladas.

varias circunstancias^{12,13}. La naturaleza segmentaria y parcheada de la DAVD puede hacer que se tomen muestras de zonas no afectas, como frecuentemente sucede en el septo interventricular. Por otro lado, la biopsia endomiocárdica es un procedimiento invasivo con un riesgo significativo de perforación, especialmente si se toman muestras de pared libre de VD.

Ecocardiografía

El ecocardiograma es útil en la evaluación tanto del VD como del VI para el diagnóstico de la DAVD¹⁴. El hallazgo más frecuente es la presencia de un VD globalmente hipoquinético y dilatado, aunque podemos encontrar una amplia gradación de estos hallazgos en los pacientes estudiados. Los hallazgos más sugestivos son la dilatación del VD, la presencia de zonas discinéticas o el hallazgo de aneurismas, especialmente en cara inferior. Debemos de hacer varios cortes que incluyan el tracto de entrada del VD y el infundíbulo, debido a la naturaleza segmentaria de la patología. La presencia de cualquier zona de disquinesia o de anormalidad en el movimiento de algún segmento del VD

debe de hacer sospechar la presencia de displasia (Figura 4).

Angiografía de VD

La ventriculografía derecha se sigue considerando por muchos grupos la técnica de referencia para la valoración de la función del VD y el diagnóstico de esta entidad¹⁵. El VD se visualiza bien mediante angiografía en proyección oblicua anterior derecha 30-45°, y en proyección oblicua anterior izquierda 60°, con el fin de poder analizar las zonas más comúnmente afectadas, como son el tracto de entrada, el ápex y el infundíbulo. Los datos más frecuentemente observados son: Dilatación global del VD, presencia de aneurismas infundibulares o apicales, hipertrofia trabecular (más de 4 mm), que da lugar a la formación de una imagen de "fisuras profundas" en la cara anterior del VD y la imagen clásica en "pilas de monedas", aumento de retención del contraste en ápex, deformidades múltiples en la cara inferior del VD, abombamiento diastólico de la zona subtricuspídea y en casos muy avanzados, prolapso tricúspide con insuficiencia severa (Figura 5). No hay que olvidar que la presencia de estos signos depende del grado de extensión de la displasia, por lo que las imágenes de mayor especificidad suelen corresponder a pacientes con gran afectación del VD.

Resonancia Magnética

La resonancia magnética (RM) se ha convertido en los últimos años en una de las técnicas diagnósticas más útiles en el diagnóstico de la DAVD, pues puede diferenciar claramente una señal hiperintensa sugerente de grasa respecto al miocardio normal, así como detectar alteraciones de la motilidad regional, deformidades diastólicas o aneurismas¹⁶. Sin embargo, tiene algunas limitaciones, derivadas de la propia presencia de tejido graso normal en sujetos sanos, lo que puede traducir una menor especificidad en el diagnóstico, especialmente en casos poco evidentes. En la evaluación de pacientes con DAVD o sospecha de la misma, el uso de las nuevas RM con mayor resolución ha facilitado el diagnóstico, aumentando su sensibilidad y especificidad (Figura 6). La mejoras técnicas igualmente han permitido obtener imágenes de gran calidad usando la tecnología del TAC multicorte en pacientes donde no se podía realizar resonancia (Figura 7).

Estudio electrofisiológico

El estudio electrofisiológico (EEF) es una herramienta útil para el diagnóstico diferencial de DAVD y TV idiopática de TSVD (indicación clase IIa). Aunque son muchos los estudios que han valorado el

papel del EEF para la estratificación de riesgo de los pacientes en función de la inducibilidad de TV/FV con protocolos de estimulación y más recientemente con los mapas de voltaje detectando áreas de escara, potenciales fragmentados o tardíos, hoy en día no se recomienda de manera rutinaria (indicación clase IIb). La inducibilidad de arritmias ventriculares no se ha relacionado con un aumento de las descargas apropiadas en pacientes portadores de desfibrilador de una manera sistemática¹⁷.

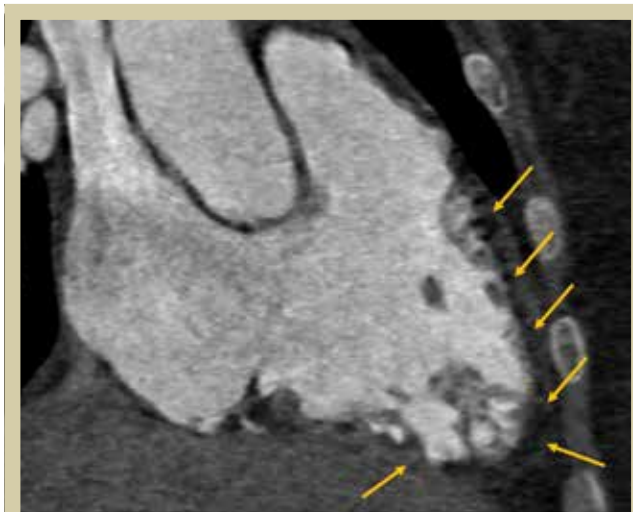


Figura 6. Resonancia cardíaca de un paciente con DAVD que muestra ventrículo derecho con volúmenes globales aumentados indexados a superficie corporal. El estudio estático revela un contorno de la pared ventricular derecha irregular con probable infiltración adiposa parietal. Adelgazamiento y dilatación segmentaria de otros segmentos con disquinesia focal.

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Las diferentes estrategias terapéuticas en pacientes con DAVD incluyen los fármacos antiarrítmicos, el desfibrilador (CDI) y la ablación con catéter mediante radiofrecuencia, pero también una serie de cambios en el estilo de vida de los pacientes diagnosticados. Recientemente se ha publicado un documento de consenso internacional que aborda estas cuestiones¹⁷.

Cambios en estilo de vida

Como se ha dicho previamente, la DAVD constituye una de las principales cardiopatías asociadas a muerte súbita en atletas, y el desarrollo de TV suele verse precedido de ejercicio físico. Por ello se debe de recomendar evitar el ejercicio físico competitivo o de intensidad a todos los pacientes con DAVD (recomendación clase I), especialmente en varones jóvenes, incluyendo también aquellos con un CDI, tanto por la probabilidad de tener descargas inapropiadas por taquicardia sinusal, como por poder tener "tormentas eléctricas" que no puedan ser rescatadas correctamente por el dispositivo.

Tratamiento farmacológico

El objetivo de la medicación antiarrítmica es la mejoría en la calidad de vida mediante la prevención secundaria de arritmias ventriculares sintomáticas o asociadas a descargas del CDI (recomendación clase I), o el tratamiento de extrasistolia ventricular sintomática (recomendación clase IIa). No existen estudios aleatorizados que comparen la eficacia de distintos regímenes y las evidencias disponibles derivan de estudios retrospectivos y registros. Los datos disponibles sugieren que la

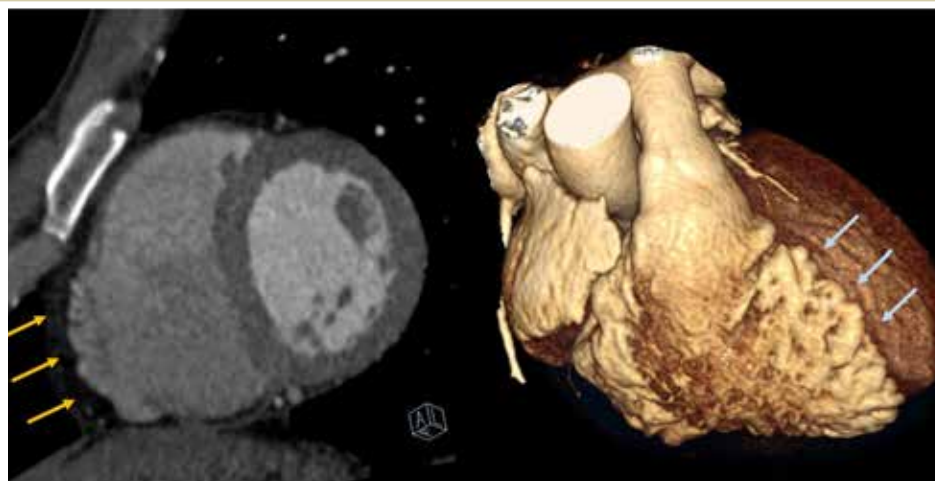


Figura 7. AngioTAC cardíaco de un paciente con DAVD mostrando un contorno de la pared libre de VD, región subvalvular y ápex del VD, irregular con saculaciones y áreas disquinéticas.

amiodarona sola o en combinación con betabloqueantes es la alternativa más eficaz para la mejora de los síntomas.

Los betabloqueantes están indicados en los pacientes con DAVD independientemente de la presencia de arritmias por su teórico efecto protector sobre la progresión del deterioro del VD (recomendación clase IIa). Igualmente están indicados en pacientes con arritmias ventriculares por su prevención de arritmias inducidas por el ejercicio y en pacientes con descargas apropiadas o inapropiadas, por taquicardia sinusal o taquiarritmias auriculares con respuesta ventricular rápida (recomendación clase I).

Ablación con catéter

La ablación con catéter debe de ser siempre intentada en pacientes con DAVD y TV incesantes o frecuentes descargas apropiadas del CDI a pesar de tratamiento médico incluyendo amiodarona (recomendación clase I). La naturaleza progresiva y cambiante de la enfermedad hace que sea frecuente el llevar a cabo varios procedimientos durante la evolución del paciente por aparición de nuevas formas de TV y en ocasiones abordajes epicárdicos. La ablación debe considerarse como un procedimiento para reducir la carga arrítmica, reducir el número de episodios de TV o descargas, más que como un procedimiento curativo y debe ir asociado a la presencia de un CDI para prevención de muerte súbita.

Desfibrilador

El CDI debe ser considerado en pacientes con alto riesgo de desarrollo de arritmias ventriculares, como son aquellos con antecedentes de muerte súbita abortada o TV sostenidas mal toleradas (recomendación clase I), disfunción ventricular de VD y/o VI (recomendación clase I), TV sostenida bien tolerada o pacientes de alto riesgo (síncope

disfunción ventricular moderada o TV no sostenidas) (recomendación clase IIa).

Recomendaciones en el seguimiento

En el seguimiento de los pacientes con DAVD, se deben de hacer reconocimientos periódicos que incluyan ECG, Ergometría, Holter, ECO y Resonancia magnética. Si el paciente tiene implantado un CDI, se debe de considerar la realización de un TAC de alta resolución. No está indicada la realización sistemática de ventriculografía en el seguimiento, pues la ECO o la RM aportan información suficiente como para poder valorar la presencia de zonas ya conocidas con displasia o la aparición de otras nuevas. Se recomienda especialmente la valoración de los familiares de primer grado de pacientes con DAVD, donde formas poco avanzadas de DAVD pueden ser difíciles de reconocer.

CONCLUSIONES

La DAVD es una entidad caracterizada por un deterioro estructural lentamente progresivo de miocardio afectando típicamente al VD pero en ocasiones también al VI. Estos cambios estructurales generan un substrato propicio para la aparición de diferentes arritmias a lo largo de la evolución de la enfermedad. La primera manifestación puede ser una muerte súbita, típicamente en jóvenes, pero también TV sostenidas y no sostenidas, con diferentes morfologías y con diferentes grados de tolerancia hemodinámica, o extrasistolia ventricular frecuente. Esta gran diversidad de eventos arrítmicos resultado de lo extenso y progresivo de la degeneración del miocardio resulta en que el tratamiento médico o la ablación con catéter sean paliativos proporcionando una eficacia reducida o transitoria. Es fundamental identificar a aquellos sujetos de alto riesgo donde el implante de un CDI puede cambiar la historia natural de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* 1982; 65:384-398.
- Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988; 318:129-133.
- Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: dysplasia, dystrophy or myocarditis? *Circulation* 1996; 94:983-91.
- McKoy G, Protonotarius P, Crosby A, et al. Identification of a detection in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet*. 2000; 355:2119-2124.
- Corrado D, Basso C, Thiene G, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1512-1520.
- Hulot JS, Jouven X, Empana JP, et al. Natural History and Risk Stratification of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia / Cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110:1879-1184
- Aguilera B, Suárez-Mier P, Morentin B. Miocardiopatía arritmogénica como causa de muerte súbita en España. Presentación de 21 casos. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52:656-662
- Corrado D, Leoni L, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003; 108:3084-3091.
- McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: task force of the wor-

- king group of 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.
10. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010; 121:1533-41.
 11. Nasir K, Bomma Ch, Tandri H, et al. Electrocardiographic Features of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia / Cardiomyopathy According to Disease Severity. A Need to Broaden Criteria. *Circulation* 2004; 110:1527-1534
 12. Avella A, D'Amati G, Pappalardo A, et al. Diagnostic value of endomyocardial biopsy guided by electroanatomic voltage mapping in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:1127-1134.
 13. Basso C, Ronco F, Marcus F, et al. Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an in vitro validation of diagnostic criteria. *Eur Heart J* 2008; 29:2760 -2771.
 14. Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D, et al. Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:860-865.
 15. Saguner AM, Haegeli LM, Templin C, Wolber T, Landmesser U, Duru F. Arrhythmogenic cardiomyopathy suspected by electrocardiogram: confirmed by angiography. *Eur Heart J* 2012; 33:1343.
 16. Tandri H, Calkins H, Nasir H, et al. Magnetic resonance imaging findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:476-482.
 17. Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J* 2015; 36:3227-37.

Arritmias en la miocarditis aguda y crónica

José L. Moríñigo; J. Hernández; L. Bravo; J. Jiménez-Candil

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Salamanca, Salamanca. España.

INTRODUCCIÓN

La miocarditis es una enfermedad inflamatoria del miocardio, histológicamente definida por la presencia de infiltrados inflamatorios dentro del miocardio asociado a degeneración y necrosis de miocitos de origen no isquémico. Según el tipo de infiltrado de células inflamatorias se describen distintos tipos: linfocítica, eosinofílica, polimórfica, miocarditis de células gigantes, sarcoidosis cardiaca, etc.^{1,2}

La etiología de la miocarditis es difícil de establecer, pero como posible origen se describe: infeccioso (bacteriana, vírica, fúngica...), inmune (fármacos, enfermedades sistémicas autoinmunes...) y tóxico (fármacos, metales, radiación...)³. Lo más habitual es que sea resultado de infecciones virales comunes y su respuesta inmune mediada; con el desarrollo de nuevas técnicas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa e hibridación in situ) los virus más frecuentemente detectados en la biopsia endomiocárdica, son el parvovirus B19 y virus del herpes humano^{4,5}.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La enfermedad puede afectar a personas de todas las edades, aunque es más frecuente en los jóvenes y se puede presentar con distintas manifestaciones:

- Asociada a pericarditis, dominando la sintomatología, semiología y alteraciones electrocardiográficas características de pericarditis.
- Simulando un síndrome coronario agudo con dolor torácico y cambios electrocardiográficos, elevación de enzimas cardíacos y alteraciones leves de motilidad regional (o sin alteraciones).
- Con sintomatología y semiología de insuficiencia cardíaca con disfunción ventricular en mayor o menor grado y alteraciones inespecíficas del electrocardiograma (ECG) como trastornos de conducción.
- Arritmias

- Shock cardiogénico
- Muerte súbita.

Otros rasgos acompañantes son: fiebre $\geq 38^\circ$ en la presentación o dentro de los 30 días previos, periodo peri-parto; antecedentes de sospecha clínica de miocarditis, enfermedad autoinmune extracardiaca, agentes tóxicos, historia familiar de miocardiopatía dilatada⁶.

Según el curso clínico las miocarditis se pueden clasificar en fulminante, aguda, crónica activa y crónica persistente⁷. El concepto de la miocarditis crónica no está bien establecido, los síntomas y signos de la presentación crónica no son específicos y son similares a los de miocardiopatía dilatada y los hallazgos histológicos se caracterizan por infiltrados de células mononucleares, fibrosis intersticial e infiltración grasa⁸.

DIAGNÓSTICO

En el ECG realizado a un paciente con miocarditis podemos encontrar un amplio espectro de alteraciones: cambios en la repolarización, ondas Q, trastornos de conducción, bradiarritmias, taquiarritmias supraventriculares, ventriculares, etc.

El ECG en el periodo inicial suele ser inespecífico, usualmente aparece taquicardia sinusal como reflejo de la situación de estrés y alteración de la repolarización con elevación del ST⁹. Cuando se presenta en forma de miopericarditis suele tener un curso evolutivo que se inicia con elevación de ST y T positivas, también puede aparecer una elevación del segmento PR en AVR indicativo de daño auricular, posteriormente se normaliza y tras varios días evoluciona a T invertida, finalizando el proceso con normalización de la repolarización o T negativas fijas¹⁰. La miocarditis aislada suele presentarse con cambios regionales del segmento ST simulando un infarto o una repolarización precoz que después se normaliza¹¹. Se ha demostrado una alta prevalencia de alteraciones de repolarización (40,2%) y presencia de ondas Q (12,8%) que son atribuibles a inflamación pero que no traducen isquemia miocárdica^{12,13}.

El ECG representa una herramienta para la estratificación del riesgo en pacientes con sospecha de miocarditis, de forma que, una prolongación del QRS > 120 milisegundos (ms), un intervalo QTc > 440 ms, un eje anormal del QRS, extrasistolia ven-

Correspondencia

José Luis Moríñigo Muñoz.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Salamanca.
Paseo de San Vicente 58182
37007 Salamanca.
Tfno 923291100
eMail: jlmorinigo@yahoo.es

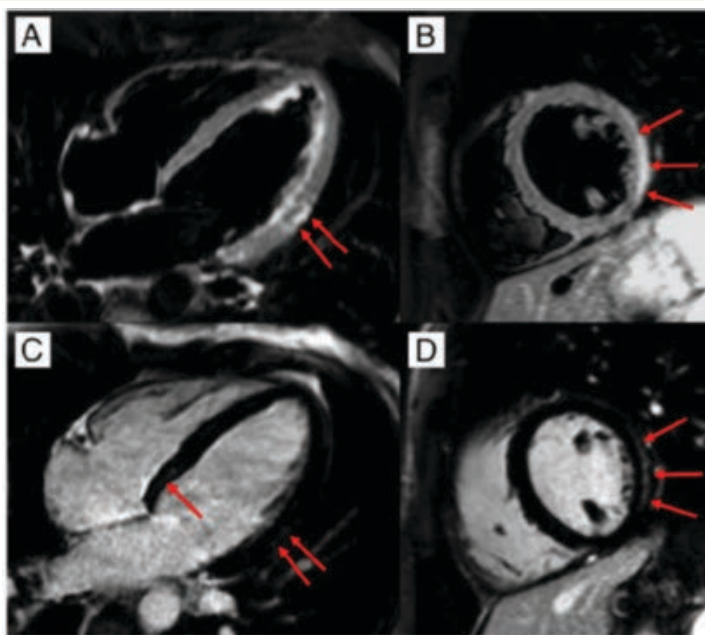


Figura 1. A y B: Imágenes de cardioresonancia de un paciente con miocarditis que muestran edema focal en subepicardio de pared lateral medioventricular izquierda. C y D: realce tardío con gadolinio en las mismas zonas

tricular (EV) y taquicardias ventriculares no sostenidas (TVNS) se asocian con un peor pronóstico (muerte cardíaca o trasplante de corazón)¹².

Las concentraciones séricas de troponina I y T están elevadas con mayor frecuencia que la creatin quinasa, y mayores niveles de troponina T han demostrado tener valor pronóstico, aunque tienen baja especificidad¹⁴. La serología de virus en pacientes con sospecha de miocarditis no parece ser de gran utilidad¹⁵.

La ecocardiografía no siempre muestra hallazgos característicos, pero nos permite evaluar el tamaño de las cámaras cardíacas, espesor de pared, alteraciones de la contractilidad, la función sistólica y diastólica. Es una de las herramientas más importantes para descartar otras causas de insuficiencia cardíaca congestiva y especialmente, antes de una biopsia, se necesita para excluir derrame pericárdico y trombos, que se han observado en hasta un 25% de pacientes¹⁶.

La gammagrafía con galio-67 es altamente específica para la detección de la miocarditis, pero poco sensible, mientras que la gammagrafía miocárdica con pirofosfato de tecnecio-99m tiene relativamente alta sensibilidad pero escasa especificidad^{17,18}.

La cardioresonancia se está convirtiendo en una prueba de rutina no invasiva para la confirmación de la miocarditis aguda ya que durante la miocarditis se produce una necrosis añadida a la inflama-

ción que es identificable por gadolinio. Característicamente el patrón de realce de gadolinio afecta al subepicardio y miocardio, predominantemente en la pared lateral. La gran ventaja de la cardioresonancia está en que discrimina la miocarditis del infarto de miocardio que suele iniciarse en el subendocardio y además indica la zona en la que la biopsia endomiocárdica obtendrá mayor rendimiento (Figura 1)¹⁹.

Para el diagnóstico con cardioresonancia de una miocarditis deben estar presentes, al menos dos de los siguientes criterios: aumento de la intensidad regional o global de señal en T2 o edema; aumento de relación entre el miocardio y músculo esquelético en imágenes en T1 con realce temprano con gadolinio; al menos una lesión focal con distribución regional no isquémica en las imágenes potenciadas en T1 en realce tardío con gadolinio. A veces, se precisa la repetición de cardioresonancia entre uno y dos semanas después del estudio inicial si ninguno de los criterios está presente y hay una fuerte evidencia clínica para la inflamación del miocardio. La presencia de disfunción ventricular izquierda o derrame pericárdico proporciona evidencia adicional de apoyo para la miocarditis²⁰.

El Grupo de Trabajo de Miocarditis y Pericarditis de la Sociedad Europea de Cardiología recientemente ha establecido unos criterios diagnósticos⁶ y hace referencia a la biopsia endomiocárdica que confirma el diagnóstico de miocarditis e identifi-

ca la etiología subyacente y del tipo de inflamación (miocarditis de células gigantes, miocarditis eosinofílica, sarcoidosis cardíaca), y que permite la selección del tratamiento (inmunosupresión, antiviral...) a la vez que determina el pronóstico²¹. Convencionalmente, las muestras de la biopsia se han tomado en el tabique interventricular para minimizar el riesgo de perforación. Sin embargo, la naturaleza focal de la enfermedad y la escasa implicación del septo interventricular limita la sensibilidad de la técnica. Actualmente en centros experimentados, la biopsia se realiza guiada por mapas electroanatómicos de voltaje con navegador que identifican las zonas enfermas, lo que ha demostrado mejorar la sensibilidad diagnóstica (Figura 2)²².

ARRITMIAS

Las arritmias cardíacas asociadas con miocarditis pueden ir desde alteraciones leves de la conducción a arritmias ventriculares con amenaza para la vida. Entre los pacientes con sospecha de miocarditis aguda o crónica que fueron examinados en un registro europeo de enfermedades inflamatorias cardíacas, un 72% tenía disnea, un 32% tenían dolor en el pecho y el 18% tenían arritmias (ocasionalmente las arritmias eran el único síntoma)²³. En España también se han publicado datos de registros en los cuales los síntomas iniciales son la disnea en el 58% de los pacientes, el dolor torácico en el 33% y las arritmias en el 9% (la mitad de ellas supraventriculares y la otra mitad ventriculares)²⁴.

Los pacientes con miopericarditis tienen más frecuentemente arritmias y más graves al tener origen ventricular que aquellos con pericarditis aislada, que suelen ser más leves y de origen supraventricular. En un estudio retrospectivo los pacientes con pericarditis tenían un 7,7% de fibrilación auricular, un 9% de taquicardias supraventriculares mientras que los pacientes con miocarditis presentaron 2,5% de fibrilación auricular, 17,5% de taquicardias supraventriculares, 40% de arritmias ventriculares y 5% de bloqueo auriculoventricular (BAV), en total un 65% de pacientes con miocarditis presentaron arritmias de algún tipo¹¹. El fallecimiento de los pacientes con miocarditis puede acontecer tanto por insuficiencia cardíaca como por arritmias. Los pacientes con arritmias o síncope pueden requerir fármacos antiarrítmicos y/o dispositivos, aunque no existen recomendaciones específicas en las miocarditis²⁵.

Patogenia de las arritmias en la miocarditis

Los mecanismos por los cuales aparecen arrit-

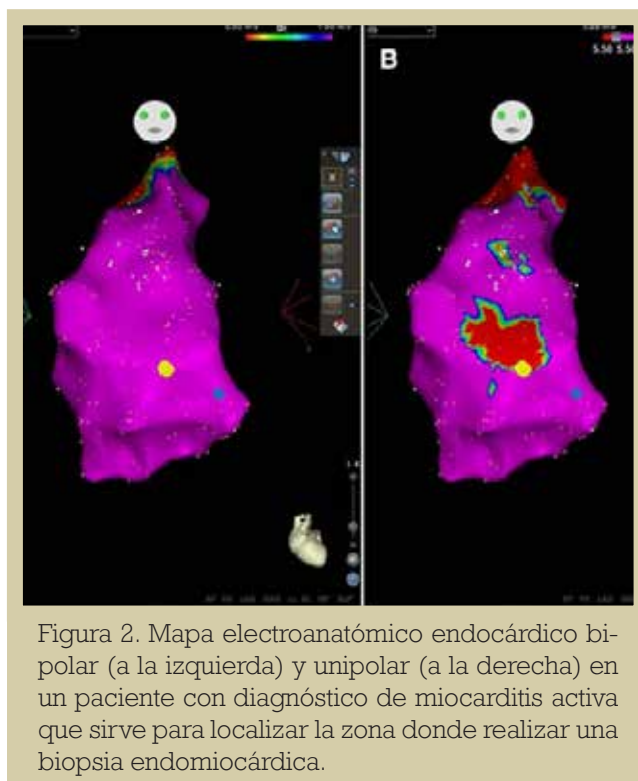


Figura 2. Mapa electroanatómico endocárdico bipolar (a la izquierda) y unipolar (a la derecha) en un paciente con diagnóstico de miocarditis activa que sirve para localizar la zona donde realizar una biopsia endomiocárdica.

mias en las miocarditis son múltiples: formación de circuitos de reentrada por potenciales de acción lentos debido a la fibrosis, aumento de la sensibilidad eléctrica por la inflamación, disfunción de canales iónicos, presencia de fenómenos de vasoespasmo con la consiguiente microisquemia miocárdica^{26,27} y alteración en la expresión de conexinas (proteínas involucradas en las gap junction)²⁸. También se ha descrito la asociación de miocarditis y cardiopatías arritmogénicas como la displasia de ventrículo derecho²² y canalopatías concomitantes como síndrome de Brugada²⁹.

Bradiarritmias

El BAV es una complicación rara, especialmente en ausencia de formas graves de miocarditis. Hay casos clínicos documentados principalmente en niños y adolescentes^{30,31,32}, pero también en adultos³³.

La evolución de los pacientes con BAV es variable, pero habitualmente se resuelve sin complicaciones ya que suele afectar a pacientes con función sistólica normal y sólo un 22-27% mantendrán un bloqueo persistente³⁴. El daño secundario al edema suele ser transitorio y eso explica la mayor probabilidad de recuperación de la conducción auriculoventricular. Cuando se han realizado estudios electrofisiológicos, se ha localizado el bloqueo en distintos puntos (supra, intra e infrahisiano), siendo más frecuente presentar lesiones en zonas más distales, aunque eso no parece influir en la probabilidad de implantación de un marcapasos defini-

tivo ya que están descritos en casos de bloqueos tanto supra como infrahisianos. Habitualmente se recuperan en pocos días (2/3 de los pacientes) a pesar de las alteraciones de conducción iniciales y si no se recuperan precisarán un marcapasos definitivo aproximadamente un 20% de los casos^{34,35}.

La disfunción sinusal es una forma de presentación más rara, habiéndose descrito casos aislados de disfunción nodo sinusal³⁶ y parálisis auricular³⁷. La torsión de puntas secundaria a la bradicardia es una complicación en los pacientes con BAV pero puede ser tratada médicamente o con un marcapasos transitorio³⁰.

La miocarditis de células gigantes es una forma grave de miocarditis con una dramática evolución, afectando con frecuencia a pacientes jóvenes. La biopsia endomiocárdica muestra la presencia de células gigantes multinucleares típicas en las lesiones inflamatorias. Se ha observado que es una causa de BAV en adultos jóvenes y de mediana edad, siendo la causa de bloqueo en 14% de los adultos < 55 años que requirieron un marcapasos³⁸. Debido al pronóstico adverso de estos pacientes, se ha propuesto la implantación de un dispositivo definitivo precozmente³⁹.

La enfermedad de Chagas es causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi*; se transmite por un insecto vector y es común en Centro y Sudamérica. La presentación como cuadro agudo es rara pero más de un tercio evolucionarán hacia daño miocárdico tardío con insuficiencia cardíaca congestiva y pobre supervivencia. La presencia en esta entidad de defectos de la conducción con progresión a BAV completo es bastante habitual⁴⁰.

La carditis de Lyme es una complicación de la enfermedad de Lyme que afecta entre el 0,3% y el 8% de los infectados con *Borrelia burgdorferi*. Los pacientes pueden desarrollar distintas alteraciones de la conducción, ritmo de la unión y asistolia. El proceso suele ser autolimitado cuando son tratados con antibióticos, de forma que el BAV persistente es raro, pero en tales casos puede ser necesaria la estimulación permanente^{41,42}.

En los casos probados de sarcoidosis cardíaca, las arritmias son frecuentes (73%) y un bloqueo de rama está presente en cerca de dos tercios de los pacientes. Aproximadamente una cuarta parte de estos pacientes desarrollarán BAV completo⁴³, por lo que es una entidad que hay que tener en mente cuando se diagnostique un bloqueo completo en un paciente joven y es conveniente realizar técnicas específicas para diagnosticar esta entidad^{38,44,45}. Algunos datos sugieren que la terapia con corticoides puede mejorar la función ventricular izquierda

y puede corregir el bloqueo en esta entidad en un pequeño porcentaje de pacientes. Sin embargo, la inmunosupresión puede tener poco o ningún efecto sobre las arritmias ventriculares, ya que están probablemente más relacionadas con las áreas fibróticas que provocan mecanismos de reentrada que con las áreas de edema e inflamación^{38,46}. En un reciente consenso se acordó que la inmunosupresión es útil en BAV avanzado, pero que aunque sea reversible en algunos casos debería valorarse la implantación de un marcapasos precozmente y que debería evaluarse la indicación de un desfibrilador⁴⁵.

La incidencia de arritmias en el contexto de una miocarditis en la infancia es muy variable, con una mayor frecuencia de TV, fibrilación ventricular (FV) y BAV como forma de manifestación. En la serie más amplia publicada, encuentran arritmias en la mitad de los niños (35% de arritmias ventriculares como lo más frecuente seguido de BAV)⁴⁷. La presencia de BAV en niños es variable, al igual que su pronóstico y aunque están descritas muertes debidas a BAV, no están claros los factores predisponentes para un mal pronóstico^{48,49}.

En resumen, la inserción de un marcapasos temporal se recomienda en pacientes con miocarditis aguda que presentan BAV completo o disfunción sinusal con bradicardia sintomática. Lo habitual es el retorno de la conducción AV en 2/3 de los pacientes, con una duración media de BAV de tres días, por lo que se debe reservar la implantación de marcapasos definitivo para algunos subtipos de mayor riesgo y en aquellos pacientes con una duración del bloqueo superior a una semana³⁴. Debido a la asincronía, estimulación ventricular derecha crónica se debe evitar en pacientes con función ventricular izquierda disminuida, y debe ser considerada la implantación de un marcapasos biventricular⁵⁰.

Arritmias supraventriculares

Aunque las arritmias ventriculares determinan el pronóstico de los pacientes con miocarditis, existen publicaciones que orientan hacia una mayor frecuencia de taquicardias supraventriculares cuando es una miopericarditis; así en un estudio comparativo con pericarditis, encuentran un 40% de arritmias supraventriculares frente a un 20% de arritmias ventriculares en los pacientes con miocarditis⁵¹, mientras que en otras series la incidencia es similar con un 16% de cada una de ellas²⁴.

La inflamación puede estar localizada en haz de His, describiéndose taquicardias paroxísticas de la unión^{52,53}, en la aurícula con generación de focos automáticos o puede ser más difusa ocasionando taquicardias multifocales⁵⁴. Las taquicardias

auriculares asociadas con la miocarditis viral son bastante resistentes a la terapia antiarrítmica convencional. En algún caso se ha visto que la terapia con amiodarona, digoxina y betabloqueantes solos o en combinación no consiguió revertir la arritmia. Sólo cuando se utilizaban amiodarona y flecainida asociadas pasaron a ritmo sinusal⁵⁵.

También en la literatura aparecen casos de fibrilación auricular⁵⁶ y al igual que ocurre con las arritmias ventriculares pueden aparecer con posterioridad al cuadro agudo por formación de cicatrices auriculares, pudiendo ser tratadas de forma efectiva con ablación⁵⁷.

Arritmias ventriculares

La aparición de arritmias ventriculares durante la miocarditis aguda puede ser desencadenada por la fibrosis, cicatrización del tejido miocárdico y la hipertrofia secundaria que pueden conducir al desarrollo de focos ectópicos, potenciales tardíos y circuitos reentrantes. Por otra parte, el proceso inflamatorio dentro de los miocitos o en el intersticio también participa, ya que puede provocar fluctuaciones en el potencial de la membrana cuando se encuentran en áreas eléctricamente sensibles del miocardio⁵⁸. Cuando la forma de presentación inicial de la miocarditis son arritmias ventriculares es importante establecer el diagnóstico diferencial, con otro tipo de arritmias ventriculares malignas, como las taquiarritmias ventriculares idiopáticas, el síndrome del QT largo, la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica y el síndrome de Brugada.

En la actualidad, no existe evidencia de que la resolución de la miocarditis asegure el control de las arritmias ventriculares asociadas. Algunos autores mostraron que la arritmia ventricular persistió a pesar de haberse resuelto la miocarditis y el tratamiento con corticoides no influyó en el control de la arritmia, por lo que deben ser seguidos estrechamente a pesar de la resolución de la inflamación miocárdica. No queda claro si la cronicidad de la arritmia es por la fibrosis y cicatrices residuales o por la inflamación persistente de forma crónica⁵⁹.

En la actualidad, existen tres formas de tratar a los pacientes con arritmias ventriculares, dependiendo de la respuesta a los distintos tratamientos y a la recurrencia de ellas: fármacos antiarrítmicos, ablación por radiofrecuencia y desfibrilador.

Como tratamiento de primera elección, se prescriben β -bloqueantes y si no se logra un control de las arritmias a dosis máximas, se puede agregar amiodarona.

Otra estrategia sería que los pacientes que pre-

sentan arritmias ventriculares recurrentes, se sometan a un estudio electrofisiológico, ya que los casos clínicos publicados ponen de relieve cómo la presencia de arritmias ventriculares recurrentes en la miocarditis, presunta o comprobada, están asociadas con un sustrato arritmogénico preexistente, y por lo tanto, pueden ser tratados mediante ablación con radiofrecuencia⁶⁰.

Han sido descritos distintos tipos de taquicardias ventriculares: polimórficas, ritmo idioventricular acelerado polimórfico, monomórfica incesante y focales localizadas en cúspides aórticas^{61,62,63}.

Recientes trabajos han conseguido muy buenos resultados, con ablación endocárdica y epicárdica consiguiendo hasta un 90 % libres de TV a largo plazo en casos con miocarditis crónica activa⁶⁴, y en hasta un 76,9% en pacientes con antecedentes de miocarditis aguda ya curada. Los autores destacan que los potenciales tardíos estuvieron presentes exclusivamente en el epicardio en un 65% de los pacientes, sugiriendo como estrategia inicial un mapeo unipolar y bipolar endocárdico y epicárdico para detectar las cicatrices subepicárdicas más delgadas⁶⁵.

En la enfermedad de Chagas, las arritmias ventriculares potencialmente mortales son comunes. Estos pacientes presentan frecuentemente extrasístoles y taquicardias ventriculares, la mayoría de veces en relación con daño miocárdico localizado que origina fenómenos de reentrada, principalmente en la porción inferolateral. La amiodarona parece ser eficaz en el tratamiento de las mismas cuando los pacientes tienen buena clase funcional, sin embargo, la tasa de recurrencia es alta (30% anual)⁶⁶.

Por tratarse de una afección progresiva con múltiples focos arritmogénicos, la ablación por radiofrecuencia no se consideraba una técnica de primera elección⁶⁷, aunque algunos autores han demostrado su utilidad cuando se realiza un abordaje epicárdico^{68,69}.

En la sarcoidosis la incidencia de TV no es despreciable por lo que los expertos aconsejan descartar esta patología cuando se presente un paciente con una taquicardia ventricular de etiología incierta⁴⁵. El uso de la inmunosupresión no elimina el riesgo arritmogénico, ya que la resolución de los granulomas puede dejar un sustrato arritmogénico, por lo que actualmente se considera que el tratamiento inmunosupresor puede ser útil cuando hay extrasistolia ventricular frecuente, TV no sostenida, TV sostenida y, en caso de no ser efectivo, se debe iniciar tratamiento antiarrítmico o ablación con radiofrecuencia (en caso de TV incesante indicar directamente una ablación)⁴⁵. No hay datos de

ensayos prospectivos, pero la aparición de TV sostenida, disfunción severa del ventrículo izquierdo, y trastorno de conducción intraventricular aconsejarían el implante de DAI-CRT⁷⁰.

Aunque la miocarditis de células gigantes es una forma rara de miocardiopatía, tiene una alta incidencia de mortalidad o trasplante (hasta un 89%), y si bien puede presentar BAV completo⁷¹, la forma de presentación predominante es una TV sostenida e incesante⁷², que precisa tratamiento con ablación epicárdica cuando es refractaria al tratamiento antiarrítmico⁷³ e incluso se ha acudido al implante de dispositivos de asistencia ventricular⁷⁴.

La afectación cardíaca se ha descrito con frecuencia en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y también se ha observado en pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH); característicamente estos casos presentan prolongación del intervalo QT y arritmias atribuibles al tratamiento farmacológico, llegando incluso a presentar cuadros de muerte súbita^{75,76}.

La miocarditis puede afectar selectivamente al ventrículo derecho, causando arritmias ventriculares que pueden confundir esta entidad con la displasia arritmogénica de ventrículo derecho (DAVD)⁷⁷. Curiosamente se han detectado virus en el miocardio de algunos pacientes con DAVD, lo que ha llevado a pensar en una etiología infecciosa de la enfermedad; otros autores sugieren que los virus son meros espectadores, o bien, que la degeneración celular espontánea puede servir como un medio que favorece el asentamiento viral en el miocardio⁷⁸ y finalmente otros grupos sugieren que los episodios agudos de inflamación pueden ser un paso intermedio en la evolución de la DAVD²². Para diferenciar la miocarditis de la DAVD se ha propuesto realizar una cardioresonancia y una biopsia guiada con mapa electroanatómico^{20,22}.

Muerte súbita

El porcentaje de pacientes que sobrevive a una muerte súbita cardíaca, sin encontrarse evidencia de cardiopatía estructural es del 5%⁷⁹ siendo una miocarditis el origen entre el 10-40% de casos (15% en el grupo de atletas), como se ha visto en estudios postmortem^{80,81,82}.

Aunque la muerte súbita puede ser secundaria a bloqueo avanzado, generalmente es debida a TV sostenidas o FV y puede producirse durante el cuadro agudo pero, ocasionalmente, pacientes que han permanecido asintomáticos durante años, presentan una muerte súbita debido a que las lesiones residuales crean un sustrato arritmogéni-

co^{59,83}, como se han descrito casos en portadores de VIH^{75,84}, sarcoidosis⁴³ y Chagas⁸⁵.

Miocarditis fulminante

La miocarditis fulminante se define como un inicio agudo de miocarditis en el que el paciente no puede mantener una función cardíaca adecuada sin algún tipo de soporte cardiopulmonar mecánico. La incidencia en el conjunto de miocarditis es baja, en torno al 11% y se asocia con una amplia variedad de arritmias graves como BAV completo³³, TV y FV³⁴. La mayoría de estas arritmias se resuelven tras la recuperación hemodinámica aunque se haya precisado soporte hemodinámico³⁵.

La presentación con TV sostenida es típica de la forma fulminante de la miocarditis y tienen mayor riesgo de paro cardíaco, necesidad de soporte circulatorio mecánico y / o muerte en comparación con los pacientes sin arritmias. Esta forma fulminante es una entidad clínica distinta con un efecto adverso a corto plazo (supervivencia 58%), pero un pronóstico relativamente bueno a largo plazo. Se recomienda la terapia antiarrítmica para pacientes en fase aguda ya que es probable la curación de la enfermedad, pero en caso de TV o fibrilación refractarias se debe ser más agresivo utilizando soporte cardiopulmonar⁸⁶.

Las arritmias ventriculares que complican la miocarditis fulminante pueden iniciarse desde el sistema de Purkinje, como se ha publicado en algún caso, en el que el sustrato anatómico está situado en la zona subendocárdica y por lo tanto es adecuado valorar su ablación con radiofrecuencia⁸⁷.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con miocarditis depende de la etiología, la presentación clínica y datos diagnósticos obtenidos. La miocarditis aguda se resuelve en alrededor del 50% de los casos en las primeras 2-4 semanas, pero el 25% evolucionará hacia disfunción cardíaca persistente y 12-25% pueden llegar a fallecer o precisar trasplante. Algunos estudios refieren una mortalidad de 20% a los 5 años de una miocarditis viral. En el caso de los niños ingresados en un hospital con miocarditis, la morbimortalidad es también muy alta (27% requieren soporte mecánico, 18% trasplante cardíaco, 17% fallecen)^{88,89}.

Ni los criterios histopatológicos ni la detección de genoma viral han demostrado ser predictores de evolución. Entre los marcadores descritos con peor pronóstico están la clase funcional de la NYHA, disfunción ventricular derecha, presión arterial pulmonar elevada, síncope, bradicardia

sinusal, prolongación del QRS, ausencia de tratamiento betabloqueante y niveles de troponina cardiaca persistentes o fluctuantes^{90,91}. La disfunción biventricular es el principal predictor de muerte o trasplante⁹², mientras que aquellos con fracción de eyección conservada tienen un buen pronóstico, con una alta tasa de mejoría espontánea sin secuelas⁹³.

En los pacientes con sarcoidosis y miocarditis de células gigantes, el pronóstico también depende del inicio temprano del tratamiento inmunosupresor.

Los pacientes con miocarditis viral fulminante y compromiso hemodinámico en la presentación son más propensos a experimentar una recuperación completa, si el soporte circulatorio es iniciado en fases tempranas⁹².

En todas las miocarditis es importante el seguimiento incluyendo ECG de 12 derivaciones, Holter y ecocardiograma, para vigilar la aparición de nuevas arritmias y/o una disminución en la función cardiaca.

TRATAMIENTO

El manejo de la insuficiencia cardiaca y de las arritmias potencialmente fatales es el objetivo principal del tratamiento de las miocarditis.

Los pacientes asintomáticos o ligeramente sintomáticos deben ser ingresados para diagnóstico y monitorizados para vigilar evolución y actuar en caso de complicaciones graves.

La inmunosupresión debe iniciarse sólo después de descartar infección activa por biopsia. Se recomienda usarla en las formas de origen autoinmune como las miocarditis de células gigantes, sarcoidosis cardiaca, miocarditis linfocítica y miocarditis asociada con enfermedades sistémicas^{94,95}. La terapia con esteroides está indicada en la sarcoidosis y miocarditis tóxica con insuficiencia cardiaca y/o arritmias⁹⁶.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca se tratan de forma convencional con diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes y antagonistas de la aldosterona⁹⁷.

En ocasiones, y pese al tratamiento médico óptimo, la miocarditis evoluciona hacia la inestabilidad hemodinámica y el desarrollo de shock cardiogénico, pudiendo requerir soporte circulatorio mecánico. Datos obtenidos de series de casos sugieren que los dispositivos de asistencia ventricular pueden emplearse como puente al trasplante o hasta la recuperación en la miocarditis aguda^{98,99}.

Los dispositivos de membrana de oxigenación

extracorpórea se han usado también como puente al trasplante o hasta la recuperación, pero habitualmente en pacientes con arritmias ventriculares sostenidas en los que las asistencias ventriculares son menos efectivas¹⁰⁰.

Como se ha comentado previamente se puede generar un sustrato arritmogénico en cualquiera de las formas con la consiguiente presentación de TV, y por lo tanto, la ablación con radiofrecuencia puede ser el tratamiento de elección, obteniéndose buenos resultados que mejoran con el abordaje epicárdico en la mayoría de las presentaciones clínicas^{60,64,65}.

Debido a que la etiología de la miocarditis crónica no está claro, el tratamiento debe ser sintomático ya que la eficacia del tratamiento inmunosupresor no ha sido confirmada⁹.

IMPLANTACIÓN DE DESFIBRILADOR AUTOMÁTICO

La miocarditis aguda puede evolucionar hacia miocarditis crónica o miocardiopatía dilatada hasta en un 10% de casos¹⁰¹.

En los pacientes con muerte súbita, TV sostenidas, FV y/o miocardiopatía dilatada con disfunción ventricular la decisión de implantar un DAI o un DAI con resincronización debe basarse en las mismas indicaciones que en otras miocardiopatías según las Guías de Práctica Clínica²⁵. Parece razonable que la implantación de un DAI se aplase hasta la resolución del episodio agudo, mientras tanto, la utilización de un chaleco desfibrilador como puente hasta la resolución en pacientes de alto riesgo puede ser una terapia prometedora^{102,103}.

Una vez desarrollada una miocardiopatía dilatada, se recomienda un dispositivo de resincronización para prevención primaria en pacientes con deterioro de la función ventricular izquierda ($FE \leq 35\%$) y bloqueo de rama izquierda en clase funcional II-IV⁵⁰.

En la miocarditis de células gigantes no hay un acuerdo claro sobre su implantación preventiva debido al alto riesgo de arritmias ventriculares y alta incidencia de necesidad de trasplante, estableciendo las guías como indicación clase II b la implantación precoz de un DAI²⁵.

En pacientes con sarcoidosis se recomienda implantar un DAI si mantienen una fracción de eyección menor del 35% tras un periodo de inmunosupresión y también se puede considerar en aquellos pacientes con TV inducida en un estudio electrofisiológico y realce tardío con gadolinio aunque la función sea normal⁴⁵.

En la enfermedad de Chagas con insuficiencia cardíaca avanzada, el tratamiento farmacológico tiene escaso beneficio y las tasas de recurrencia de arritmia se acercan al 100%. La mortalidad es alta en estos pacientes, con un promedio de 40% mortalidad a 1 año⁶⁸, siendo frecuente la necesidad de implantar un DAI cuando evolucionan hacia miocardiopatía dilatada¹⁰⁴.

CONCLUSIONES

La miocarditis es una patología infrecuente, con etiología mal definida y variada presentación clínica, siendo las arritmias una de sus manifestaciones. Las arritmias que pueden presentar en estos

pacientes son variadas, destacando el bloqueo auriculoventricular, que algunas veces es transitorio, pero algunos subtipos precisan con un marcapasos definitivo y las taquicardias ventriculares, que pueden ser tratadas con antiarrítmicos, ablación y en algunas entidades que se presentan de forma incesante es preciso además soporte inotrópico. El pronóstico es muy variable y en algunos pacientes quedan sustratos arritmogénicos que ocasionarán arritmias futuras o bien evolucionaran hacia miocardiopatía dilatada con deterioro grave de función ventricular lo que obligará a la implantación de un desfibrilador automático.

BIBLIOGRAFÍA

- Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation* 2006; 113:593-5.
- Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841-2.
- Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:779-792.
- Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT Jr., Rihal CS. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin Proc* 2009; 84:1001-9.
- Breinholt JP, Moulik M, Dreyer WJ, et al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:739-46.
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34:2636-2648.
- Maisch B, Noutsias M, Ruppert V. Cardiomyopathies: Classification, Diagnosis, and Treatment. *Heart Failure Clin*; 2012; 8: 53-78
- Japanese Circulation Society (JCS) Task Force Committee on Chronic Myocarditis. Guideline for diagnosing chronic myocarditis. *Jpn Circ J* 1996 ; 60: 263 - 264.
- Punja M, Mark DG, McCoy JV, et al. Electrocardiographic manifestations of cardiac infectious inflammatory disorders. *Am J Emerg Med* 2010; 28:364-77.
- Khandaker MH, Espinosa RE, Nishimura RA, et al. Pericardial disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2010; 85:572-93.
- Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, et al. Myopericarditis versus viral or idiopathic acute pericarditis. *Heart* 2008; 94:498-501.
- Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Bohm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:398-405.
- Nakashima H, Katayama T, Ishizaki M, Takeno M, Honda Y, Yano K. Q wave and non-Q wave myocarditis with special reference to clinical significance. *Jpn Heart J* 1998; 39:763-774.
- Lauer B, Niederau C, Kuhl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1354-9.
- Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J* 2011; 32:897-903.
- Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:227-32.
- O'Connell JB, Henkin RE, Robinson JA, Subramanian R, Scanlon PJ, Gunnar RM. Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-proven myocarditis. *Circulation* 1984; 70: 58 - 62.
- Morguet AJ, Munz DL, Kreuzer H, Emrich D. Scintigraphic detection of inflammatory heart disease. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 666 -674.
- Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004; 109:1250-1258.
- Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1475-1487.
- Sagar S, Liu PP, Cooper LT. Myocarditis. *Lancet* 2012; 379:738-747.
- Pieroni M, Dello Russo A, Marzo F, Pelargonio G, Casella M, Bellocchi F, et al. High prevalence of myocarditis mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy differential diagnosis by electroanatomic mapping-guided endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53:681-689.
- Hufnagel G, Pankuwei S, Ritcher A, Schönian U, Maisch B. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID): first epidemiological results. *Herz* 2000; 25: 279-85.
- Torres F, Anguita M, Giménez D, Mesa D, Tejero I, Franco M, et al. Long-term clinical course of acute myocarditis. Prospective study of a series of 99 patients (1987-1995). *Rev Esp Cardiol* 1996; 49(10):723-31.
- Priori S, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Bloma N, Borggrefe M, Camm J et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2015; 36, 2793-2867.
- Saito J, Niwano S, Niwano H, et al. Electrical remodeling of the ventricular myocardium in myocarditis: studies of rat experimental autoimmune myocarditis. *Circ J* 2002; 66:97-103.
- Li Y, Ge S, Peng Y, et al. Inflammation and cardiac dysfunction during sepsis, muscular dystrophy, and myocarditis. *Burns Trauma* 2013; 1(3):109-21.

- 28 Zhang A, Zhang H, Wu S. Immunomodulation by atorvastatin upregulates expression of gap junction proteins in coxsackievirus B3 (CVB3)-induced myocarditis. *Inflamm Res* 2010; 59(4):255–62.
- 29 Salerno F, Giererd N, Chalabreysse L, et al. Myocarditis and cardiac channelopathies: a deadly association? *Int J Cardiol* 2011; 147(3):468–70.
- 30 Chien SJ, Liang CD, Lin IC, Lin YJ, Huang CF. Myocarditis complicated by complete atrioventricular block: nine years' experience in a medical center. *Pediatr Neonatol* 49: 218–222, 2008.
- 31 Batmaz G, Villain E, Bonnet D, Iserin L, Fraisse A, Kachaner J. Therapy and prognosis of infectious complete atrioventricular block in children. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000;93: 553.
- 32 Wang JN, Tsai YC, Lee WL, Lin CS, Wu JM. Complete atrioventricular block following myocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 2002; 23:518.
- 33 Arima M, Kanoh T, Kawano Y, et al. Recurrence of myocarditis presenting as pacing and sensing failure after implantation of a permanent pacemaker at first onset. *Jpn Circ J* 65: 345–348, 2001.
- 34 Batra AS, Epstein D, Silka MJ. The clinical course of acquired complete heart block in children with acute myocarditis. *Pediatr Cardiol* 2003; 24: 495–497.
- 35 Maury P, Chilon T, Dumonteil N, Fontan A. Complete atrioventricular block persisting after regression of infectious myocarditis. *Journal of Electrocardiology* 2008; 41: 665–667
- 36 Saksonov SI, Kostyikina RR. Sick sinus syndrome in a patient with non-rheumatic myocarditis. *Klin Med (Mosk)*. 1991 Aug; 69(8):99–100.
- 37 Talwar KK, Radhakrishnan S, Chopra P. Myocarditis manifesting as persistent atrial standstill. *Int J Cardiol*. 1988 Aug; 20(2):283–6.
- 38 Kandolin R, Lehtonen J, Kupari M. Cardiac Sarcoidosis and Giant Cell Myocarditis as Causes of Atrioventricular Block in Young and Middle-Aged Adults *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011; 4:303–309.
- 39 Liberman L, Anderson B, Silver ES, Singh R, Richmond ME. Incidence and characteristics of arrhythmias in pediatric patients with myocarditis: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: A483 (abstract).
- 40 Hidron A, Vogenthaler N, Santos-Preciado JI, Rodriguez-Morales AJ, Franco-Paredes C, Rassi A Jr. Cardiac involvement with parasitic infections. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:324–49.
- 41 Lo R, Menzies DJ, Archer H, et al. Complete heart block due to Lyme carditis. *J Invasive Cardiol* 2003;15: 367–9.
- 42 Nagi KS, Joshi R, Thakur RK. Cardiac manifestations of Lyme disease: a review. *Can J Cardiol* 1996;12:503–6.
- 43 Mitchell DN, du Bois RM, Oldershaw PJ. Cardiac sarcoidosis. *BMJ* 1997;314:320–1.
- 44 Pyatt JR, Somauroo JD, Jackson M, Grayson AD, Osula S, Aggarwal RK, et al. Long-term survival after permanent pacemaker implantation: analysis of predictors for increased mortality. *Europace*. 2002;4: 113–119.
- 45 Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, et al. HRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Arrhythmias Associated With Cardiac Sarcoidosis *Heart Rhythm*, 2014; 11 (7):1304–1323
- 46 Chiu CZ, Nakatani S, Zhang G, Tachibana T, Ohmori F, Yamagishi M, et al. Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol*. 2005; 95:143–146.
- 47 Miyake C, Teele S, Chen L, Motonaga KS, Dubin AM, Balasubramanian S, et al. In-Hospital Arrhythmia Development and Outcomes in Pediatric Patients With Acute Myocarditis *Am J Cardiol* 2014; 113:535–540
- 48 Kalpathi R, Devas G, Pass R, Sharma J. Heart block in infant with atypical myocarditis: a case report and review of literature. *Int J Cardiol* 2004; 96:113–5.
- 49 Kuhn B, Shapiro ED, Walls TA, Friedman AH. Predictors of outcome of myocarditis. *Pediatr Cardiol* 2004; 25:379–84
- 50 Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 Focused update of ESC guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2010; 12:1143–53.
- 51 Ristic AD, Maisch B, Hufnagel G, et al. Arrhythmias in acute pericarditis. An endomyocardial biopsy study. *Herz* 2000; 25:729–33.
- 52 Maiers J.A., Ebenroth E.S. Junctional Ectopic Tachycardia Following Complete Heart Block Associated with Viral Myocarditis *Pediatr Cardiol* 2006; 27:367–368,
- 53 Pavithran S, Khatri S, Bagyaraj BA, Panduranghi UM, Kumar RS. Myocarditis presenting as junctional ectopic tachycardia. *Indian Heart J*. 2009; 61(3):288–9.
- 54 Fromer M, Genton C, Schlaepfer J, Goy JJ, Kappenberger L. Is there an isolated arrhythmogenic right atrial myocarditis? *Eur Heart J*. 1990; 11(6):566–71.
- 55 Fenrich AL, Jr, Perry JC, Friedman RA. Flecainide and amiodarone: combined therapy for refractory tachyarrhythmias in infancy. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(5):1195–1198.
- 56 Hao XL, Quan H, Chu HP. Reporting 7 serious cases of acute viral myocarditis with atrial fibrillation. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2003;41(5):373–4.
- 57 Abdelwahab A, Sapp JL, Parkash R, Basta M, Gardner M. Mapping and ablation of multiple atrial arrhythmias in a patient with persistent atrial standstill after remote viral myocarditis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009 Feb; 32(2):275–7.
- 58 Chevalier P, Scridon A. Ventricular arrhythmias complicating acute myocarditis. E-journal of the ESC Council for Cardiology Practice 2011;9: 26.
- 59 Friedman RA, Kearney DL, Moak JP, Fenrich AL, Perry JC. Persistence of ventricular arrhythmia after resolution of occult myocarditis in children and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:780–783.
- 60 Cecchi E, Fatucchi S, Crudeli E, Giglioli C. Role of electrophysiological study and catheter ablation for recurrent ventricular tachycardia complicating myocarditis. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2012; 55(2):96–9.
- 61 Tai YT, Lau CP, Fong PC, Li JP, Lee KL. Incessant automatic ventricular tachycardia complicating acute coxsackie B myocarditis. *Cardiology* 1992; 80 :339–344.
- 62 Nakagawa M, Hamaoka K, Okano S, Shiraishi I, Sawada T. Multifocal accelerated idioventricular rhythm (AIVR) in a child with acute myocarditis. *Clin Cardiol* 1988; 11:853–855.
- 63 Kettering K, Kampmann C, Mollnau H, Kreitner KF, Münzel T, Weiss C. Catheter ablation of an incessant ventricular tachycardia originating from the left aortic sinus cusp in an adolescent with subacute myocarditis. *Clin Res Cardiol*. 2009 ;98(1):66–70.
- 64 Dello Russo A, Casella M, Pieroni M, Pelargonio G, Bartoletti S, Santangeli P et al. Drug-refractory ventricular tachycardias after myocarditis: endocardial and epicardial radiofrequency catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5:492–8.
- 65 Maccabelli G, Tsiachris D, Silberbauer J, Esposito A, Bisceglia C, Baratto F, et al. Imaging and epicardial substrate ablation of ventricular tachycardia in patients late after myocarditis. *Europace* 2014; 16: 1363–1372
- 66 Rassi A Jr., Rassi A, Little WC. Chagas' heart disease. *Clin Cardiol* 2000; 23:883–9.
- 67 Gascón J, Albajar M, Cañas E, Flores M, Gómez i Prat J, Herrera R, et al; Grupo de Trabajo del II Taller Diagnóstico, manejo y tratamiento de la cardiopatía chagásica crónica en áreas donde la infección por *Trypanosoma cruzi* no es endémica. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(3):285–93
- 68 D'Avila A, Splinter R, Svenson RH, et al. New perspectives on catheter-based ablation of ventricular tachycardia complicating Chagas' disease: experimental evidence of the efficacy of near infrared lasers for catheter ablation of Chagas' VT. *J Interv Card Electrophysiol* 2002; 7:23–38.
- 69 Muratore CA, Baranchuk A. Current and emerging therapeutic options for the treatment of chronic chagasic cardiomyopathy. *Vasc*

- Health Risk Manag. 2010; 6:593–601.
- 70 Winters SL, Cohen M, Greenberg S, et al. Sustained ventricular tachycardia associated with sarcoidosis: assessment of the underlying cardiac anatomy and the prospective utility of programmed ventricular stimulation, drug therapy and an implantable antitachycardia device. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:937–43.
 - 71 Cooper LT Jr, Berry CJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis—natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336(26):1860–6.
 - 72 Graner M, Lommi J, Kupari M, Raisanen-Sokolowski A, Toivonen L. Multiple forms of sustained monomorphic ventricular tachycardia as common presentation in giant-cell myocarditis. *Heart* 2007; 93:119–21.
 - 73 Chauhan VS, Hameedullah I, Nanthakumar K, Downar E. Epicardial catheter ablation of incessant ventricular tachycardia in giant cell myocarditis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19:1219.
 - 74 Raasch H, Simpson, RJ. Biventricular Assist Device Terminates Polymorphic Ventricular Tachycardia in Giant Cell Myocarditis *Tex Heart Inst J* 2012; 39(5):719–21.
 - 75 Kocheril AG, Bokhari SA, Batsford WP, et al. Long QTc and torsades de pointes in human immunodeficiency virus disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20:2810–6.
 - 76 Otsuka M, Kanamori H, Sasaki S, et al. Torsades de pointes complicating pentamidine therapy of *Pneumocystis carinii* pneumonia in acute myelogenous leukemia. *Intern Med* 1997; 36:705–8.
 - 77 Chimenti C, Pieroni M, Maseri A, Frustaci A. Histologic findings in patients with clinical and instrumental diagnosis of sporadic arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2305–13.
 - 78 Calabrese F, Basso C, Carturan E, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: is there a role for viruses? *Cardiovasc Pathol* 15: 11–17, 2006.
 - 79 Chugh S, Kelly K, Titus J. Sudden cardiac death with apparently normal heart. *Circulation* 2000; 102:649–654.
 - 80 Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res* 2001; 50:399–408.
 - 81 Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart* 2006; 92:316–320.
 - 82 Corrado D, Basso C, Pavei A, et al. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006; 296:1593–601.
 - 83 Felices A, Pavón M, Álvarez C, Herrera D, Olavarría L, Giménez J. Fibrilación ventricular y miocarditis. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 600–603
 - 84 Kovacs A, Hinton DR, Wright D, et al. Human immunodeficiency virus type 1 infection of the heart in three infants with acquired immunodeficiency syndrome and sudden death. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:819–24.
 - 85 Barbosa M, Carmo M. Estratificación del riesgo en la enfermedad de Chagas. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(Supl 2):17–21
 - 86 Aoyama N, Izumi T, Hiramori K, Isobe M, Kawana M, Hiroe M, Hisida H, et al. National survey of fulminant myocarditis in Japan: therapeutic guidelines and long-term prognosis of using percutaneous cardiopulmonary support for fulminant myocarditis (special report from a scientific committee). *Circ J* 2002; 66:133–144.
 - 87 Zeppenfeld K, Blom NA, Bootsma M, Schalij MJ. Incessant ventricular tachycardia in fulminant lymphocytic myocarditis: Evidence for origin in the Purkinje system and successful treatment with ablation. *Heart Rhythm* 2007; 4:88–91
 - 88 Anderson, BR, Silver ES, Richmond ME, Liberman L, Usefulness of Arrhythmias as Predictors of Death and Resource Utilization in Children With Myocarditis *Am J Cardiol* 2014; 114:1400–1405
 - 89 Grun S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1604–15.
 - 90 Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007; 28:1326–1333.
 - 91 Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008; 118:639–48.
 - 92 McCarthy RE 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 342:690–695.
 - 93 Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52:274–88.
 - 94 Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis: The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995; 333:269–275.
 - 95 Cooper LT Jr, Menon S, Deng M, Mullin GM, Starling R, Jaski B, et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol* 2008; 102:1535–1539.
 - 96 Japanese Circulation Society (JCS) Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009). *Circ J* 2011;75:734–743.
 - 97 McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Boehm M, Dickstein K, et al.; ESC committee for practice guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA). *Eur Heart J* 2012; 33:1787–1847.
 - 98 Mirabel M, Luyt CE, Leprince P, Trouillet JL, Leger P, Pavie A, et al. Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support. *Crit Care Med* 2011; 39: 1029–1035.
 - 99 Martin J, Sarai K, Schindler M, van de Loo A, Yoshitake M, Beyersdorf F. MEDOS HIA-VAD biventricular assist device for bridge to recovery in fulminant myocarditis. *Ann Thorac Surg*. 1997; 63:1145–6.
 - 100 Rajagopal SK, Almond CS, Laussen PC, Rycus PT, Wypij D, Thiagarajan RR. Extracorporeal membrane oxygenation for the support of infants, children, and young adults with acute myocarditis: a review of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Crit Care Med*. 2010; 38:382–7.
 - 101 D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Sinagra G, Di Lenarda A, Silvestri F, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 2001; 85:499–504.
 - 102 Prochnau D, Surber R, Kuehnert H, Heinke M, Klein HU, Figulla HR. Successful use of a wearable cardioverter-defibrillator in myocarditis with normal ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2010; 99:129–131.
 - 103 Chung MK. The role of the wearable cardioverter defibrillator in clinical practice. *Cardiol Clin* 2014; 32:253–270.
 - 104 Muratore C, Rabinovich R, Iglesias R, et al. Implantable cardioverter defibrillators in patients with Chagas' disease: are they different from patients with coronary disease? *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20:194–7.

Arritmias en las canalopatías

Elena Arbelo, Josep Brugada

Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular. Hospital Clínic Universitario de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona, España

RESUMEN

Las alteraciones genéticas de los canales iónicos responsables del potencial de acción cardíaco pueden predisponer al desarrollo de arritmias letales. El conocimiento de estas "canalopatías" ha experimentado un gran desarrollo gracias a la genética y biología molecular, que han permitido mayor conocimiento sobre los mecanismos subyacentes y establecer correlaciones entre el genotipo y fenotipo de estas enfermedades. El objetivo de esta revisión es aportar al lector los conocimientos básicos de las diferentes entidades clínicas asociadas con arritmias primarias por canalopatías genéticas, describiendo los mecanismos y bases genéticas, diagnóstico, estratificación del riesgo y manejo.

INTRODUCCIÓN

Los canales iónicos son proteínas que atraviesan la membrana celular y el retículo sarcoplasmático y son responsables de mantener el equilibrio

iónico intra- y extracelular controlando el paso de iones a su través. Esta interacción de iones a nivel celular es la responsable del potencial de acción cardíaco.

Las alteraciones en los genes que codifican la formación de estos canales iónicos dan lugar a diferentes enfermedades hereditarias que tienen la peculiaridad de suceder en corazones estructuralmente normales y causar arritmias potencialmente letales y muerte súbita (MS) de origen cardíaco. Son las llamadas canalopatías. Se cree que estos trastornos son responsables de 10%-15% de los casos de MS inexplicada en adultos jóvenes y niños¹.

En estas entidades es característico (Figura 1):

- Variabilidad fenotípica: mutaciones en un mismo gen pueden dar lugar a diferentes enfermedades y manifestaciones.
- Variabilidad genotípica: mutaciones en diferentes genes pueden dar lugar a la misma enfermedad.

A pesar de esto, según el canal genéticamente afectado y de acuerdo a las manifestaciones clínicas que producen, se pueden identificar varios síndromes arrítmicos primarios: síndrome de QT largo (SQTL), síndrome de QT corto (SQTC), síndrome de Brugada (SB), taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC).

Correspondencia

Elena Arbelo

Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular.
Hospital Clínic de Barcelona
C/Villarroel 170, Planta 6 Escalera 3
08036 Barcelona. España.
Teléfono: (+34) 93 227 5551 -- Fax: (+34) 93 451 3045
e-mail: earbelo@clinic.ub.es

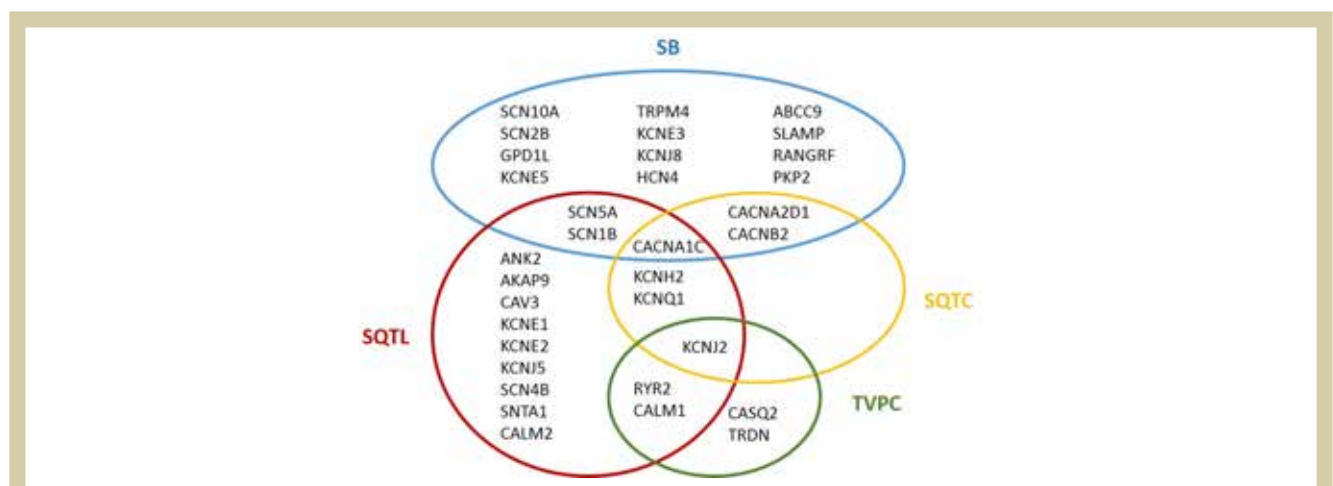


Figura 1. Diagrama de los genes implicados en las principales canalopatías cardíacas y su solapamiento. SB: síndrome de Brugada; SQTL: síndrome de QT largo; SQTC: síndrome de QT corto; TVPC: taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

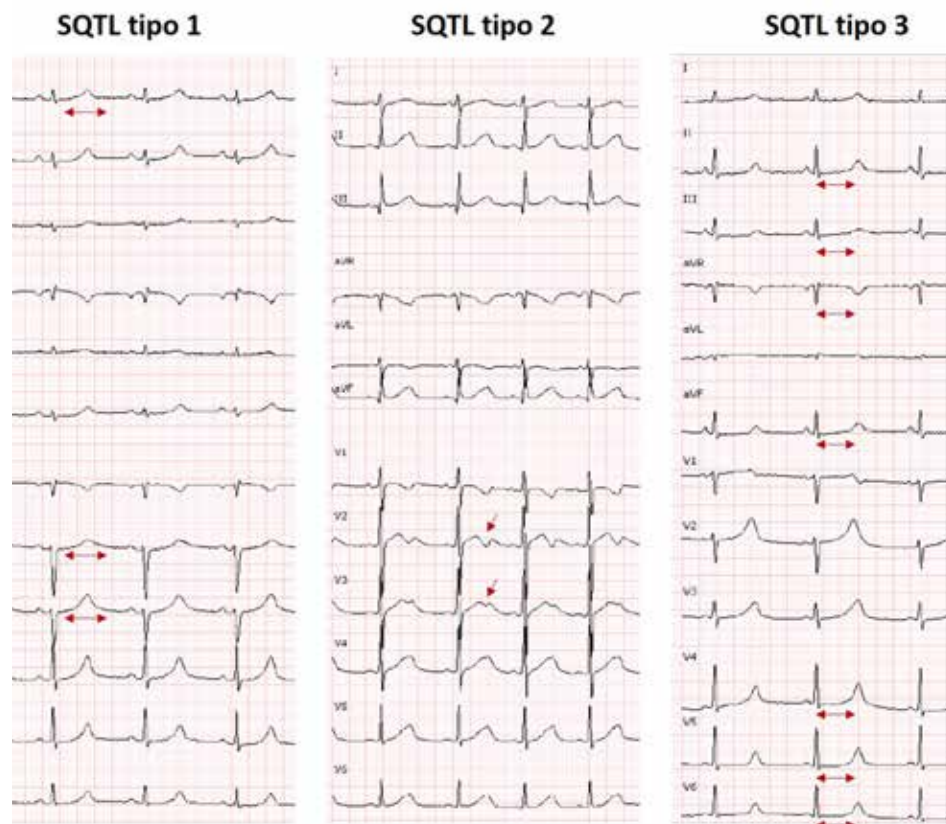


Figura 2. Características electrocardiográficas de los subtipos de Síndrome de QT largo. El SQTL tipo 1 suele tener ondas T de base ancha. El SQTL tipo 2 suele tener ondas T con muesca. El SQTL tipo 3 suele tener un segmento ST isoelectrico prolongado con onda T tardía de base estrecha. SQTL: síndrome de QT largo.

SÍNDROME DE QT LARGO

El síndrome de QT largo fue la primera arritmia hereditaria descrita. Inicialmente, fue clasificado en dos formas: la forma autosómica recesiva rara descrita en 1957 por Jervell y Lange-Nielsen², y la autosómica dominante, más frecuente, de Romano-Ward^{3,4}, publicada en 1963 y 1964.

Su prevalencia estimada en la población general se encuentra en torno al 1/2000⁵. Sin embargo, debido a la heterogeneidad de esta patología, es posible pasar por alto sujetos con SQTL que no muestren prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones en reposo⁶.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones típicas incluyen la presencia de síncope, crisis convulsivas, respiración nocturna agónica y MS cardíaca en individuos con corazón estructuralmente normal. Los síntomas aparecen típicamente en situaciones de tono adrenérgico aumentado, aunque en 10-15% de los casos, los eventos pueden suceder en reposo⁷. Tanto el riesgo y los factores desencadenantes de eventos es-

tán modulados por el genotipo^{7,8}. La edad media de inicio de los síntomas es de 12 años, y un inicio más temprano se asocia generalmente con una forma más grave de la enfermedad⁹.

Diagnóstico

Ante el hallazgo de un intervalo QTc prolongado debe descartarse la ingesta de drogas o fármacos que lo prolonguen, así como realizar analítica sanguínea para descartar trastornos del medio interno que tengan el mismo efecto.

Electrocardiograma en reposo

El diagnóstico de SQTL se basa en la valoración del ECG y en la medición del intervalo QT. Es importante corregir el intervalo QT a la frecuencia cardíaca (FC), siendo la fórmula de Bazett la más utilizada [$QTc = QT \text{ (ms)} / \sqrt{RR \text{ previo (s)}}$].

Valores de intervalo QTc por frecuencia cardíaca (FC) de > 450 ms (en hombres) y > 460 ms (en mujeres tras la pubertad) se consideran anormales. A menudo son evidentes anomalías de la onda T que pueden apoyar el diagnóstico clínico^{10,11} (Figura 2).

El diagnóstico de SQTl es en ocasiones difícil debido al solapamiento existente entre los intervalos QTc de individuos sanos y pacientes portadores de esta enfermedad. De hecho, 10-35% de los pacientes con SQTl confirmados genéticamente podrían tener intervalos QT en el rango^{12,13}. Sin embargo, su identificación es importante, ya que al menos el 10% de ellos, sin tratamiento experimentan síntomas antes de 40 años de edad⁸.

Otras alteraciones que se pueden observar en el ECG de pacientes con SQTl incluyen: alternancia de la polaridad y/o variaciones de amplitud de la onda T (marcador de inestabilidad eléctrica)¹⁴⁻¹⁶, bradicardia y/o pausas sinusales^{17,18}, presencia de bloqueo auriculoventricular 2:1 (marcador de mal pronóstico)¹⁹⁻²¹.

Prueba de esfuerzo – Monitorización electrocardiográfica prolongada

En individuos con sospecha de SQTl es interesante valorar el intervalo QTc en diferentes circunstancias, como puede ser el esfuerzo (ergometría) o durante monitorización prolongada (holter de 24 horas).

La prueba de esfuerzo puede poner en evidencia diferentes manifestaciones típicas: prolongación “paradójica” del intervalo QTc con la taquicardia provocada por el ejercicio, insuficiencia cronotrópica y arritmias relacionadas con el esfuerzo. La prueba de esfuerzo ha demostrado su utilidad en el diagnóstico del SQTl y también podría ser útil para guiar el estudio genético o interpretar el resultado del mismo²².

La monitorización continua del ECG mediante holter de 24 horas puede poner de manifiesto las mismas alteraciones, siendo particularmente relevantes cuando tienen relación con el estrés físico y/o emocional, estímulos auditivos o se presentan en reposo²³.

Criterios diagnósticos

Para el diagnóstico del SQTl congénito se utiliza la puntuación de Schwartz (tabla I). De acuerdo al Consenso de Expertos publicado en 2013, el SQTl congénito se diagnostica en presencia de²⁴:

1. Una puntuación en la escala de riesgo de Schwartz ≥ 3.5 puntos, en ausencia de causa secundaria de prolongación del intervalo QT.
2. Una mutación inequívocamente patogénica en uno de los genes del SQTl.
3. Un intervalo QTc ≥ 500 ms en ECG de 12 derivaciones repetidos (mediante la fórmula de Ba-

Tabla I. Puntuación de Schwartz actualizada²³⁵

Parámetros	Puntuación
Hallazgos electrocardiográficos^a	
A. Duración QTc basal ^b	
	≥ 480 ms 3
	460-479 ms 2
	450-459 ms 1
B. Duración del QTc en el minuto 4 de la recuperación en la prueba de esfuerzo ≥ 480 ms	1
C. Torsión de puntas ^c	2
D. Alternancia de la onda T	1
E. Muesca en la onda T	1
F. Bradicardia (ajustada para la edad) ^d	0.5
Manifestaciones clínicas	
A. Síncope ^e	
	Con estrés/esfuerzo 2
	Sin estrés/esfuerzo 1
B. Sordera congénita	0.5
Historia familiar^e	
A. Familiares con diagnóstico definitivo de SQTl	1
B. MS inexplicada en familiares <30 años	0,5

^a: En ausencia de medicación o alteraciones que produzcan estas alteraciones electrocardiográficas.

^b: QTc calculado por la fórmula de Bazett ($QTc = QT/\sqrt{RR}$).

^c: Mutuamente excluyentes

^d: frecuencia cardiaca en reposo por debajo del segundo percentil para la edad.

^e: el mismo familiar no puede puntuar en A. y en B.

SQTl: síndrome de QT largo; MS: muerte súbita.

≤ 1 puntos: baja probabilidad de SQTl.

1.5-3 puntos: probabilidad intermedia de SQTl.

≥ 3.5 puntos: alta probabilidad de SQTl.

zett), en ausencia de causa secundaria de prolongación del intervalo QT.

Asimismo, especifica que el SQTl puede ser diagnosticado en presencia de un intervalo QTc entre 480 y 499 ms en ECG de 12 derivaciones repetidos en individuos con síncope inexplicado en ausencia de causa secundaria de prolongación del intervalo QT y en ausencia de una mutación patogénica.

Genotipado

Las pruebas genéticas no sólo contribuyen al diagnóstico sino que además la identificación de determinados genes puede ser de utilidad en la estratificación de riesgo y manejo del paciente.

Tabla II. Genes asociados con el Síndrome de QT largo congénito.

Tipo	Gen	Cromosoma	Proteína	Corriente	Frecuencia
Síndrome de Romano-Ward (autosómico dominante)					
SQTL tipo 1	KCNQ1	11	Kv7.1 (KvLQT1)	IKs ↓	30-35%
SQTL tipo 2	KCNH2	7	Kv11.1 (HERG)	IKr ↓	20-25%
SQTL tipo 3	SCN5A	3	Nav1.5	INa ↑	5-10%
SQTL tipo 4	Ankyrin-B	4	ANK2	Na ⁺ /K ⁺ ATPase	1-2%
SQTL tipo 5	KCNE1	21	MinK	IKs ↓	1%
SQTL tipo 6	KCNE2	21	MiRP1	IKr ↓	<0.5%
SQTL tipo 7	KCNJ2	17	Kir2.1	IK1 ↓	<0.5%
SQTL tipo 8	CACNA1C	6	CaV1.2	ICa-L ↑	<0.5%
SQTL tipo 9	CAV3	3	Caveolin3	INa ↑ tardía	<0.5%
SQTL tipo 10	SCN4B	11	Subunidad SCNβ4	INa ↑ tardía	<0.5%
SQTL tipo 11	AKAP-9	7	Yatiao	IKs ↓	<0.5%
SQTL tipo 12	SNTA1	20	Syntrophin-α1	INa ↑ tardía	<0.5%
SQTL tipo 13	KCNJ5	11	Kir3.4	IKAch ↓	<0.5%
SQTL tipo 14	CALM1	14	Calmodulin 1	Alteración de la señalización del calcio	<0.5%
SQTL tipo 15	CALM2	2	Calmodulin 2	Alteración de la señalización del calcio	<0.5%
Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (autosómico recesivo)					
JLN tipo 1	KCNQ1	11	Kv7.1	IKs ↓	<0.5%
JLN tipo 2	KCNE1	21	MinK	IKs ↓	<0.5%

Además, permite la identificación de familiares portadores en riesgo de presentar MS.

Hasta la actualidad se han identificado hasta 15 genes en las formas autosómico dominantes de la enfermedad (SQTL tipo Romano-Ward) (tabla II)²⁵. Como concepto general, las mutaciones que afectan a los canales de K⁺ causan una pérdida de la función en la proteína que en última instancia, prolonga la fase de repolarización del potencial de acción cardíaco, es decir, el intervalo QT. Las mutaciones que afectan el canal de Na⁺ o sus moduladores determinar una ganancia de función, lo que resulta en un exceso de entrada de Na⁺ en la célula. El intervalo QT prolongado favorece la aparición de pospotenciales precoces, los cuales pueden actuar como desencadenantes de arritmias ventriculares y "torsade de pointes" (TdP).

A pesar de esta heterogeneidad, la mayor parte de los casos se atribuye a tres genes principales que causan los 3 tipos principales de SQTL²⁶:

- SQTL tipo 1: causado por una mutación a nivel de KCNQ1 (KvLQT1 or Kv7.1) (30-35%)²⁷.
- SQTL tipo 2: causado por una mutación a nivel de KCNH2 (hERG or Kv11.1) (25-40%)²⁸.
- SQTL tipo 3: causado por una mutación a nivel de SCN5A causar SQTL 3 (Nav1.5) (5-10%)^{29,30}.

Los distintos subtipos se asocian con diferentes eventos desencadenantes tales como el ejercicio, la natación, o sonidos fuertes (alarmas, etc.).

Notablemente, las mutaciones en KCNQ1 y KCNE1 también se han encontrado en homocigosis en la forma autosómica recesiva del SQTL (tipo Jervell y Lange-Nielsen) asociadas a una disminución marcada en la corriente IKs. Como se ha mencionado, se asocian a sordera neurosensorial, un intervalo QTc marcadamente prolongado (>500ms) y un riesgo elevado de MS³¹.

Correlaciones genotipo-fenotipo

Se han descrito algunas correlaciones genotipo-fenotipo que podrían ser útiles para orientar el estudio genético en el SQTL^{7-9,11,32-36}.

- En el SQTL tipo 1, los eventos arrítmicos se presentan en situaciones de tono adrenérgico aumentado (ejercicio, particularmente nadando). En el ECG, es típica la presencia de ondas T de base ancha (Figura 2). En la prueba de esfuerzo se observa un aumento paradójico del QTc durante el esfuerzo (a más FC mayor prolongación del QTc). En la recuperación el QTc permanece prolongado durante su fase precoz (minuto 1) y tardía (minuto 4). Este aumento paradójico del intervalo QTc también puede observarse durante infusión intravenosa de adrenalina.
- En el SQTL tipo 2, no es habitual que los eventos aparezcan con el ejercicio, sino tras emociones fuertes (en particular estímulos auditivos súbitos). Las mujeres durante el puerperio también parecen tener un riesgo aumentado de eventos arrítmicos. En el ECG, es típico encontrar ondas T de baja amplitud con muescas o T bifásicas (Figura 2). En la prueba de esfuerzo el QT se alarga más a FC intermedias (en torno a 100 lpm), corrigiéndose a FC más elevadas. En la recuperación precoz (minuto 1) el QTc es aparentemente normal, prolongándose en la fase tardía (entre los minutos 4 a 7).
- En el SQTL tipo 3, es frecuente que los eventos arrítmicos ocurran en situación de reposo/sueño. En el ECG, tras un segmento isoeléctrico largo, se observa una onda T tardía de base estrecha (Figura 2). En la prueba de esfuerzo, al encontrarse intactas las corrientes de K⁺, el QTc presenta acortamiento con el aumento de la FC. Estos pacientes suelen tener una presentación clínica más temprana, intervalos QTc > 500 ms y a menudo presentan bloqueo 2:1 intermitente o alternancia de la onda T. En general, suelen ser menos sintomáticos que los casos con SQTL tipo 1 o tipo 2, pero los eventos son característicamente más letales.

Estos patrones clínicos y electrocardiográficos son sugestivos, pero nunca deben ser usados como sustitución al estudio genético dada la variabilidad de la presentación clínica.

Por otro lado, la respuesta al tratamiento médico parece también estar influida por el tipo de mutación subyacente. Los beta-bloqueantes proporcionan mayor protección a los pacientes con SQTL tipo 1 mientras que esta protección es más moderada en el SQTL tipo 2 e insuficiente en el SQTL

tipo 3^{7,9,37,38}. Sin embargo, los agentes bloqueadores del canal de Na⁺ (como mexiletina, flecainida, ranolazina) pueden ser una alternativa en este último grupo³⁹⁻⁴³.

Algunos tipos de SQTL se asocian a cambios somáticos y neurológicos.

El síndrome de Andersen-Tawil (SQTL tipo 7 – mutación en el gen KCNJ2) se caracteriza por la triada de parálisis periódica, anomalías del desarrollo esquelético (estatura corta, escoliosis, clinodactilia, hipertelorismo, implantación baja de orejas, micrognatia y frente amplia) y presencia de arritmias ventriculares (extrasistolia ventricular frecuente, TVP, taquicardia ventricular bidireccional y torsión de puntas). El intervalo QTc en este síndrome se encuentra ligeramente prolongado o incluso normal, pero la onda U suele ser prominente⁴⁴.

El síndrome de Timothy (SQTL tipo 8 – mutación en el gen CACNA1) es una forma muy agresiva de SQTL que asocia a rasgos dismórficos como sindactilia, malformaciones cardíacas, inmunodeficiencia, hipoglucemia intermitente, y autismo⁴⁵.

Manejo

El curso clínico del SQTL es muy variable debido a la penetrancia incompleta de esta enfermedad. La edad, sexo, genotipado, terapia, factores ambientales y posiblemente otros factores genéticos influyen en la evolución de esta patología.

Estratificación de riesgo

A la hora de valorar el riesgo en un paciente con SQTL se debe tener en cuenta:

- Duración del intervalo QTc: en ausencia de información genética, es el predictor más importante de eventos²⁴. Un intervalo QTc > 500 ms se asocia a un riesgo de eventos 5 veces superior.
- Alternancia eléctrica de la onda T: es un signo de inestabilidad eléctrica marcada y requiere medidas preventivas inmediatas.
- Síntomas: el antecedente de síncope es el predictor de eventos más potente en pacientes con SQTL, influyendo también la cantidad y momento de presentación del mismo. Así, cuanto más cercano sea el síncope y mayor el número, el riesgo crece⁴⁶. La presencia de sordera congénita es indicativa de una forma recesiva de SQTL, lo que conlleva mal pronóstico.
- Género: durante la infancia (<15 años), el riesgo de eventos arrítmicos es superior en varones, produciéndose una reversión de esta predominancia masculina al final de la adolescencia^{46,47}.

- Genotipado: las arritmias ventriculares son más frecuentes en SQTL tipo 1 y tipo 2, pero son más letales en tipo 3³². En el posparto las mujeres con SQTL tipo 2 son particularmente susceptibles a las arritmias malignas⁴⁸. El pronóstico también parece depender de las consecuencias biofísicas de la mutación en concreto así como de la localización de las mismas⁴⁹⁻⁵². Los pacientes presentan un peor pronóstico si el efecto sobre la función del canal es dominante negativo (reducción >50%) frente a haploinsuficiencia (reducción ≤50%)⁵⁰. En el SQTL tipo 1, las mutaciones transmembrana parecen presentar un riesgo mayor que del extremo C-terminal, así como las mutaciones en las asas C (citoplasmáticas)^{51,52}. En el SQTL tipo 2 parece que las mutaciones que afectan a la región transmembrana del poro se asocian a una tasa mayor de eventos⁵³.

Tratamiento

Medidas generales

Los cambios en el estilo de vida son de vital importancia en los pacientes con SQTL.

Existen múltiples fármacos no cardíacos con capacidad de bloquear alguno de los canales iónicos implicados en el SQTL afectando la duración de la repolarización y aumentando el riesgo de presentar arritmias malignas. Por ello, todos los pacientes con SQTL, independientemente de su genotipo, deben evitar todos estos agentes (www.qt drugs.org).

Se desaconseja el consumo de sustancias estimulantes y la realización de ejercicio físico intenso. Se deben evitar los estímulos identificados como factores desencadenantes de arritmias (ejercicio, estrés emocional, alarmas sonoras, etc.).

Finalmente, se recomienda la corrección de alteraciones hidroelectrolíticas (como las que aparecen en caso de vómitos, diarrea, alteraciones metabólicas, etc.)²⁴. Los suplementos de K⁺ o el uso de fármacos ahorradores de K⁺, han sido utilizados en pequeñas series en un intento de contrarrestar la disfunción del canal^{54,55}. No obstante, su efecto parece modesto.

Tratamiento médico

Generalmente, la primera opción más eficaz para el tratamiento de estos pacientes es la administración de beta-bloqueantes en una dosis alta, a menos que exista alguna contraindicación mayor²⁴. Se recomienda ajustar la dosis mediante controles con prueba de esfuerzo, con el objetivo de no superar el 85% de la FC máxima teórica.

La eficacia de los beta-bloqueante es inferior en

pacientes con SQTL tipo 3. En estos casos, el uso de fármacos bloqueadores de los canales de sodio (flecainida, mexiletina y ranolazina) podrían ser de utilidad³⁹⁻⁴³. Sin embargo, son necesarias series más largas de pacientes para evaluar estas terapias.

Hacen falta estudios mayores para confirmar los hallazgos sobre la eficacia de fármacos que favorecen la apertura de los canales de potasio (nicorandil, pinacidil, etc.)^{56,57}.

Simpatectomía cardíaca izquierda

La denervación cardíaca simpática se ha utilizado desde 1971 en pacientes con SQTL⁵⁸. Este procedimiento se realiza hoy en día con toracoscopia microinvasiva con buenos resultados y, a menudo es eficaz en pacientes de alto riesgo, incluyendo aquéllos que son intolerantes o resistentes a los β-bloqueantes, observándose una reducción marcada en el número de eventos cardíacos^{24,59}.

Marcapasos

La estimulación cardíaca puede reducir la incidencia de torsade de pointes secundaria a bradicardia y/o pausas^{60,61}. Sin embargo, la estimulación cardíaca, incluso en asociación con beta-bloqueantes, no proporciona protección total frente a la MS en pacientes de alto riesgo.

Desfibrilador automático implantable

La terapia con desfibrilador automático implantable (DAI) está indicada en pacientes resucitados de MS cardíaca^{24,59}. También se considera en pacientes que presentan síncope no vasovagal estando en tratamiento β-bloqueante²⁴ y en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, se debe valorar cuidadosamente el riesgo-beneficio dada la tasa no despreciable de complicaciones^{62,63}. Se recomienda la programación de una única zona de fibrilación ventricular (FV) con un punto de corte en 220-240 lpm, para evitar terapias inapropiadas²⁴.

SÍNDROME DE QT CORTO

Descrita por Gussak⁶⁴ et al en el año 2000 y Gaita et al en el 2003⁶⁵, esta entidad se caracteriza por un intervalo QT anormalmente corto y una susceptibilidad aumentada para fibrilación auricular y ventricular. Desde su descripción, se han publicado menos de 100 casos familiares, la mayoría de los cuales presentaron un desenlace letal. Sin embargo, es muy posible que esta patología esté infradiagnosticada debido a que algunos individuos afectados nunca experimentan síntomas.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica del SQTC es muy varia-

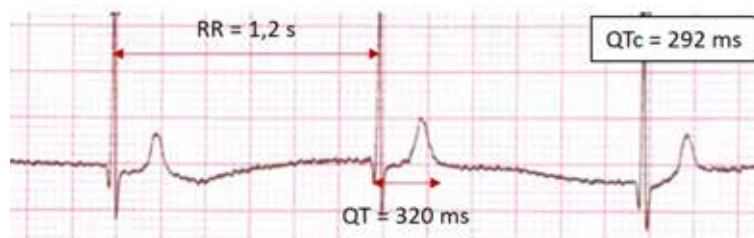


Figura 3. Electrocardiograma característico del Síndrome de QT corto.

ble, tratándose de una enfermedad con una alta penetrancia pero una gran variabilidad de la expresión.

Se ha reportado una amplia gama de manifestaciones clínicas como palpitations irregulares debido a fibrilación auricular (muy frecuente, incluso intraútero), mareos, arritmias ventriculares, síncope recurrente y alto riesgo de MS. Sin embargo, también se han publicado casos asintomáticos. La MS es con frecuencia la primera manifestación. La edad media de inicio de los síntomas es de 30 años⁶⁶.

El SQTC se caracteriza por una elevada letalidad, siendo >40% la probabilidad de presentar una primera parada cardíaca a los 40 años^{65,67}. Desgraciadamente, no parecen haber desencadenantes identificables.

Los pacientes afectados por lo general tienen una historia familiar positiva de síncope o MS en familiares jóvenes de primer o segundo grado (<40 años). Existe un predominio de la patología en varones⁶⁷.

Diagnóstico

Debemos sospechar la presencia de SQTC en niños y adolescentes ante el hallazgo de un QTc < 330 ms en el ECG, fibrilación auricular idiopática, síncope brusco y/o MS recuperada, antecedentes familiares de SQTC o MS en individuos jóvenes sin cardiopatía subyacente.

Electrocardiograma en reposo.

El hallazgo característico del SQTC lo constituye un intervalo QTc ≤ 330 ms. El segmento ST es prácticamente inexistente por lo que las ondas T siguen inmediatamente al QRS. La mitad de los pacientes presentan ondas T altas, picudas, de base estrecha; y también ondas U prominentes y separadas de las ondas T (Figura 3).

Otros hallazgos ECG incluyen: intervalo entre el punto J al pico de la onda T (Jpoint-Tpeak) medida en la derivación precordial que presente la onda T de mayor amplitud <120 ms^{68,69}, posibles ondas T

altas con base estrecha, patrón de repolarización precoz⁷⁰, acortamiento del intervalo desde el pico al fin de la onda T (Tpeak-Tend)^{68,70} y posible presencia de ondas U prominentes⁶⁹. Recientemente, Tülümen et al sugirieron la depresión del segmento PQ como un nuevo marcador para SQTC en asociación a un intervalo QTc corto⁷¹.

Otras pruebas complementarias

La prueba de esfuerzo demuestra la falta de adaptación del intervalo QT a los cambios en la FC, permaneciendo corto incluso a FC muy bajas. El holter de 24-48 horas puede ser útil para valorar el intervalo QTc a distintas FC y la presencia de arritmias.

El estudio electrofisiológico (EEF) demuestra periodos refractarios efectivos muy cortos y gran facilidad de inducción de fibrilación auricular y ventricular (hasta un 60%), aunque no ha demostrado ser de utilidad en la estratificación de riesgo arrítmico⁵⁹.

Criterios diagnósticos.

De acuerdo al Consenso de Expertos de 2013²⁴, el SQTC se diagnostica en presencia de un QTc ≤ 330 ms. Este síndrome también podría ser diagnosticado en presencia de un QTc < 360 ms y uno o más de los siguientes hallazgos:

- Presencia de mutación patogénica.
- Historia familiar de SQTC.
- Historia familiar de MS en <40 años.
- TV/FV recuperada en ausencia de cardiopatía estructural.

Las Guías de Prevención de Arritmias Ventriculares y MS⁵⁹ establecen el punto de corte en ≤ 340 ms en asociación a alguno de los anteriores criterios.

Genotipado.

La mayoría de casos descritos de SQTL hasta la actualidad son casos familiares con patrón de herencia parece ser autosómica dominante con penetrancia elevada.

Se han publicado alteraciones patogénicas en

6 genes: KCNQ1, KCNQ2, KCNQ3, CACNA1C, CACNB2, y CACNA2D1. En el análisis genético se descubre la mutación en sólo un 20% de los casos diagnosticados clínicamente⁵⁹.

Se han descrito varios subtipos de SQT en función del gen afectado (tabla III):

- KCNH2 (SQT tipo 1): es la variante que más frecuente. En general, los eventos cardíacos se asocian a situaciones adrenérgicas como ruido o ejercicio, pero también pueden aparecer en reposo.
- KCNQ1 (SQT tipo 2): sólo se han descrito casos esporádicos.
- KCNJ2 (SQT tipo 3): las ondas T tienen apariencia asimétrica con una fase terminal rápida.
- CACNA1C (SQT tipo 4): todas las variantes en este gen se han asociado con una entidad que combina SB y el intervalo QT corto.
- CACNB2 (SQT tipo 5): también se ha relacionado esta variante con una entidad que combina el SB y el intervalo QT corto.
- CACNA2D1: hasta ahora, sólo se ha documentado una variante patogénica en este gen⁷² y se discute su papel causal debido a que ha sido identificada en 1 paciente con SB e incluso en la población control.

Tanto la naturaleza poco común de SQT y el número limitado de genes dificultan la realización de estudios de correlación de genotipo-fenotipo. Es necesario dilucidar el origen de esta enfermedad letal, el mecanismo fisiopatológico y, con todos estos datos, podría ser posible la estratificación de riesgo de arritmias ventriculares y MS en familias con SQT.

Manejo

Ante el hallazgo ECG de un QTc \leq 330 ms, es importante descartar causas secundarias de acortamiento del intervalo QT como son la hiperpotasemia, hipercalcemia, acidosis, alteraciones del sistema nervioso autónomo, hipertermia, taquicardia y el tratamiento con digoxina, mexiletina o rufinamida.

Estratificación de riesgo.

Hasta ahora, los síntomas parecen ser la única herramienta para evaluar el riesgo de eventos arrítmicos en pacientes con SQT: aquéllos que presentan MS recuperada o síncope brusco de causa desconocida se consideran de alto riesgo y tienen indicación de implante de DAI, aunque todavía no disponemos de datos sólidos que apoyen la validez de una actitud u otra.

El papel del ECG en la estratificación de riesgo no ha sido definido aún. Sin embargo, a falta de datos clínicos que lo confirmen, los pacientes con los valores QTc más cortos deben considerarse en mayor riesgo de MS. La edad, el sexo, el genotipo y la inducibilidad de taquiarritmias ventriculares durante EEF no han probado aun ser predictores de episodios arrítmicos en este grupo de pacientes.

Tratamiento

La estrategia óptima para la prevención primaria de MS en pacientes con SQT todavía está muy discutida.

Tratamiento farmacológico

La quinidina es una alternativa farmacológica debido a su acción de prolongación del intervalo QT⁷³. Un reciente estudio del Registro Europeo de QT corto apoya su eficacia en el seguimiento a largo plazo⁷⁴. Sin embargo, se precisan cohortes más grandes que confirmen estos resultados.

Desfibrilador automático implantable

El implante de DAI es la primera medida terapéutica en pacientes que han sufrido una MS recuperada o quienes se ha documentado episodios sostenidos de TV/FV^{24,74}. En los pacientes asintomáticos, no hay datos que sugieran la actitud a tomar. Se podría considerar el implante de DAI en pacientes con SQT con una fuerte historia familiar de MS y evidencia de QTc corto en al menos algunas de las víctimas.

Los niños con SQT presentan un alto riesgo de MS recuperada, sobre todo en varones⁷⁵. Se ha recomendado el implante de DAI en esta población aunque se trate de pacientes de corta edad⁶⁷. Este hecho continúa siendo muy controvertido en la actualidad.

Hay que tener en cuenta que en esta población se ha descrito una alta tasa de choques inapropiados, secundarios a sobredetección de las ondas T²⁴.

SÍNDROME DE BRUGADA

Descrito por primera vez en 1992⁷⁶, el SB es una enfermedad hereditaria caracterizada por alteraciones electrocardiográficas típicas que afecta a individuos jóvenes sin cardiopatía estructural y les predispone a presentar arritmias ventriculares y MS.

Es difícil estimar la prevalencia de esta enfermedad ya que el ECG es muy dinámico y, a menudo, inaparente. Las estimaciones actuales la establecen en 1-5 casos/10.000 en Europa y Estados Unidos de América y de hasta 12 casos/10.000 en algunas regiones de Asia.

Tabla III. Genes asociados con el Síndrome de QT corto congénito

Tipo	Gen	Cromosoma	Proteína	Corriente
SQTC tipo 1	KCNH2	7	Kv11.1 (HERG)	IKr ↑
SQTC tipo 2	KCNQ1	11	Kv7.1 (KvLQT1)	IKs ↑
SQTC tipo 3	KCNJ2	17	Kir2.1	IK1 ↑
SQTC tipo 4	CACNA1C	6	CaV1.2	ICa-L ↓
SQTC tipo 5	CACNB2b	10	CaVβ2	ICa-L ↓

Manifestaciones clínicas

Los síntomas asociados con el SB incluyen la FV o MS recuperada, síncope, respiración agónica nocturna, palpitations y molestias torácicas, aunque la mayoría de los pacientes con SB permanecen asintomáticos. El SB se manifiesta típicamente en la edad adulta, con una edad media de MS de 41 ± 15 años. Sin embargo, puede manifestarse en la edad pediátrica y en la tercera edad⁷⁷.

Se ha estimado que un 17-42% de los pacientes con SB puede presentar síncope o MS en algún momento de su vida⁷⁸⁻⁸¹. Sin embargo, esta cifra probablemente sobreestima la incidencia real de eventos ya que la mayoría de los pacientes asintomáticos nunca llegan a ser diagnosticados. Alrededor de un 25% de los pacientes que sufren una MS ya habían presentado un síncope previamente⁷⁹.

Hasta en un 20% de los casos pueden existir arritmias supraventriculares, principalmente fibrilación auricular aunque también se han descrito la reentrada nodal y síndrome de Wolff-Parkinson-White. Asimismo, se ha observado asociación con disfunción sinusal. Otros síntomas, como el síncope neuromediado, también se han descrito en casos aislados de SB.

Los síntomas se presentan más frecuentemente durante el reposo o el sueño, episodios febriles o en condiciones de predominio vagal⁷⁷. Es raro que se presenten durante el ejercicio.

El fenotipo de SB es 8-10 veces más prevalente en varones y el pronóstico también peor, con un riesgo 4.5-5.5 veces superior de MS al de las mujeres. Esta mayor expresividad del SB en varones no parece estar presente en niños antes los 16 años⁷⁷.

La gran mayoría de pacientes con SB tienen un corazón estructuralmente normal aunque existen varios estudios clínicos que han descrito la presencia de alteraciones estructurales ligeras a nivel de los ventrículos derecho e izquierdo^{82,83}.

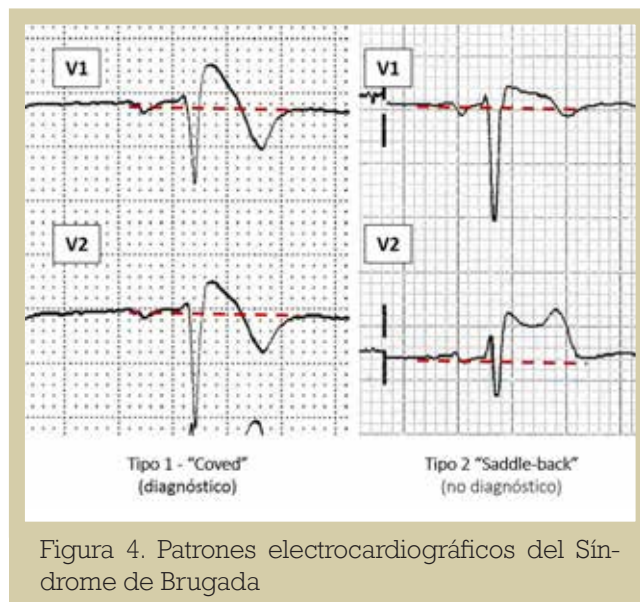


Figura 4. Patrones electrocardiográficos del Síndrome de Brugada

Diagnóstico

El ECG de superficie es la piedra angular del diagnóstico de SB. Los cambios electrocardiográficos del SB pueden ser dinámicos y ocasionalmente permanecer ocultos. Ciertas situaciones, como la fiebre, la estimulación vagal, intoxicación por alcohol o cocaína o alteraciones electrolíticas pueden exponer el patrón de ECG de diagnóstico aun cuando las manifestaciones no sean evidentes basalmente^{24,77}.

Electrocardiograma en reposo.

En 2012 se publicó un Consenso de Expertos⁸⁴ para establecer unos criterios ECG nuevos con mayor precisión. En estos nuevos criterios, sólo se consideran 2 patrones (Figura 4):

- Patrón tipo 1 ("coved type"): El único que es diagnóstico. Se caracteriza por una elevación descendente del segmento ST ≥ 2 mm en ≥ 1 derivación precordial derecha (V1-V3), seguida por un segmento ST cóncavo y una onda T negativa simétrica.

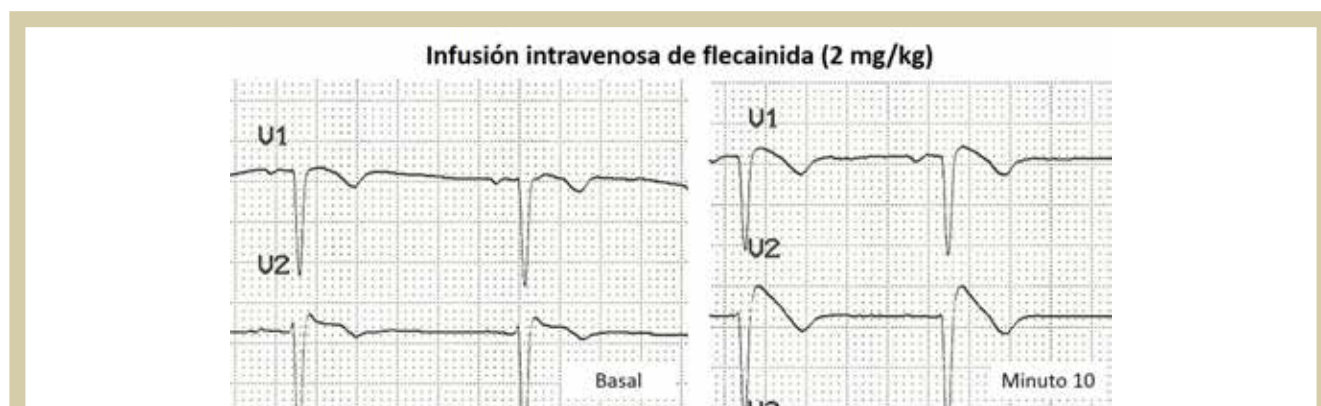


Figura 5. Prueba de flecainide para desenmascarar el patrón diagnóstico de Síndrome de Brugada (tipo 1 "coved").

- Patrón tipo 2 ("saddleback type"): no es diagnóstico pero sí sugestivo de SB. Se caracteriza por una elevación del segmento ST ≥ 0.5 mm (generalmente ≥ 2 mm in V2) en ≥ 1 derivación precordial derecha (V1-V3), seguida de un ST convexo y una onda T positiva en V2 y de morfología variable en V1.

La colocación de las derivaciones precordiales derechas en posiciones más superiores (en el 3° o 2° espacio intercostal) aumenta la sensibilidad del ECG para la identificación del patrón tipo 1 en algunos pacientes⁷⁷.

A menudo se observa prolongación de la duración de la onda P, el intervalo PR o del QRS, particularmente en los pacientes con SB secundario a mutaciones del gen SCN5A⁸⁵.

Test farmacológicos y otras herramientas diagnósticas

Cuando existe la sospecha diagnóstica de SB sin presencia de un ECG con patrón tipo 1 espontáneo debe realizarse un test de provocación con fármacos bloqueantes de los canales de sodio (tabla IV).

La prueba se realiza bajo monitorización electrocardiográfica continua. Al principio y final del test farmacológico se deben colocar las derivaciones V1 y V2 en el 3° y 2° espacio intercostal. El test se considera positivo únicamente si se obtiene un patrón ECG tipo 1 (Figura 5) y debe interrumpirse precozmente en caso de aparición de extrasistolia ventricular frecuente u otras arritmias ventriculares, o ensanchamiento del QRS $>130\%$ con respecto al valor basal.

La ajmalina es más eficaz en el diagnóstico del SB (tabla 4)^{86,87}. Es importante resaltar el bajo valor predictivo negativo de la flecainida, particularmente cuando se utiliza en el estudio familiar.

Desafortunadamente, hasta el 25% de las prue-

bas de provocación farmacológica pueden ser falsos negativos⁸⁶; se puede valorar repetir el test si persiste la sospecha clínica.

Como alternativa, se ha propuesto el test "de estómago lleno"⁸⁸. En este caso, los ECG se realizan antes y después de una comida copiosa. En los pacientes con SB, este examen revela cambios en el segmento ST que parecen estar provocados por un tono vagal aumentado.

No es excepcional observar elevación del segmento ST justo después de una prueba de esfuerzo en pacientes con SB, durante la fase de vagal del ejercicio, habiéndose sugerido como una posible herramienta de diagnóstico y estratificación de riesgo^{89,90}.

Criterios diagnósticos.

De acuerdo al Consenso de Expertos de 2013²⁴, el SB es diagnosticado cuando se observa una elevación del ST tipo 1 de forma espontánea o tras administración intravenosa de un bloqueante del sodio en al menos 1 derivación precordial derecha (V1 y V2), colocadas en una posición estándar o superior (hasta el 2° espacio intercostal), sin requerir más evidencias de arritmias ventriculares como en consensos previos.

En pacientes asintomáticos, existen otros hallazgos que apoyan el diagnóstico de SB²⁴:

- Atenuación de la elevación del ST durante el ejercicio máximo con la reaparición durante la fase de recuperación. Ocasionalmente, generalmente en pacientes con mutación SCN5A, la elevación ST puede hacerse más evidente con el ejercicio.
- Bloqueo auriculoventricular de 1° y la desviación izquierda del eje.
- Fibrilación auricular.
- Potenciales tardíos en el ECG de alta resolución.

Tabla IV. Fármacos utilizados en los test de provocación para desenmascarar el electrocardiograma del síndrome de Brugada

Fármaco	Dosis	Vía	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Ajmalina	1 mg/kg en 5 min.	Intravenosa	80% ¹²⁵	94,4% ¹²⁵	93,3% ¹²⁵	82,9% ¹²⁵
Flecainida	2 mg/kg en 10 min. 400 mg	Intravenosa Oral	77% ¹²⁶	80% ¹²⁶	96% ¹²⁶	36% ¹²⁶
Procainamida	10 mg/kg en 10 min.	Intravenosa	ND	ND	ND	ND
Pilsicaina	1 mg/kg en 10 min.	Intravenosa	ND	ND	ND	ND

ND: No disponible

Tabla V. Diagnóstico diferencial del síndrome de Brugada

A. Factores que desenmascaran el patrón de SB en caso de predisposición genética

- Hiperpotasemia
- Hipercalcemia
- Fiebre
- Tratamiento con:
 1. Fármacos antiarrítmicos: bloqueadores del canal de sodio (clase IC, clase IA), antagonistas del calcio, β-bloqueantes
 2. Fármacos antianginosos: antagonistas del calcio, nitratos, abridores de canales de potasio
 3. Fármacos psicotrópicos: antidepresivos tricíclicos/tetracíclicos, fenotiacinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, litio
 4. Otros: antihistamínicos H1, intoxicación por alcohol, intoxicación por cocaína

B. Diagnóstico diferencial

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Bloqueo de rama derecha atípico • Hipertrofia ventricular izquierda • Repolarización precoz (especialmente en atletas) • Pericarditis/Miocarditis aguda • Isquemia aguda miocárdica o infarto (especialmente de ventrículo derecho) • Tromboembolismo pulmonar agudo • Angina de Prinzmetal • Aneurisma disecante de aorta | <ul style="list-style-type: none"> • Trastornos de los sistemas nerviosos central y autonómico • Distrofia muscular de Duchenne • Ataxia de Friedreich • Displasia arritmogénica de ventrículo derecho • Compresión mecánica del tracto de salida de VD (por ejemplo, pectus excavatum, tumor mediastínico, etc.) • Hemopericardio • Hipotermia |
|---|--|

- Fragmentación del QRS.
- Alternancia del segmento ST-T, extrasístoles ventriculares espontáneas con patrón de bloqueo de rama izquierda.
- Período refractario ventricular <200ms y un intervalo HV >60ms.
- La ausencia de cardiopatía estructural, aunque puede haber alteraciones menores a nivel de los ventrículos derecho e izquierdo.

Es importante excluir otras causas de elevación del segmento ST. La exposición a determinados

fármacos o alteraciones iónicas puede producir elevación del ST sugestiva de SB, lo que pudiera representar una cierta predisposición genética. La fiebre también modula el fenotipo y el riesgo de arritmias al acentuar la inactivación del canal de sodio, desenmascarando el patrón tipo 1 y desencadenando arritmias ventriculares. Si alguno de estos factores está presente, deberá ser corregido (tabla V-A). También es importante excluir otras causas de elevación del ST antes de realizar el diagnóstico de SB (tabla V-B)⁷⁷.

Se desconoce si las alteraciones compatibles con

SB que aparecen inmediatamente después de una cardioversión eléctrica son secundarias a mutaciones de SB⁷⁷.

Genotipado

El SB es una enfermedad hereditaria con un patrón de transmisión autosómico dominante y penetrancia variable. No obstante, hasta el 60% de los casos pueden ser esporádicos; es decir, ausentes en otros familiares.

Las primeras mutaciones genéticas asociadas al SB fueron descritas en 1998 en el gen SCN5A, que codifica la subunidad alfa del canal de Na⁺ activado por voltaje Nav 1.5⁹¹. Desde entonces, se han publicado más de cien mutaciones en el mismo gen y representan el genotipo más frecuente (>75% de los casos con genotipado positivo). La mayoría de estas mutaciones producen una pérdida de función de las corrientes transmembrana de sodio (INa). Desafortunadamente, sólo en el 15-30% de los casos es posible identificar una mutación a dicho nivel²⁶.

También se han descrito otros genes. La mayoría de las mutaciones aparecen en genes relacionados con la corriente de sodio (SCN5A, GPD-IL, SCN1B y SCN3B), aunque otros canales como los del calcio (CACNA1C y CACNB2B) y potasio (Ito) pueden también estar implicados (tabla VI)⁷⁷.

Lamentablemente, a pesar haberse identificado hasta 19 genes asociados con el SB, solamente es posible identificar una mutación en el 25-30% de los casos²⁶.

Manejo

Estratificación de riesgo

Se han identificado diversas variables clínicas que predicen un peor pronóstico en pacientes con SB aunque la estratificación de riesgo sigue siendo controvertida en algunos aspectos.

La MS recuperada es un factor de riesgo indiscutible y reconocido por todos los estudios. Estos pacientes deberían protegerse con un DAI (indicación clase I)^{24,69}. Asimismo, la presencia de síncope en asociación con un patrón ECG tipo 1 espontáneo es marcador de peor pronóstico¹¹.

La estratificación de riesgo en pacientes asintomáticos es más controvertida. La incidencia de eventos arrítmicos mayores en pacientes de SB previamente asintomáticos varía entre 8.2% y un 0.8% tras un seguimiento medio de 35 meses⁷⁷. A pesar de estas diferencias, es necesario identificar variables clínicas que permitan estratificar el riesgo en este subgrupo de pacientes.

Varios registros coinciden en que la inducibilidad de arritmias durante un EEF es superior en pacientes sintomáticos (síncope o MS recuperada)^{79,81}. Sin embargo, existe gran controversia en su papel como herramienta de estratificación de riesgo²⁴.

Se ha observado una mayor agresividad del SB en los varones que en las mujeres^{80,92}. No sólo eso, sino que pudiera ocurrir que los marcadores de riesgo fuesen distintos para hombres y mujeres⁹². En efecto, los factores de mal pronóstico descritos para poblaciones mixtas en las series de Brugada et al^{78,80} (síntomas, patrón ECG tipo I de forma espontánea e inducibilidad en el EEF) se confirmaron como válidos para estratificar el riesgo en los varones⁹². Por el contrario, y considerando la tasa de eventos extremadamente baja en las mujeres, ninguna de estas variables mostró potencia suficiente para identificar las de mayor riesgo⁹².

Ni los antecedentes familiares de MS ni la presencia de mutación en el gen SCN5A se han definido como factores de riesgo en ninguna de las grandes series descritas hasta la fecha⁹³. Sin embargo, algunos tipos de mutaciones, tales como las que dan lugar a una proteína truncada, pueden tener valor pronóstico⁹⁴⁻⁹⁸.

Se han propuesto otros indicadores para la estratificación del riesgo como la presencia de fragmentación del QRS^{99,100}, un período refractario ventricular <200 ms^{100,101} o elevación del ST durante la recuperación del esfuerzo^{89,90}. La fibrilación auricular, que puede encontrarse espontáneamente en un 10-54% de los pacientes con SB, se ha relacionado también con un peor pronóstico^{102,103}. Otros hallazgos electrocardiográficos podrían también tener significación pronóstica, como la prolongación del intervalo QTc en V2, patrón de SB en aVR, la presencia de alternancia de la onda T, patrón de repolarización precoz en derivaciones inferiores o laterales y una mayor anchura del complejo QRS¹⁰⁴⁻¹¹¹. Sin embargo, se trata de estudios pequeños que precisan validación en series más grandes.

Tratamiento

Medidas generales

Deberá informarse a los pacientes de los diversos factores moduladores y precipitantes, como la fiebre, alteraciones hidroelectrolíticas, múltiples fármacos, etc.. La fiebre deberá tratarse precozmente con antipiréticos y/o medidas físicas. Asimismo, deberá evitarse la toma de cualquier sustancia contraindicada (www.brugadadrugs.org)^{112,113}.

Tratamiento farmacológico

Tabla VI. Genes asociados con el Síndrome de Brugada

Tipo	Gen	Cromosoma	Proteína	Corriente
SB tipo 1	SCN5A	3	NaV1.5	INa ↓
SB tipo 2	GPD1L	3	G3PD1L	INa ↓
SB tipo 3	CACNA1C	12	CaV1.2	ICa-L ↓
SB tipo 4	CACNB2b	10	CaVβ2	ICa-L ↓
SB tipo 5	SCN1B	19	NaVβ1	INa ↓
SB tipo 6	KCNE3	11	MiRP2	Ito ↑
SB tipo 7	SCN3B	11	NaVβ3	INa ↓
SB tipo 8	KCNH2	7	Kv11.1 (HERG)	IKr ↑
SB tipo 9	KCNJ8	12	Kir6.1	Ikatp ↑
SB tipo 10	CACNA2D1	7	CaVa2δ-1	ICa ↓
SB tipo 11	RANGRF	17	MOG1	INa ↓
SB tipo 12	KCNE5*	X	MiRP4	Ito/IKs ↑
SB tipo 13	KCND3	1	Kv4.3	Ito ↑
SB tipo 14	HCN4	15	HCN4	If**
SB tipo 15	SLMAP	3	SLMAP	INa ↓
SB tipo 16	TRMP4	19	TRMP4	NSCCa (↑ o ↓)
SB tipo 17	SCN2B	11	NaVβ2	INa ↓
SB tipo 18	HEY2	6	Factor de transcripción	INa ↓
SB tipo 19	SCN10A	3	NaV1.8	INa ↓
SB tipo 20	ABCC9	12	SUR2A	Ikatp ↑
SB tipo 21	PKP2	12	Plakophilin-2	INa ↓

Se han propuesto dos estrategias principales:

- El empleo de fármacos inhibidores de las corrientes de potasio Ito (como quinidina o bepridil).
- El empleo de fármacos que aumentan las corrientes de calcio ICaL (como isoproterenol o cilostazol) o las corrientes de sodio INa.

A pesar de que varios medicamentos han sido probados, sólo unos pocos han demostrado tener efectos antiarrítmicos en pacientes con SB. La mayoría han sido únicamente utilizados en casos o series relativamente pequeñas y, como consecuencia, sólo el isoproterenol y quinidina se han incluido en el Consenso de Expertos²⁴.

Clínicamente, la quinidina ha demostrado reducir la inducibilidad de arritmias en el EEF, la incidencia de arritmias inducidas en pacientes con SB¹¹⁴,

y se ha empleado con éxito en ciertos contextos clínicos, como el tratamiento de tormentas arrítmicas^{115,116}, descargas múltiples^{117,118} o como alternativa al DAI en niños con riesgo de arritmias¹¹⁹. En raras ocasiones, puede llegar a normalizar el ECG en algunos pacientes¹²⁰. Desafortunadamente, la quinidina no está disponible en regiones en las que el SB y la MS son endémicas, como el Sudeste de Asia¹²¹.

La estimulación beta-adrenérgica se ha empleado con buenos resultados en casos de tormenta arrítmica^{122,123}.

Desfibrilador automático implantable

Los pacientes sintomáticos deben recibir siempre un DAI. En pacientes asintomáticos con patrón ECG tipo 1 espontáneo, el EEF podría ser utilizado para valorar la necesidad de implante. En los pa-

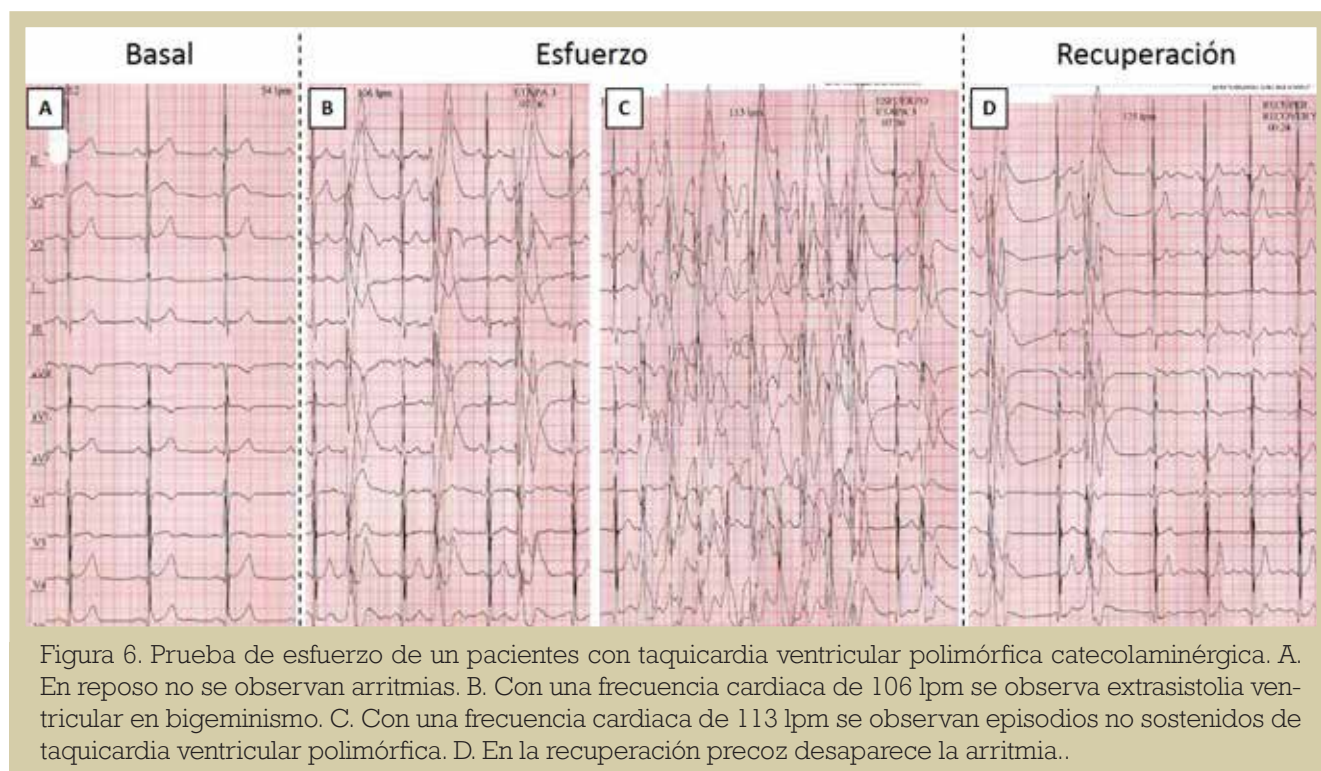


Figura 6. Prueba de esfuerzo de un paciente con taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. A. En reposo no se observan arritmias. B. Con una frecuencia cardíaca de 106 lpm se observa extrasistolia ventricular en bigeminismo. C. Con una frecuencia cardíaca de 113 lpm se observan episodios no sostenidos de taquicardia ventricular polimórfica. D. En la recuperación precoz desaparece la arritmia.

cientes asintomáticos cuyo patrón ECG tipo I sólo se documente tras la administración de fármacos bloqueadores del sodio, se recomienda realizar seguimiento periódico^{24,59}.

Ablación con catéter

Tras el hallazgo de que los eventos de FV en pacientes con SB estaban provocados por extrasístoles ventriculares, se propuso la ablación con catéter de la ectopia ventricular como medida terapéutica¹²⁴⁻¹²⁶. Posteriormente, Nademanee et al¹²⁷ publicaron las primeras experiencias de ablación de sustrato epicárdico a nivel del tracto de salida de ventrículo derecho. Recientemente, se ha publicado una serie de 14 pacientes sometidos a ablación epicárdica¹²⁸. Los resultados muestran que la eliminación del sustrato desenmascarado por flecainida convierte en no inducibles a los pacientes inducibles basalmente. Son necesarios estudios aleatorizados que evalúen la efectividad de la ablación antes de replantearse la necesidad o no de implante de un DAI.

TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA

La TVPC es una enfermedad eléctrica primaria cardíaca rara altamente letal que se caracteriza por el desarrollo de arritmias ventriculares complejas desencadenadas por estímulos adrenérgicos que provocan síncope o MS, en pacientes con corazón estructuralmente normal¹²⁹. Su prevalen-

cia se estima en 1: 10.000²⁴, pero dado que afecta a población joven sin cardiopatía y con un ECG basal normal, es difícil conocer prevalencia real en la población general.

El primer caso fue publicado por Reid y colaboradores¹³⁰, pero la entidad clínica fue descrita en 1978 por Coumel y colaboradores¹³¹. Desde entonces, se han publicado sólo series reducidas de pacientes¹³²⁻¹³⁴.

Manifestaciones clínicas

La TVPC se presenta clínicamente en forma de mareos, palpitaciones, síncope, MS recuperada o MS¹³². Habitualmente se trata de eventos sincopales asociados con el estrés emocional o el ejercicio^{132,133}. Por desgracia, hasta en el 30% de los casos, la primera presentación puede ser la MS¹³⁵. La tasa de mortalidad global es casi del 40%²⁴. Aproximadamente el 30% de los pacientes tienen historia familiar positiva de MS, síncope de estrés o convulsiones, lo que pudiera orientar al diagnóstico de TVPC^{24,129}.

Es más sintomática y con peor pronóstico en varones¹³⁵. Antes de cumplir 40 años, hasta un 60% habrá presentado al menos un síncope¹³³. La edad media de presentación está en torno a los 10 años de edad aunque se han publicado casos esporádicos a los 30 años y hasta el 30% pueden presentar síntomas antes de los 10 años¹³²⁻¹³⁴. A menudo estos pacientes son diagnosticados de síncope vagal o epilepsia ante la ausencia de hallazgos en la ex-

ploración física, ECG basal y pruebas de imagen cardiaca. El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas al diagnóstico es de alrededor de 2 años^{132,133}.

Diagnóstico

El diagnóstico de la TVPC es un desafío ya que los pacientes tienen un ECG basal y ecocardiograma normales¹³². La TVPC se caracteriza por TV bidireccionales (rotación de 180° del eje latido a latido) y polimórficas inducidas por ejercicio físico o estrés emocional, por lo que para su diagnóstico se recomiendan evaluar el ritmo cardiaco bajo una situación adrenérgica.

Electrocardiograma en reposo

Por norma general, los pacientes afectados de TVPC presentan ECG basal normal aunque a veces se puede observar una discreta bradicardia sinusal y la presencia ondas U^{129,132,134,135}. En 1995, Leenhardt et al también reportaron moderada prolongación del intervalo QTc en relación con esta entidad¹³², confirmándose posteriormente el solapamiento entre la TVPC y el SQTL¹³⁶. En la actualidad, el 30% de los casos TVPC pueden ser diagnosticados como "SQTL oculto", debido a una ligera prolongación del intervalo QTc¹³⁷.

Pruebas diagnósticas

Dado que los síntomas y las arritmias aparecen típicamente durante el ejercicio, la prueba de esfuerzo suele ser la herramienta diagnóstica de mayor utilidad²⁴. El diagnóstico clínico se basa en la detección de TV bidireccional, extrasístoles ventriculares polimórficas o TV (Figura 6). Normalmente, las arritmias suelen aparecer alrededor de los 110–130 lpm, inicialmente en forma de extrasístoles ventriculares que van haciéndose más frecuentes y complejas hasta desencadenar taquicardia bidireccional, polimórfica o FV con progresivas cargas de ejercicio¹³⁰⁻¹³⁴.

Si la prueba de esfuerzo no es posible, como puede ocurrir niños, la monitorización ECG prolongada sea con un holter o con un registradores de eventos podrían ser de ayuda para detectar los patrones típicos²⁴, sobre todo si el paciente experimenta alguna situación de tono adrenérgico aumentado durante la monitorización.

Se ha sugerido también la infusión de catecolaminas endovenosas, pero su sensibilidad no está clara y por ello no se han establecido recomendaciones al respecto²⁴.

El EEF no es útil en el diagnóstico ni estratificación de riesgo de la TVPC^{24,132,133}.

Criterios diagnósticos

De acuerdo al Consenso de Expertos de 2013²⁴ y las Guías de Prevención de Arritmias Ventriculares y MS de 2015⁵⁹, la TVPC se diagnostica:

- En presencia de un corazón estructuralmente normal, ECG basal normal y la documentación de TV bidireccional o polimórfica inducida por ejercicio u emociones. En >40 años hay que descartar la existencia de enfermedad coronaria²⁴. De acuerdo al Consenso de Expertos²⁴, la presencia de extrasístolia ventricular polimórfica también sería diagnóstica, mientras que en las Guías de Prevención de Arritmias Ventriculares y MS⁵⁹, sólo se incluye la presencia de TV bidireccional o polimórfica.
- En portadores de mutación (o mutaciones) patogénicas en los genes RyR2 o CASQ2.

Genotipado

A nivel molecular, la TVPC está causada por una alteración de la regulación del calcio intracelular. El efecto por uno u otro mecanismo es la liberación exagerada de calcio desde el retículo sarcoplásmico al citoplasma en presencia de estimulación adrenérgica, lo que puede favorecer secundariamente la aparición de pospotenciales tardíos y desencadenar la arritmia. Hasta ahora, se han identificado hasta 200 mutaciones. Actualmente se conoce la causa genética del 65% de los pacientes con diagnóstico clínico de TVPC^{26,138}.

Se han descrito hasta 5 tipos de TVPC de los cuales, los más frecuentes son (tabla VII):

- TVPC tipo 1: autosómico dominante, secundaria a mutaciones que codifican el receptor de la rianodina cardiaca (RyR2)^{135,139}. Se identifica en el 55-60% de los individuos diagnosticados de TVPC y tiene una penetrancia en torno al 83%.
- TVPC tipo 2: autosómico recesiva y mucho menos frecuente. Es secundaria a mutaciones en el gen de la calsequestrina cardiaca (CASQ2)^{26,140}. Se identifica en alrededor del 5% de los casos. La historia familiar de consanguinidad sugiere este tipo de patrón.

También se han descrito mutaciones en KCNJ2 (también asociada a SQTL tipo 7), ANK2, TRDN y CALM1¹⁴¹⁻¹⁴⁵. Los pacientes con estas mutaciones presentaron características clínicas similares. Sin embargo, actualmente no está claro si se trata de fenocopias de TVPC²⁴.

Manejo

A diferencia de otras arritmias hereditarias, en la actualidad no somos capaces de identificar un grupo de bajo riesgo de eventos arrítmicos en los

Tabla VII. Genes asociados con la Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

Tipo	Gen	Herencia	Locus	Proteína
TVPC tipo 1	RYR2	AD	1q42.1-q43	Receptor de la rianodina 2
TVPC tipo 2	CASQ2	AR	1p13.3	Calsequestrina 2
TVPC tipo 3	KCNJ2	AD	17q23	Kv2.1 Kir.2.1
TVPC tipo 4	TRDN	AR	6q22.31	Triadina
TVPC tipo 5	CALM1	AD	14q32.11	Calmodulina 1

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo.

que se pueda obviar el tratamiento. Por ello, todos los pacientes diagnosticados de TVPC, clínica o genéticamente, deberán ser tratados.

Estratificación de riesgo

Hasta el momento no existen predictores de riesgo claros que permitan valorar el pronóstico. El pronóstico sin tratamiento es ominoso, con una tasa altísima de MS en las primeras décadas de la vida^{132,133}.

La MS previa al diagnóstico se asocia a un riesgo elevado de arritmias en el seguimiento, pero no la presencia de síncope¹³⁴. El diagnóstico en la infancia es también predictor de MS¹³⁴. De hecho, en la serie más grande de pacientes publicada, el riesgo de futuros eventos arrítmicos disminuyó a medida que aumentaba la edad¹³⁴. La ausencia de tratamiento β -bloqueante es un predictor independiente de eventos arrítmicos¹³⁴. Asimismo, la persistencia de ectopia compleja en la prueba de esfuerzo es marcador pronóstico¹³⁴.

Tratamiento

Medidas generales

Los pacientes con TVPC deben restringir al mínimo la actividad deportiva y evitar sobresaltos emocionales¹⁴⁶.

Tratamiento farmacológico

Los β -bloqueantes sin actividad simpaticomimética intrínseca, son los fármacos antiarrítmicos más recomendados, a pesar de su eficacia limitada^{24,132}. La tasa anual de eventos bajo tratamiento β -bloqueante varía entre el 3% y el 11% anual¹³⁴.

La mayoría de centros de referencia utilizan nadolol por su duración prolongada, pero hay países en los que no está disponible y se utilizan otros no cardioselectivos. No existen datos que comparen la eficacia de los diferentes β -bloqueantes aunque parece que el nadolol pudiera ser más eficaz que otros¹³⁴. El carvedilol podría ser una buena

alternativa por sus efectos de bloqueo directo de RyR2¹⁴⁷, aunque no disponemos de datos clínicos que lo confirmen. Se suele utilizar la dosis máxima tolerada.

El tratamiento deberá intensificarse en caso de persistir los síntomas y/o la documentación de arritmias ventriculares a pesar de tratamiento β -bloqueante. Se ha propuesto una combinación de β -bloqueantes, con flecainida o calcio-antagonistas como siguiente paso en la escala terapéutica^{148,149}.

Datos preliminares sugieren que la flecainida se basa en datos preclínicos que sugieren las propiedades de bloqueo directo de RyR2 de este fármaco^{150,151}, aunque algunos grupos discuten este mecanismo¹⁵². En la práctica clínica, la flecainida reduce significativamente la carga de arritmias ventriculares^{149,150} y se puede utilizar asociada al tratamiento β -bloqueante en caso de recurrencia de síncope o documentación de TV polimórfica/bidireccional a pesar de la terapia estándar^{24,59}.

El tratamiento con verapamilo ha sido beneficioso en algunos pacientes con TVPC reduciendo la carga de arritmias ventriculares al asociarlo al tratamiento β -bloqueante durante periodos cortos de tiempo^{148,153}. Su valor como tratamiento a largo plazo es controvertido.

Es importante realizar controles periódicos con pruebas de esfuerzo y/o monitorización continua del ECG (holter) para asegurarnos del control de las arritmias ventriculares de esfuerzo con la medicación (el objetivo es la ausencia completa de extrasístolia ventricular/arritmias ventriculares y no sobrepasar el límite del 85% de la FC máxima). Por otra parte, para evitar la MS, es crucial alertar a los pacientes de la importancia de la adherencia al tratamiento.

Denervación simpática cardíaca izquierda

La denervación simpática cardíaca izquierda es una alternativa terapéutica en pacientes que no es-

tán bien controlados con tratamiento médico, son intolerantes o tienen contraindicación^{24,59}. Se han publicado series cortas que muestran resultados prometedores de esta técnica¹⁵⁴⁻¹⁵⁸, pero se necesitan series más grandes para confirmar su eficacia a largo plazo.

Desfibrilador automático implantable

Se recomienda el implante de DAI a aquéllos pacientes con diagnóstico claro de TPVC que continúan sintomáticos a pesar del tratamiento (farmacológico con/sin denervación simpática cardiaca) o que han sufrido una MS recuperada^{24,59}.

El DAI debe ser programado con tiempos de detección prolongados y un única zona de FV a >210-230 lpm, para evitar descargas inapropiadas que pueden aumentar el tono simpático y desencadenar una tormenta arrítmica¹⁵⁸. Asimismo, para

evitar el problema de descarga inapropiada por taquicardia sinusal, debería optimizarse el tratamiento médico¹⁵¹.

CONCLUSIÓN

A pesar de tratarse de enfermedades raras, las canalopatías cardíacas son una causa importante de MS en individuos jóvenes. Una historia clínica cuidadosa y ECG ayudan al diagnóstico, pero en muchas ocasiones hay que tener una sospecha clínica elevada que conlleve la realización de otras pruebas (como la prueba de esfuerzo). El conocimiento del funcionamiento de estos defectos de los canales iónicos es crucial para poder prevenir y tratar estas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

- Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation*. 2012;125:620-637
- Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the q-t interval, and sudden death. *American Heart Journal*. 1957;54:59-68
- Romano C, Gemme G, Pongiglione R. [rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. ii. Syncopal attacks due to paroxysmal ventricular fibrillation. (presentation of 1st case in italian pediatric literature)]. *Clin Pediatr (Bologna)*. 1963;45:656-683
- Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc*. 1964;54:103-106
- Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, Gabbarini F, Goulene K, Insolia R, Mannarino S, Mosca F, Nespola L, Rimini A, Rosati E, Salice P, Spazzolini C. Prevalence of the congenital long-qt syndrome. *Circulation*. 2009;120:1761-1767
- Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, Rodríguez Chavez L, Iturralde Torres P, Cruz F FES, Centurión OA, Fujiki A, Maury P, Chen X, Krahn AD, Roithinger F, Zhang L, Vincent GM, Zeltser D. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long qt: The majority of physicians cannot recognize a long qt when they see one. *Heart Rhythm*. 2005;2:569-574
- Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Napolitano C, Denjoy I, Guicheney P, Breithardt G, Keating MT, Towbin JA, Beggs AH, Brink P, Wilde AAM, Toivonen L, Zareba W, Robinson JL, Timothy KW, Corfield V, Watanasirichaigoon D, Corbett C, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Lehmann MH, Schwartz K, Coumel P, Bloise R. Genotype-phenotype correlation in the long-qt syndrome: Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2001;103:89-95
- Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, Vicentini A, Spazzolini C, Nastoli J, Bottelli G, Folli R, Cappelletti D. Risk stratification in the long-qt syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2003;348:1866-1874
- Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al. Association of long qt syndrome loci and cardiac events among patients treated with β -blockers. *JAMA*. 2004;292:1341-1344
- Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, Locati EH, Hall WJ, Robinson JL, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Lehmann MH, Keating MT, MacCluer JW, Timothy KW. Ecg t-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long qt syndrome. *Circulation*. 1995;92:2929-2934
- Zhang L, Timothy KW, Vincent GM, Lehmann MH, Fox J, Giuli LC, Shen J, Splawski I, Priori SG, Compton SJ, Yanowitz F, Benhorin J, Moss AJ, Schwartz PJ, Robinson JL, Wang Q, Zareba W, Keating MT, Towbin JA, Napolitano C, Medina A. Spectrum of st-t-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-qt syndrome: Ecg findings identify genotypes. *Circulation*. 2000;102:2849-2855
- Viskin S. The qt interval: Too long, too short or just right. *Heart Rhythm*. 2009;6:711-715
- Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, et al. Genetic testing in the long qt syndrome: Development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA*. 2005;294:2975-2980
- Perkiömäki JS, Zareba W, Nomura A, Andrews M, Kaufman ES, Moss AJ. Repolarization dynamics in patients with long qt syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2002;13:651-656
- Zareba W, Moss AJ, le Cessie S, Hall WJ. T wave alternans in idiopathic long qt syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;23:1541-1546
- Narayan SM. T-wave alternans and the susceptibility to ventricular arrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:269-281
- Beinder E, Grancay T, Menéndez T, Singer H, Hofbeck M. Fetal sinus bradycardia and the long qt syndrome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2001;185:743-747
- Lupoglazoff J-M, Denjoy I, Villain E, Fressart V, Simon F, Bozio A, Berthet M, Benammar N, Hainque B, Guicheney P. Long qt syndrome in neonates: Conduction disorders associated with herg mutations and sinus bradycardia with *knq1* mutations. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:826-830
- Gorgels APM, Eadley FA, Zaman L, Kantoch MJ, Halees ZA. The long qt syndrome with impaired atrioventricular conduction: A malignant variant in infants. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 1998;9:1225-1232
- Van Hare GF, Franz MR, Roge C, Scheinman MM. Persistent functional atrioventricular block in two patients with prolonged qt intervals; elucidation of the mechanism of block. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 1990;13:608-618
- Lupoglazoff JM, Cheav T, Baroudi G, Berthet M, Denjoy I, Cauchemez B, Extramiana F, Chahine M, Guicheney P. Homozygous *scn5a*

- mutation in long-qt syndrome with functional two-to-one atrioventricular block. *Circulation Research*. 2001;89:e16-e21
22. Wong JA, Gula LJ, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Krahn AD. Utility of treadmill testing in identification and genotype prediction in long-qt syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3:120-125
 23. Merri M, Moss AJ, Benhorin J, Locati EH, Alberti M, Badilini F. Relation between ventricular repolarization duration and cardiac cycle length during 24-hour holter recordings. Findings in normal patients and patients with long qt syndrome. *Circulation*. 1992;85:1816-1821
 24. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang C-E, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C, Reviewers D, Ackerman M, Belhassen B, Estes NAM, Fatkin D, Kalman J, Kaufman E, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Wolpert C, Vohra J, Refaat M, Etheridge SP, Campbell RM, Martin ET, Quek SC. Executive summary: Hrs/ehra/aphrs expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace*. 2013;15:1389-1406
 25. Nakano Y, Shimizu W. Genetics of long-qt syndrome. *J Hum Genet*. 2016;61:51-55
 26. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. Hrs/ehra expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: This document was developed as a partnership between the heart rhythm society (hrs) and the european heart rhythm association (ehra). *Europace*. 2011;13:1077-1109
 27. Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, VanRaay TJ, Shen J, Timothy KW, Vincent GM, de Jager T, Schwartz PJ, Towbin JA, Moss AJ, Atkinson DL, Landes GM, Connors TD, Keating MT. Positional cloning of a novel potassium channel gene: Kvlqt1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet*. 1996;12:17-23
 28. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincen GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: Herg mutations cause long qt syndrome. *Cell*. 1995;80:795-803
 29. Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL, Moss AJ, Towbin JA, Keating MT. Scn5a mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long qt syndrome. *Cell*. 1995;80:805-811
 30. Wang DW, Yazawa K, George AL, Bennett PB. Characterization of human cardiac na⁺ channel mutations in the congenital long qt syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996;93:13200-13205
 31. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, Bathen J, Amlie JB, Timothy K, Shkolnikova M, Berul CI, Bitner-Clindzic M, Toivonen L, Horie M, Schulze-Bahr E, Denjoy I. The jervell and lange-nielsen syndrome: Natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation*. 2006;113:783-790
 32. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori SG, Benhorin J, Locati EH, Towbin JA, Keating MT, Lehmann MH, Hall WJ, Andrews ML, Napolitano C, Timothy K, Zhang L, Medina A, MacCluer JW. Influence of the genotype on the clinical course of the long-qt syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1998;339:960-965
 33. Sy RW, Chattha IS, Klein GJ, Gula LJ, Skanes AC, Yee R, Bennett MT, Krahn AD. Repolarization dynamics during exercise discriminate between lqt1 and lqt2 genotypes. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2010;21:1242-1246
 34. Chattha IS, Sy RW, Yee R, Gula LJ, Skanes AC, Klein GJ, Bennett MT, Krahn AD. Utility of the recovery electrocardiogram after exercise: A novel indicator for the diagnosis and genotyping of long qt syndrome? *Heart Rhythm*. 2010;7:906-911
 35. Horner JM, Horner MM, Ackerman MJ. The diagnostic utility of recovery phase qtc during treadmill exercise stress testing in the evaluation of long qt syndrome. *Heart Rhythm*. 2011;8:1698-1704
 36. Ackerman MJ, Khositseth A, Tester DJ, Hejlik JB, Shen W-K, Porter C-bj. Epinephrine-induced qt interval prolongation: A gene-specific paradoxical response in congenital long qt syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*. 2002;77:413-421
 37. Villain E, Denjoy I, Lupoglazoff JM, Guicheney P, Hainque B, Lucet V, Bonnet D. Low incidence of cardiac events with β -blocking therapy in children with long qt syndrome. *European Heart Journal*. 2004;25:1405-1411
 38. Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, Swan H, Bithell C, Spazzolini C, Crotti L, Piippo K, Lupoglazoff J-M, Villain E, Priori SG, Napolitano C, Zhang L. High efficacy of β -blockers in long-qt syndrome type 1: Contribution of noncompliance and qt-prolonging drugs to the occurrence of β -blocker treatment "failures". *Circulation*. 2009;119:215-221
 39. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantù F, Towbin JA, Keating MT, Hammoude H, Brown AM, Chen L-SK, Colatsky TJ. Long qt syndrome patients with mutations of the scn5a and herg genes have differential responses to na⁺ channel blockade and to increases in heart rate : Implications for gene-specific therapy. *Circulation*. 1995;92:3381-3386
 40. Priori SG, Napolitano C, Cantù F, Brown AM, Schwartz PJ. Differential response to na⁺ channel blockade, β -adrenergic stimulation, and rapid pacing in a cellular model mimicking the scn5a and herg defects present in the long-qt syndrome. *Circulation Research*. 1996;78:1009-1015
 41. Benhorin J, Taub R, Goldmit M, Kerem B, Kass RS, Windman I, Medina A. Effects of flecainide in patients with new scn5a mutation : Mutation-specific therapy for long-qt syndrome? *Circulation*. 2000;101:1698-1706
 42. Fredj S, Sampson KJ, Liu H, Kass RS. Molecular basis of ranolazine block of lqt-3 mutant sodium channels: Evidence for site of action. *British Journal of Pharmacology*. 2006;148:16-24
 43. Moss AJ, Zareba W, Schwarz KQ, Rosero S, McNitt S, Robinson JL. Ranolazine shortens repolarization in patients with sustained inward sodium current due to type-3 long-qt syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2008;19:1289-1293
 44. Zhang L, Benson DW, Tristani-Firouzi M, Ptacek LJ, Tawil R, Schwartz PJ, George AL, Horie M, Andelfinger G, Snow GL, Fu Y-H, Ackerman MJ, Vincent GM. Electrocardiographic features in andersen-tawil syndrome patients with *kcnc2* mutations: Characteristic t-u-wave patterns predict the *kcnc2* genotype. *Circulation*. 2005;111:2720-2726
 45. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Decher N, Kumar P, Bloise R, Napolitano C, Schwartz PJ, Joseph RM, Condouris K, Tager-Flusberg H, Priori SG, Sanguinetti MC, Keating MT. Cav1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell*. 2004;119:19-31
 46. Hobbs JB, Peterson DR, Moss AJ, et al. Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-qt syndrome. *JAMA*. 2006;296:1249-1254
 47. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Lehmann MH, Towbin JA, Priori SG, Napolitano C, Robinson JL, Andrews M, Timothy K, Hall WJ. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-qt syndrome: Findings from the international lqts registry. *Circulation*. 1998;97:2237-2244
 48. Khositseth A, Tester DJ, Will ML, Bell CM, Ackerman MJ. Identification of a common genetic substrate underlying postpartum cardiac events in congenital long qt syndrome. *Heart Rhythm*. 2004;1:60-64
 49. Moss AJ, Zareba W, Kaufman ES, Gartner E, Peterson DR, Benhorin J, Towbin JA, Keating MT, Priori SG, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Andrews ML, Feng C, Hall WJ, Medina A, Zhang L, Wang Z. Increased risk of arrhythmic events in long-qt syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel. *Circulation*. 2002;105:794-799
 50. Moss AJ, Shimizu W, Wilde AAM, Towbin JA, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Ackerman MJ, Kaufman ES, Hofman N, Seth R, Kamakura S, Miyamoto Y, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S.

- Clinical aspects of type-1 long-qt syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the *kcnc1* gene. *Circulation*. 2007;115:2481-2489
51. Shimizu W, Horie M, Ohno S, Takenaka K, Yamaguchi M, Shimizu M, Washizuka T, Aizawa Y, Nakamura K, Ohe T, Aiba T, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Towbin JA, Priori SG, Kamakura S. Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in the *lqt1* form of congenital long qt syndrome: Multi-center study in japan. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44:117-125
 52. Barsheshet A, Goldenberg I, O-Uchi J, Moss AJ, Jons C, Shimizu W, Wilde AA, McNitt S, Peterson DR, Zareba W, Robinson JL, Ackerman MJ, Cypess M, Gray DA, Hofman N, Kanters JK, Kaufman ES, Platonov PG, Qi M, Towbin JA, Vincent GM, Lopes CM. Mutations in cytoplasmic loops of the *kcnc1* channel and the risk of life-threatening events: Implications for mutation-specific response to β -blocker therapy in type 1 long-qt syndrome. *Circulation*. 2012;125:1988-1996
 53. Shimizu W, Moss AJ, Wilde AAM, Towbin JA, Ackerman MJ, January CT, Tester DJ, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Kaufman ES, Hofman N, Noda T, Kamakura S, Miyamoto Y, Shah S, Amin V, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S. Genotype-phenotype aspects of type 2 long qt syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54:2052-2062
 54. Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, Strellich KR, Sanguinetti MC, Green LS, Keating MT, Mason JW. Genetically defined therapy of inherited long-qt syndrome: Correction of abnormal repolarization by potassium. *Circulation*. 1996;94:1018-1022
 55. Etheridge SP, Compton SJ, Tristani-Firouzi M, Mason JW. A new oral therapy for long qt syndrome: Long-term oral potassium improves repolarization in patients with herg mutations. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42:1777-1782
 56. Shimizu W, Kurita T, Matsuo K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Towbin JA, Shimomura K. Improvement of repolarization abnormalities by a k^+ channel opener in the *lqt1* form of congenital long-qt syndrome. *Circulation*. 1998;97:1581-1588
 57. Khan IA, Gowda RM. Novel therapeutics for treatment of long-qt syndrome and torsade de pointes. *International Journal of Cardiology*. 2004;95:1-6
 58. Moss AJ, McDonald J. Unilateral cervicothoracic sympathetic ganglionectomy for the treatment of long qt interval syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1971;285:903-904
 59. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck K-H, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ, Kolh P, Lip GYH, Agewall S, Barón-Esquivias G, Boriani G, Budts W, Bueno H, Capodanno D, Carerj S, Crespo-Leiro MG, Czerny M, Deaton C, Dobrev D, Erol Ç, Galderisi M, Gorenek B, Kriebel T, Lambiase P, Lancellotti P, Lane DA, Lang I, Manolis AJ, Morais J, Moreno J, Piepoli MF, Rutten FH, Sredniawa B, Zamorano JL, Zannad F. 2015 esc guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. The task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the european society of cardiology (esc) endorsed by: Association for european paediatric and congenital cardiology (aepc). *European Heart Journal*. 2015;36:2793-2867
 60. Moss AJ, Liu JE, Gottlieb S, Locati EH, Schwartz PJ, Robinson JL. Efficacy of permanent pacing in the management of high-risk patients with long qt syndrome. *Circulation*. 1991;84:1524-1529
 61. Viskin S. Cardiac pacing in the long qt syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2000;11:593-599
 62. Schwartz PJ, Spazzolini C, Priori SG, Crotti L, Vicentini A, Landolina M, Gasparini M, Wilde AAM, Knops RE, Denjoy I, Toivonen L, Mönig G, Al-Fayyadh M, Jordaens L, Borggrefe M, Holmgren C, Brugada P, De Roy L, Hohnloser SH, Brink PA. Who are the long-qt syndrome patients who receive an implantable cardioverter-defibrillator and what happens to them?: Data from the european long-qt syndrome implantable cardioverter-defibrillator (lqts icd) registry. *Circulation*. 2010;122:1272-1282
 63. Horner JM, Kinoshita M, Webster TL, Haglund CM, Friedman PA, Ackerman MJ. Implantable cardioverter defibrillator therapy for congenital long qt syndrome: A single-center experience. *Heart Rhythm*. 2010;7:1616-1622
 64. Cussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, Bjerregaard P. Idiopathic short qt interval: A new clinical syndrome? *Cardiology*. 2000;94:99-102
 65. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, Grossi S, Richiardi E, Borggrefe M. Short qt syndrome: A familial cause of sudden death. *Circulation*. 2003;108:965-970
 66. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, Borggrefe M, Schimpf R, Sbragia P, Leone C, Maury P, Anttonen O, Haissaguerre M, Gaita F. Short qt syndrome: Clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *European Heart Journal*. 2006;27:2440-2447
 67. Mazzanti A, Kanthan A, Monteforte N, Memmi M, Bloise R, Novelli V, Miceli C, O'Rourke S, Borio G, Ziencuk-Krajka A, Curcio A, Surducian AE, Colombo M, Napolitano C, Priori SG. Novel insight into the natural history of short qt syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63:1300-1308
 68. Anttonen O, Junttila MJ, Maury P, Schimpf R, Wolpert C, Borggrefe M, Giustetto C, Gaita F, Sacher F, Haissaguerre M, Sbragia P, Brugada R, Huikuri HV. Differences in twelve-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic subjects with short qt interval. *Heart Rhythm*. 2009;6:267-271
 69. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The short qt syndrome: Proposed diagnostic criteria. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:802-812
 70. Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, Oda H, Itoh H, Okada M, Tanabe N, Yagihara N, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W. High prevalence of early repolarization in short qt syndrome. *Heart Rhythm*. 2010;7:647-652
 71. Tülümen E, Giustetto C, Wolpert C, Maury P, Anttonen O, Probst V, Blanc J-J, Sbragia P, Scrocco C, Rudic B, Veltmann C, Sun Y, Gaita F, Antzelevitch C, Borggrefe M, Schimpf R. Pq segment depression in patients with short qt syndrome: A novel marker for diagnosing short qt syndrome? *Heart Rhythm*. 2014;11:1024-1030
 72. Templin C, Ghadri J-R, Rougier J-S, Baumer A, Kaplan V, Albesa M, Sticht H, Rauch A, Puleo C, Hu D, Barajas-Martinez H, Antzelevitch C, Lüscher TF, Abriel H, Duru F. Identification of a novel loss-of-function calcium channel gene mutation in short qt syndrome (sqts6). *European Heart Journal*. 2011;32:1077-1088
 73. Bjerregaard P, Nallapaneni H, Cussak I. Short qt interval in clinical practice. *Journal of Electrocardiology*. 2010;43:390-395
 74. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, Probst V, Blanc J-J, Sbragia P, Dalmasso P, Borggrefe M, Gaita F. Long-term follow-up of patients with short qt syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58:587-595
 75. Villafañe J, Atallah J, Gollob MH, Maury P, Wolpert C, Gebauer R, Watanabe H, Horie M, Anttonen O, Kannankeril P, Faulkner B, Bleiz J, Makiyama T, Shimizu W, Hamilton RM, Young M-L. Long-term follow-up of a pediatric cohort with short qt syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61:1183-1191
 76. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent st segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome: A multicenter report. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20:1391-1396
 77. Arbelo E, Brugada J. Risk stratification and treatment of brugada syndrome. *Current Cardiology Reports*. 2014;16:1-10
 78. 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;105:73-78
 79. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Bella PD, Giordano U, Bloise R, Giustetto C, De Nardis R, Grillo M, Ronchetti E, Faggiano G, Nastoli J. Natural history of brugada syndrome: Insights for risk stratification and management. *Circulation*.

- 2002;105:1342-1347
80. 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;108:3092-3096
 81. Eckardt L, Probst V, Smits JPP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, Wichter T, Boisseau P, Heinecke A, Breithardt G, Borggrefe M, LeMarec H, Böcker D, Wilde AAM. Long-term prognosis of individuals with right precordial st-segment-elevation brugada syndrome. *Circulation*. 2005;111:257-263
 82. Catalano O, Antonaci S, Moro G, Mussida M, Frascaroli M, Baldi M, Cobelli F, Baiardi P, Nastoli J, Bloise R, Monteforte N, Napolitano C, Priori SG. Magnetic resonance investigations in brugada syndrome reveal unexpectedly high rate of structural abnormalities. *European Heart Journal*. 2009;30:2241-2248
 83. van Hoorn F, Campian ME, Spijkerboer A, Blom MT, Planken RN, van Rossum AC, de Bakker JMT, Wilde AAM, Groenink M, Tan HL. Scn5a mutations in brugada syndrome are associated with increased cardiac dimensions and reduced contractility. *PLoS One*. 2012;7:e42037
 84. Bayés de Luna A, Brugada J, Baranchuk A, Borggrefe M, Breithardt G, Goldwasser D, Lambiase P, Riera AP, Garcia-Niebla J, Pastore C, Oreto G, McKenna W, Zareba W, Brugada R, Brugada P. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of brugada pattern: A consensus report. *Journal of Electrocardiology*. 2012;45:433-442
 85. Smits JPP, Eckardt L, Probst V, Bezzina CR, Schott JJ, Remme CA, Haverkamp W, Breithardt G, Escande D, Schulze-Bahr E, LeMarec H, Wilde AAM. Genotype-phenotype relationship in brugada syndrome: Electrocardiographic features differentiate scn5a-related patients from non-sc5a-related patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40:350-356
 86. Hong K, Brugada J, Oliva A, Berruezo-Sanchez A, Potenza D, Pollevick GD, Guerschicoff A, Matsuo K, Kurashnikov E, Dumaine R, Towbin JA, Nesterenko V, Brugada P, Antzelevitch C, Brugada R. Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of brugada syndrome caused by scn5a mutations. *Circulation*. 2004;110:3023-3027
 87. Meregalli PG, Ruijter JM, Hofman N, Bezzina CR, Wilde AAM, Tan HL. Diagnostic value of flecainide testing in unmasking scn5a-related brugada syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2006;17:857-864
 88. Ikeda T, Abe A, Yusu S, Nakamura K, Ishiguro H, Mera H, Yotsukura M, Yoshino H. The full stomach test as a novel diagnostic technique for identifying patients at risk of brugada syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2006;17:602-607
 89. Amin AS, de Groot EAA, Ruijter JM, Wilde AAM, Tan HL. Exercise-induced ecg changes in brugada syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009;2:531-539
 90. Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kurita T, Kamakura S, Shimizu W. Augmented st-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56:1576-1584
 91. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998;392:293-296
 92. Benito B, Sarkozy A, Mont L, Henkens S, Berruezo A, Tamborero D, Arzamendi D, Berne P, Brugada R, Brugada P, Brugada J. Gender differences in clinical manifestations of brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52:1567-1573
 93. Sarkozy A, Sorgente A, Boussy T, Casado R, Paparella G, Capulzini L, Chierchia G-B, Yazaki Y, De Asmundis C, Coomans D, Brugada J, Brugada P. The value of a family history of sudden death in patients with diagnostic type i brugada ecg pattern. *European Heart Journal*. 2011;32:2153-2160
 94. Viswanathan PC, Benson DW, Balsler JR. A common scn5a polymorphism modulates the biophysical effects of an scn5a mutation. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;111:341-346
 95. Poelzing S, Forleo C, Samodell M, Dudash L, Sorrentino S, Anacletio M, Troccoli R, Iacoviello M, Romito R, Guida P, Chahine M, Pitzalis M, Deschênes I. Scn5a polymorphism restores trafficking of a brugada syndrome mutation on a separate gene. *Circulation*. 2006;114:368-376
 96. Sacher F, Probst V, Iesaka Y, Jacon P, Laborderie J, Mizon-Gérard F, Mabo P, Reuter S, Lamaison D, Takahashi Y, O'Neill MD, Garrigue S, Pierre B, Jais P, Pasquié J-L, Hocini M, Salvador-Mazenq M, Nogami A, Amiel A, Defaye P, Bordachar P, Boveda S, Maury P, Klug D, Babuty D, Haïssaguerre M, Mansourati J, Clémenty J, Le Marec H. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with brugada syndrome: A multicenter study. *Circulation*. 2006;114:2317-2324
 97. Meregalli PG, Tan HL, Probst V, Koopmann TT, Tanck MW, Bhuiyan ZA, Sacher F, Kyndt F, Schott J-J, Albuissou J, Mabo P, Bezzina CR, Le Marec H, Wilde AAM. Type of scn5a mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies. *Heart Rhythm*. 2009;6:341-348
 98. Sommariva E, Pappone C, Martinelli Boneschi F, Di Resta C, Rosaria Carbone M, Salvi E, Vergara P, Sala S, Cusi D, Ferrari M, Benedetti S. Genetics can contribute to the prognosis of brugada syndrome: A pilot model for risk stratification. *Eur J Hum Genet*. 2013
 99. Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, Ohe T, Zipes DP, Wu J. Fragmented qrs as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of brugada syndrome. *Circulation*. 2008;118:1697-1704
 100. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, Giordano U, Pappone C, Mascioli G, Rossetti G, De Nardis R, Colombo M. Risk stratification in brugada syndrome: Results of the prelude (programmed electrical stimulation predictive value) registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59:37-45
 101. Makimoto H, Kamakura S, Aihara N, Noda T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Kawata H, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Shimizu W. Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with brugada type 1 electrocardiogram. *Heart Rhythm*. 2012;9:242-248
 102. Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, Fujimoto Y, Hisamatsu K, Fujio H, Haraoka K, Kobayashi M, Morita ST, Nakamura K, Emori T, Matsubara H, Hina K, Kita T, Fukatani M, Ohe T. Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40:1437-1444
 103. Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, Miura D, Banba K, Nagase S, Morita H, Nishii N, Watanabe A, Tada T, Murakami M, Miyaji K, Hiramatsu S, Nakagawa K, Tanaka M, Miura A, Kimura H, Fuke S, Sumita W, Sakuragi S, Urakawa S, Iwasaki J, Ohe T. Atrial fibrillation in patients with brugada syndrome: Relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51:1169-1175
 104. Kawata H, Morita H, Yamada Y, Noda T, Satomi K, Aiba T, Isobe M, Nagase S, Nakamura K, Fukushima Kusano K, Ito H, Kamakura S, Shimizu W. Prognostic significance of early repolarization in inferolateral leads in brugada patients with documented ventricular fibrillation: A novel risk factor for brugada syndrome with ventricular fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10:1161-1168
 105. Takagi M, Aonuma K, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M. The prognostic value of early repolarization (j wave) and st-segment morphology after j wave in brugada syndrome: Multicenter study in japan. *Heart Rhythm*. 2013;10:533-539
 106. Rollin A, Sacher F, Gourraud JB, Pasquié JL, Racza F, Duparc A, Mondoly P, Cardin C, Delay M, Chatel S, Derval N, Denis A, Sadron M, Davy JM, Hocini M, Jais P, Jesel L, Haïssaguerre M, Probst V, Maury P. Prevalence, characteristics, and prognosis role of type 1 st elevation in the peripheral ecg leads in patients with brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2013;10:1012-1018
 107. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázquez F, Dorantes Sán-

- chez M, Dorticós Balea F, Zayas Molina R, Quiñones Pérez MA, Fayad Rodríguez Y. Tpeak-tend and tpeak-tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:1828-1834
108. Babai Bigi MA, Aslani A, Shahrzad S. Avr sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2007;4:1009-1012
109. Fish JM, Antzelevitch C. Cellular mechanism and arrhythmogenic potential of t-wave alternans in the brugada syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2008;19:301-308
110. Sarkozy A, Chierchia G-B, Paparella G, Boussy T, De Asmundis C, Roos M, Henkens S, Kaufman L, Buyl R, Brugada R, Brugada J, Brugada P. Inferior and lateral electrocardiographic repolarization abnormalities in brugada syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009;2:154-161
111. Junttila MJ, Brugada P, Hong K, Lizotte E, M DEZ, Sarkozy A, Brugada J, Benito B, Perkiomaki JS, Makikallio TH, Huikuri HV, Brugada R. Differences in 12-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic brugada syndrome patients. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2008;19:380-383
112. Postema PG, Neville J, de Jong JSSG, Romero K, Wilde AAM, Woosley RL. Safe drug use in long qt syndrome and brugada syndrome: Comparison of website statistics. *Europace*. 2013;15:1042-1049
113. Postema PG, Wolpert C, Amin AS, Probst V, Borggrefe M, Roden DM, Priori SG, Tan HL, Hiraoka M, Brugada J, Wilde AAM. Drugs and brugada syndrome patients: Review of the literature, recommendations, and an up-to-date website (www.Brugadadrugs.Org). *Heart Rhythm*. 2009;6:1335-1341
114. Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with brugada syndrome. *Circulation*. 2004;110:1731-1737
115. Mok N-S, Chan N-Y, Chiu AC-S. Successful use of quinidine in treatment of electrical storm in brugada syndrome. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2004;27:821-823
116. Schweizer P, Becker R, Katus H, Thomas D. Successful acute and long-term management of electrical storm in brugada syndrome using orciprenaline and quinine/quinidine. *Clinical Research in Cardiology*. 2010;99:467-470
117. Hermida J-S, Denjoy I, Clerc J, Extramiana F, Jarry G, Milliez P, Guicheney P, Di Fusco S, Rey J-L, Cauchemez B, Leenhardt A. Hydroquinidine therapy in brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:1853-1860
118. Márquez MF, Bonny A, Hernández-Castillo E, De Sisti A, Gómez-Flores J, Nava S, Hidden-Lucet F, Iturralde P, Cárdenas M, Tonet J. Long-term efficacy of low doses of quinidine on malignant arrhythmias in brugada syndrome with an implantable cardioverter-defibrillator: A case series and literature review. *Heart Rhythm*. 2012;9:1995-2000
119. Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, Amirault J-C, Sacher F, Mansourati J, Babuty D, Villain E, Victor J, Schott J-J, Lupoglazoff J-M, Mabo P, Veltmann C, Jesel L, Chevalier P, Clur S-AB, Haissaguerre M, Wolpert C, Le Marec H, Wilde AAM. Clinical aspects and prognosis of brugada syndrome in children. *Circulation*. 2007;115:2042-2048
120. Alings M, Dekker L, SadÉE A, Wilde A. Quinidine induced electrocardiographic normalization in two patients with brugada syndrome. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2001;24:1420-1422
121. Viskin S, Wilde AAM, Guevara-Valdivia ME, Daoulah A, Krahn AD, Zipes DP, Halkin A, Shivkumar K, Boyle NG, Adler A, Belhassen B, Schapachnik E, Asrar F, Rosso R. Quinidine, a life-saving medication for brugada syndrome, is inaccessible in many countries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61:2383-2387
122. Ohgo T, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Ohe T, Shimizu W. Acute and chronic management in patients with brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2007;4:695-700
123. Maury P, Couderc P, Delay M, Boveda S, Brugada J. Electrical storm in brugada syndrome successfully treated using isoprenaline. *Europace*. 2004;6:130-133
124. Haissaguerre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, Jais P, Cabrera JA, Farre G, Leenhardt A, Sanders P, Scavee C, Hsu L-F, Weerasooriya R, Shah DC, Frank R, Maury P, Delay M, Garrigue S, Clementy J. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-qt and brugada syndromes. *Circulation*. 2003;108:925-928
125. Darmon J-P, Bettouche S, Deswardt P, Tiger F, Ricard P, Bernasconi F, Saoudi N. Radiofrequency ablation of ventricular fibrillation and multiple right and left atrial tachycardia in a patient with brugada syndrome. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2004;11:205-209
126. Nakagawa E, Takagi M, Tatsumi H, Yoshiyama M. Successful radiofrequency catheter ablation for electrical storm of ventricular fibrillation in a patient with brugada syndrome. *Circulation Journal*. 2008;72:1025-1029
127. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawee L, Ariyachaipanich A, Jirasirirojanakorn K, Likittanasombat K, Bhuripanyo K, Ngarmukos T. Prevention of ventricular fibrillation episodes in brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation*. 2011;123:1270-1279
128. Brugada J, Pappone C, Berrueto A, Vicedomini G, Manguso F, Cicconte G, Giannelli L, Santinelli V. Brugada syndrome phenotype elimination by epicardial substrate ablation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2015;8:1373-1381
129. Leenhardt A, Denjoy I, Guicheney P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5:1044-1052
130. Reid DS, Tynan M, Braidwood L, Fitzgerald GR. Bidirectional tachycardia in a child. A study using his bundle electrography. *British Heart Journal*. 1975;37:339-344
131. Coumel P, Fidelle J, Lucet V, Attuel P, Bouvrain Y. Catecholamine induced severe ventricular arrhythmias with adams-stokes syndrome in children: Report of four cases. *British Heart Journal*. 1978;40:28-37
132. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation*. 1995;91:1512-1519
133. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, DeSimone L, Coltorti F, Bloise R, Keegan R, Cruz Filho FES, Vignati G, Benatar A, DeLogu A. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2002;106:69-74
134. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff J-M, Klug D, Hayashi M, Takatsuki S, Villain E, Kamblock J, Messali A, Guicheney P, Lunardi J, Leenhardt A. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2009;119:2426-2434
135. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, Sorrentino V, Danieli GA. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hryr2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001;103:196 - 200
136. Tester DJ, Kopplin LJ, Will ML, Ackerman MJ. Spectrum and prevalence of cardiac ryanodine receptor (ryr2) mutations in a cohort of unrelated patients referred explicitly for long qt syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2005;2
137. Kapplinger JD, Tester DJ, Salisbury BA, Carr JL, Harris-Kerr C, Pollevick GD, Wilde AAM, Ackerman MJ. Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the familion long qt syndrome genetic test. *Heart Rhythm*. 2009;6:1297-1303
138. Medeiros-Domingo A, Bhuiyan ZA, Tester DJ, Hofman N, Bikker H, van Tintelen JP, Mannens MMAM, Wilde AAM, Ackerman MJ. The ryr2-encoded ryanodine receptor/calcium release channel in patients diagnosed previously with either catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia or genotype negative, exercise-

- induced long qt syndrome: A comprehensive open reading frame mutational analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54:2065-2074
139. Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, Swan H, Devaney JM, Brahmabhatt B, Donarum EA, Marino M, Tiso N, Viitasalo M, Toivonen L, Stephan DA, Kontula K. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (*ryr2*) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001;103:485-490
 140. Lahat H, Pras E, Olender T, Avidan N, Ben-Asher E, Man O, Levy-Nissenbaum E, Khoury A, Lorber A, Goldman B, Lancet D, Eldar M. A missense mutation in a highly conserved region of *casq2* is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in bedouin families from israel. *The American Journal of Human Genetics*. 2001;69:1378-1384
 141. Vega AL, Tester DJ, Ackerman MJ, Makielski JC. Protein kinase a-dependent biophysical phenotype for v227f-*kcnj2* mutation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009;2:540-547
 142. Bhuiyan ZA, Hamdan MA, Shamsi ETA, Postma AV, Mannens MMAM, Wilde AAM, Al-Gazali L. A novel early onset lethal form of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia maps to chromosome 7p14-p22. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2007;18:1060-1066
 143. Mohler PJ, Splawski I, Napolitano C, Bottelli G, Sharpe L, Timothy K, Priori SG, Keating MT, Bennett V. A cardiac arrhythmia syndrome caused by loss of ankyrin-b function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101:9137-9142
 144. Roux-Buisson N, Cacheux M, Fourest-Lieuvain A, Fauconnier J, Brocard J, Denjoy I, Durand P, Guicheney P, Kyndt F, Leenhardt A, Le Marec H, Lucet V, Mabo P, Probst V, Monnier N, Ray PF, Santoni E, Trémeaux P, Lacampagne A, Fauré J, Lunardi J, Marty I. Absence of triadin, a protein of the calcium release complex, is responsible for cardiac arrhythmia with sudden death in human. *Human Molecular Genetics*. 2012;21:2759-2767
 145. Nyegaard M, Overgaard Michael T, Søndergaard Mads T, Vranas M, Behr Elijah R, Hildebrandt Lasse L, Lund J, Hedley Paula L, Camm AJ, Wettrell G, Fosdal I, Christiansen M, Borglum Anders D. Mutations in calmodulin cause ventricular tachycardia and sudden cardiac death. *American Journal of Human Genetics*. 2012;91:703-712
 146. Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, Bayes de Luna A, Corrado D, Crosson JE, Deal BJ, Driscoll DJ, Estes NAM, III, Araujo CGS, Liang DH, Mitten MJ, Myerburg RJ, Pelliccia A, Thompson PD, Towbin JA, Van Camp SP, for the Working Groups of the American Heart Association Committee on Exercise CR, Prevention, Councils on Clinical C, Cardiovascular Disease in the Y. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation*. 2004;109:2807-2816
 147. Zhou Q, Xiao J, Jiang D, Wang R, Vembaiyan K, Wang A, Smith CD, Xie C, Chen W, Zhang J, Tian X, Jones PP, Zhong X, Guo A, Chen H, Zhang L, Zhu W, Yang D, Li X, Chen J, Gillis AM, Duff HJ, Cheng H, Feldman AM, Song L-S, Fill M, Back TG, Chen SRW. Carvedilol and its new analogs suppress arrhythmogenic store overload-induced ca^{2+} release. *Nat Med*. 2011;17:1003-1009
 148. Rosso R, Kalman JM, Rogowski O, Diamant S, Birger A, Biner S, Belhassen B, Viskin S. Calcium channel blockers and beta-blockers versus beta-blockers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2007;4:1149-1154
 149. van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, Krahn AD, Viskin S, Leenhardt A, Shimizu W, Sumitomo N, Fish FA, Bhuiyan ZA, Willems AR, van der Veen MJ, Watanabe H, Laborde J, Haissaguerre M, Knollmann BC, Wilde AAM. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:2244-2254
 150. Watanabe H, Chopra N, Laver D, Hwang HS, Davies SS, Roach DE, Duff HJ, Roden DM, Wilde AAM, Knollmann BC. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med*. 2009;15:380-383
 151. van der Werf C, Zwilander AH, Wilde AAM. Therapeutic approach for patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: State of the art and future developments. *Europace*. 2012;14:175-183
 152. Hilliard FA, Steele DS, Laver D, Yang Z, Le Marchand SJ, Chopra N, Piston DW, Huke S, Knollmann BC. Flecainide inhibits arrhythmogenic ca^{2+} waves by open state block of ryanodine receptor ca^{2+} release channels and reduction of ca^{2+} spark mass. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2010;48:293-301
 153. Swan H, Laitinen P, Kontula K, Toivonen L. Calcium channel antagonism reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients with *ryr2* mutations. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2005;16:162-166
 154. Wilde AAM, Bhuiyan ZA, Crotti L, Facchini M, De Ferrari GM, Paul T, Ferrandi C, Koolbergen DR, Odero A, Schwartz PJ. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *New England Journal of Medicine*. 2008;358:2024-2029
 155. Collura CA, Johnson JN, Moir C, Ackerman MJ. Left cardiac sympathetic denervation for the treatment of long qt syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia using video-assisted thoracic surgery. *Heart Rhythm*. 2009;6:752-759
 156. Odero A, Bozzani A, De Ferrari GM, Schwartz PJ. Left cardiac sympathetic denervation for the prevention of life-threatening arrhythmias: The surgical supraclavicular approach to cervicothoracic sympathectomy. *Heart Rhythm*. 2010;7:1161-1165
 157. Coleman MA, Bos JM, Johnson JN, Owen HJ, Deschamps C, Moir C, Ackerman MJ. Videoscopic left cardiac sympathetic denervation for patients with recurrent ventricular fibrillation/malignant ventricular arrhythmia syndromes besides congenital long-qt syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5:782-788
 158. Roses-Noguer F, Jarman JWE, Clague JR, Till J. Outcomes of defibrillator therapy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2014;11:58-66

Arritmias en el corazón trasplantado

Elena Puerto García Martín, Carlos Ortiz Bautista, Ana Miguel Gutiérrez, Eloy Gómez Mariscal, Laura Morán Fernández, Juan F Delgado Jiménez.

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

INTRODUCCIÓN

El trasplante cardiaco constituye hoy en día la opción terapéutica de elección para los pacientes con cardiopatías en fase terminal.

Las técnicas quirúrgicas actuales y la optimización del tratamiento inmunosupresor han conseguido mejorar la calidad de vida del paciente e incrementar significativamente las tasas de supervivencia (aproximadamente 75 % al año y 65 % a los 5 años)¹.

Entre sus numerosas complicaciones se encuentran las arritmias, con un espectro de presentación clínica muy variado que se extiende desde extrasístoles auriculares asintomáticas hasta episodios de muerte súbita cardiaca².

Aunque algunas de estas arritmias son la expresión de la evolución natural del corazón del donante, otras muchas reflejan que nos encontramos ante un corazón que se comporta de modo "diferente", y ponen de manifiesto la alta complejidad de esta intervención terapéutica.

Conocer estas peculiaridades nos permitirá diagnosticar precozmente las arritmias en estos pacientes, enfocar de forma más eficaz su tratamiento e incluso detectar posibles complicaciones sobre el injerto como son la enfermedad vascular o el rechazo.

FISIOPATOLOGÍA DEL TRASPLANTE CARDIACO

Para comprender los principales mecanismos que inducen las arritmias en el corazón trasplantado, es imprescindible recordar algunos conceptos básicos sobre el procedimiento quirúrgico y los cambios fisiopatológicos que genera sobre el sistema específico de conducción y la inervación extrínseca del corazón.

Técnica quirúrgica de trasplante cardiaco³

Existen dos técnicas quirúrgicas para la realización del trasplante cardiaco ortotópico. En resumen, ambos procedimientos consisten en extraer el corazón enfermo del receptor e implantar el del donante, mediante reconexión de las grandes arterias (aorta y pulmonar) y los drenajes venosos (pulmonar y sistémico). La diferencia estriba en el modo de realizar esta última anastomosis y en la cantidad de aurícula del receptor que se conserve.

A continuación se explican brevemente los dos tipos de cirugía:

Técnica biatrial

La técnica clásica descrita por Lower y Shumway en 1960, preserva de forma parcial las aurículas del receptor y del donante (Figura 1), cada una de ellas con su nodo sinusal correspondiente, provocando una gran distorsión de la anatomía auricular. Este tipo de cirugía se asocia con mayor regurgitación ventriculoauricular, mayor incidencia de arritmias auriculares y bradicardias postoperatorias, así como con mayor presencia de trombos auriculares.

Técnica bicava

La técnica bicava, más habitual en la actualidad, fue descrita por Yacoub en 1989. Mantiene igualmente el casquete de la aurícula izquierda del receptor, pero reseca completamente la aurícula

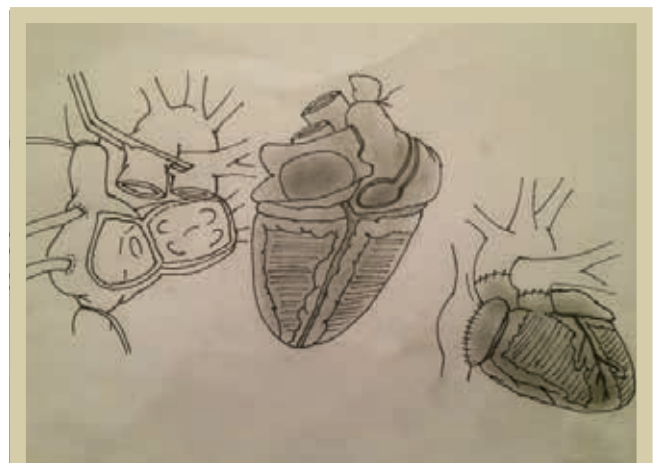


Figura 1. Técnica biatrial

Correspondencia

Dr. Juan F Delgado
Servicio de Cardiología
Hospital Universitario 12 de Octubre
Avenida de Córdoba sn
28041 Madrid
juan.delgado@salud.madrid.org

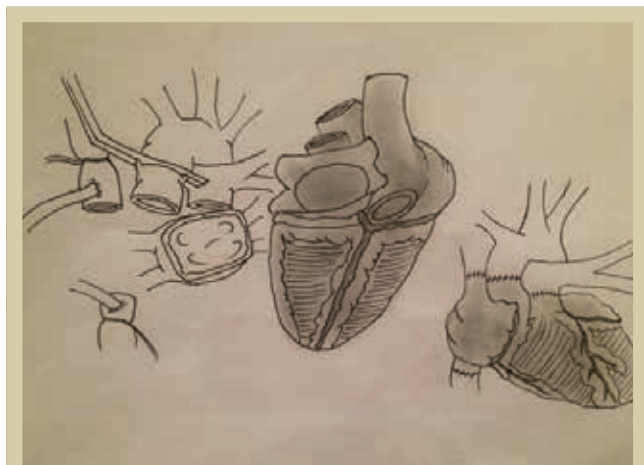


Figura 2. Técnica bicava

derecha realizando la sutura a nivel de las venas cava superior e inferior (Figura 2). En ella, sólo se conserva el nodo sinusal del donante.

Esta cirugía implica menor distorsión auricular, lo que se traduce en menor incidencia de arritmias auriculares y de insuficiencia tricúspide. Sin embargo precisa más tiempo de clampaje y provoca más isquemia del injerto, además de favorecer el desarrollo de estenosis de las venas cavas.

Parece estar relacionada con menor incidencia de disfunción sinusal.

Alteraciones eléctricas sobre el corazón

Alteraciones del sistema intrínseco del corazón²

En los pacientes a los que se les realiza la técnica biatrial conviven dos nodos sinusales separados por una barrera anatómica: la cicatriz de anastomosis de las aurículas derechas.

- Nodo sinusal del receptor: conserva su inervación autonómica aunque suele estar desconectado eléctricamente de la aurícula derecha por la línea de sutura y, por lo tanto, aislado de los ventrículos.
- Nodo sinusal del donante: sin inervación autonómica, pero con la conducción auriculoventricular intacta.

Cuando el nodo sinusal del receptor emite estímulos eléctricos nos podemos encontrar varias situaciones, algunas de ellas arritmogénicas, que dependerán de que el impulso eléctrico del receptor sea capaz de superar la cicatriz y conducirse a la aurícula del donante:

- Ausencia de conducción: lo más frecuente es que el impulso eléctrico que se origina en el nodo sinusal del receptor se bloquee comple-

tamente en la línea de sutura de la aurícula, sin conseguir conducirse al ventrículo. En el ECG de superficie se registra un "pseudobloqueo AV". (Figura 3).

- Conducción intermitente: algunos impulsos eléctricos se conducen a la aurícula del injerto y generan extrasistolia o parasistolia auricular.
- Conducción continua: si todos los estímulos se conducen pueden ocasionar taquicardias multifocales, flutter o incluso fibrilación auricular.

Alteraciones de la inervación extrínseca del corazón

Inervación del corazón⁴

El plexo cardíaco está formado por:

- Fibras nerviosas cardíacas aferentes: transmiten señales nerviosas originadas en receptores situados en las cavidades cardíacas o los grandes vasos (barorreceptores, quimiorreceptores y nociceptores).
- Fibras nerviosas cardíacas eferentes: forman parte del Sistema Nervioso Autónomo que modula la actividad intrínseca del corazón.

A su vez, se divide en:

- a. Sistema Simpático: cuya activación aumenta la frecuencia cardíaca (FC), la contractilidad y la velocidad de conducción.

La neurona preganglionar se sitúa en el asta lateral de los niveles T1 -T5 de la médula espinal y hace sinapsis con la neurona postganglionar en los ganglios del tronco simpático cervical o torácico superior, desde donde extiende su axón a través del plexo cardíaco para acceder hasta el corazón.

- b. Sistema Parasimpático: predomina en reposo y su activación ocasiona los efectos opuestos al Sistema Simpático.

La inervación cardíaca parasimpática proviene fundamentalmente del nervio vago, de modo que el soma de la primera neurona se localiza en el núcleo dorsal del vago (bulbo raquídeo) y su axón recorre el nervio vago y sus ramas hasta llegar al corazón, donde hace sinapsis con la segunda neurona, que se encuentra inmersa en el epicardio.

Denervación del corazón tras el trasplante cardíaco

El trasplante cardíaco supone la sección de las fibras nerviosas que descienden rodeando a los grandes troncos arteriales hasta llegar al corazón.

La interrupción de los impulsos nerviosos implica:

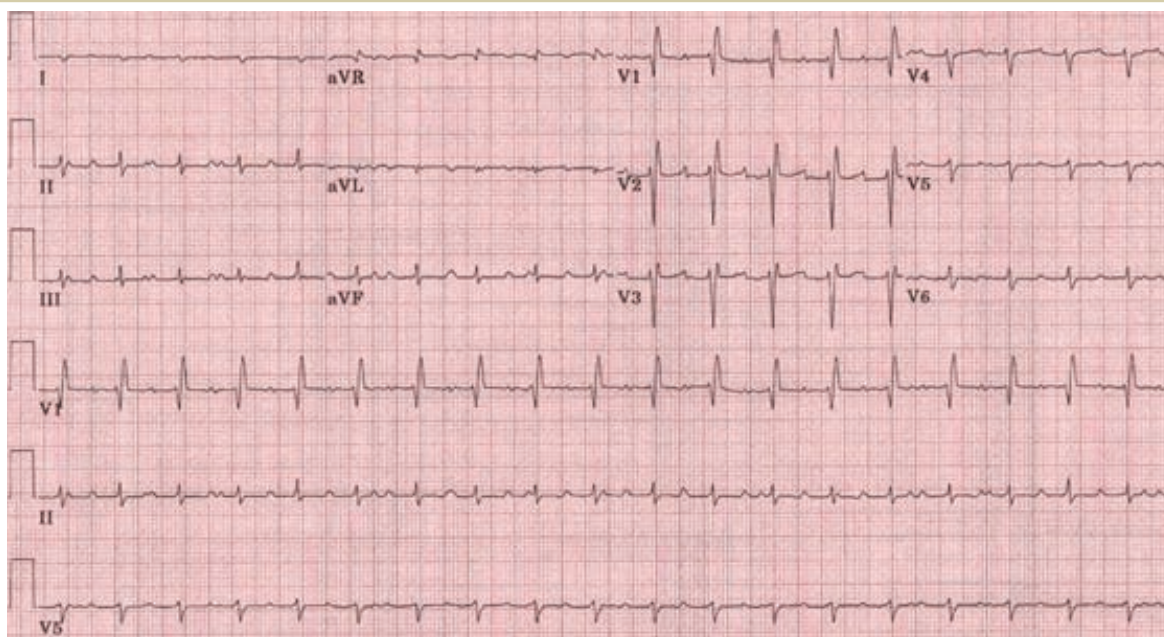


Figura 3. Electrocardiograma de paciente trasplantado. Se observan dos tipos de actividad auricular con morfología y frecuencia de disparo diferentes. Véase en derivación II la existencia de dos actividades auriculares. Una, la actividad generada en el nodo sinusal del corazón donante que se conduce con un PR constante al ventrículo. Otra diferente que corresponde con la actividad del nodo sinusal del receptor que no genera despolarización ventricular.

- Taquicardia sinusal basal⁵: la pérdida de la inervación parasimpática provoca que los pacientes trasplantados presenten taquicardia sinusal en reposo.
- Respuesta anormal al ejercicio⁶⁻⁸: la pérdida de la inervación simpática, puede producir incompetencia cronotrópica al ejercicio. En estos pacientes, la respuesta de taquicardización con el ejercicio está mediada por catecolaminas circulantes, de modo que:
 - El pico máximo de FC durante el esfuerzo se alcanza más tardíamente.
 - La FC continúa aumentando al finalizar el ejercicio.
 - Las frecuencias cardiacas basales se recuperan más lentamente.
- Hipersensibilidad a la adenosina, acetilcolina y aminas simpáticas⁹⁻¹¹: se desconoce el mecanismo exacto pero parece estar relacionado con el aumento de la síntesis de neurotransmisores en las fibras presinápticas, mayor sensibilidad de los receptores y menor eliminación de neurotransmisores.

Por este motivo no se recomienda el empleo de adenosina, y en caso de requerirlo administrarla a dosis bajas dado el elevado riesgo de bradicardia sostenida o asistolia.

- Pérdida de la nocicepción: incapacidad para sentir angina, lo que obliga a la realización de coronariografías periódicas para descartar enfermedad vascular del injerto.

Reinervación tras el trasplante

Aunque inicialmente se creía que la denervación del corazón era definitiva, pocos años después del primer trasplante, algunos indicios como el crecimiento de nuevas fibras nerviosas sobre la anastomosis de los grandes vasos en las autopsias o la recuperación de la nocicepción en pacientes vivos permitieron formular la hipótesis de la reinervación.

En los años 80, se demostró mediante estudios de medicina nuclear con metayodobencilguanidina, que existía reinervación simpática, aunque ésta suele ser incompleta, heterogénea y muy variable entre pacientes. El proceso suele comenzar a los 6 meses del trasplante, habiéndose recuperado en el 25% de pacientes al año y en el 45% a los dos años. Suele continuar hasta los quince años.

La reinervación del nodo sinusal se acompaña de la recuperación parcial de la respuesta de taquicardización con el ejercicio¹²⁻²¹.

El proceso de reinervación parasimpática es más controvertido²²⁻²³. Algunos estudios demuestran que está ausente en la mayoría de pacientes des-

pués de 8 años desde el trasplante y se cree que la posibilidad de que ocurra depende de la técnica quirúrgica, siendo más probable en los casos de anastomosis bicava.

La técnica biatrial secciona el 50% de las fibras nerviosas simpáticas, lo que supone un estímulo para la regeneración, mientras deja intactos los troncos del vago.

Sin embargo, la técnica bicava corta ambos tipos de fibras, estimulando la regeneración del simpático y parasimpático.

MECANISMOS Y SUSTRATOS²

A continuación se describen los principales mecanismos y sustratos que predisponen al desarrollo de arritmias en el corazón del paciente trasplantado:

Isquemia del Injerto

Cuando el tiempo de isquemia del injerto es muy prolongado o la preservación del órgano es inapropiada, las células principales del corazón pueden dañarse:

- Miocardiocitos: la falta de perfusión coronaria puede generar isquemia subendocárdica, que, en caso de ser muy duradera, induce fibrosis y un futuro sustrato para posibles arritmias.
- Células del Sistema Específico de Conducción: la isquemia a este nivel puede ocasionar la pérdida de automatismo y alteraciones de la conducción. Habitualmente estas alteraciones se manifiestan en el periodo postoperatorio temprano y suelen ser pasajeras, pero el daño puede prolongarse hasta el postoperatorio tardío o, incluso, indefinidamente.

Traumatismos

Durante la cirugía algunas estructuras del sistema específico de conducción pueden perderse o quedar contundidas temporalmente. Además las biopsias endomiocárdicas que se realizan en el seguimiento de estos pacientes también pueden dañar estos elementos.

Suturas

Las cicatrices auriculares actúan como obstáculos anatómicos favoreciendo las macroreentradas y la aparición de flutter auricular.

Rechazo del injerto

El mecanismo exacto por el que se producen arritmias durante el rechazo no es conocido pero es posible que la infiltración del miocardio por células inflamatorias, el edema y la fibrosis, que se

distribuyen de forma parcheada altere la conducción y la refractariedad del miocardio, permitiendo la formación de circuitos microreentrantes a nivel auricular y ventricular.

Además la hemodinámica auricular puede estar alterada si existe disfunción ventricular.

Los pacientes con rechazo agudo severo pueden presentar muerte súbita cardíaca.

Enfermedad coronaria

La isquemia producida por enfermedad vascular del injerto o por aterosclerosis focal es un factor desencadenante de arritmias, especialmente ventriculares.

Fracaso inespecífico del injerto

Se define esta entidad como el desarrollo de disfunción ventricular en ausencia de enfermedad vascular y rechazo del injerto. Se asocia con arritmias terminales como actividad eléctrica sin pulso o asistolia.

Fármacos

El empleo de medicación en la fase terminal de las diversas cardiopatías, especialmente betabloqueantes y antiarrítmicos, hace que durante la cirugía y en el postoperatorio inmediato, persista el efecto de estos fármacos y exista especial predisposición a las bradiarritmias. El uso de drogas adrenérgicas durante la intervención quirúrgica y el postoperatorio también puede inducir taquiarritmias.

Degeneración del sistema de conducción

El corazón nativo del donante sigue su curso natural y puede desarrollar degeneración del sistema específico de conducción.

Fracaso del ventrículo derecho

La mayor susceptibilidad de este ventrículo a la isquemia inducida durante el procedimiento y la sobrecarga de presión que sufre como consecuencia de la hipertensión pulmonar que presentan la mayoría de pacientes trasplantados pueden inducir disfunción ventricular derecha que se manifiesta, entre otras formas, con arritmias.

TIPOS DE ARRITMIAS

Bradiarritmias y bloqueos²⁴⁻³⁹

Tipos

A. Bradicardia sinusal y disfunción sinusal

Es una alteración muy común entre los pacientes trasplantados (14-44%), generalmente reversible.

Puede estar ocasionada por diversos mecanismos, entre los cuales destacan la denervación simpática, el tiempo de isquemia prolongado, el traumatismo quirúrgico del nodo sinusal y el empleo de fármacos cronotrópicos negativos en el periodo perioperatorio para el manejo de taquiarritmias (Ej: amiodarona).

Cabe señalar que se ha demostrado asociación con la temperatura inicial de la solución cardiopléjica para la preservación del órgano y la temperatura del miocardio antes del implante, de forma que, cuanto más frías sean, mayor es la probabilidad de desarrollar disfunción sinusal y de requerir estimulación después del trasplante.

Manejo y tratamiento

En el postoperatorio inmediato se considera bradicardia una frecuencia cardiaca inferior a 90 lpm. El corazón trasplantado, debido a la pérdida de distensibilidad, tiene inicialmente un comportamiento restrictivo, lo que implica que, para mantener el gasto cardiaco, sean necesarias frecuencias cardiacas elevadas.

Para conseguir este objetivo se puede realizar estimulación mediante marcapasos auricular temporal o incluso recurrir al empleo de drogas cronotrópicas positivas como el isoproterenol.

La atropina no es un tratamiento efectivo para el tratamiento de la bradicardia dado que la inervación vagal está ausente.

Una vez superada la fase inicial, se reducirá progresivamente el límite inferior de frecuencia del marcapasos temporal para evitar la inhibición por sobreestimulación del nodo sinusal y permitir así su recuperación.

La disfunción sinusal se corrige normalmente en los primeros tres meses después del trasplante por lo que es razonable mantener una actitud conservadora inicialmente.

En aquellos pacientes con bradicardia sintomática leve o moderada se puede facilitar este proceso con salbutamol oral (0.5 mg cada 8h) o teofilina oral (600-900 mg/día).

Como durante los primeros meses tras el trasplante, se realizan biopsias de protocolo, podremos descartar que la arritmia esté asociada a un problema de rechazo.

Una vez excluida esta complicación y si el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia o incompetencia cronotrópica significativa que afecte a su seguridad, acercándonos al mes postrasplante, se debe considerar el implante de marcapasos definitivo.

B. Bloqueos auriculoventriculares (BAV)

Este trastorno de conducción es una complicación más infrecuente (6%), puesto que aunque el nodo auriculoventricular (AV) está denervado, conserva su capacidad para adaptarse al ejercicio, respondiendo a las catecolaminas circulantes acortando el PR.

Cuando se desarrolla BAV en las fases tempranas suele estar producido por isquemia o traumatismo del nodo AV y es transitorio.

Si se instaura más tarde, se asocia a peor pronóstico, y puede traducir enfermedad degenerativa del tejido de conducción o ser el reflejo de vasculopatía o rechazo crónico del injerto. Por ello, su presentación tardía, obliga a descartar rechazo crónico o enfermedad vascular del injerto, especialmente si se asocia con deterioro hemodinámico o disfunción ventricular.

Manejo y tratamiento

En los casos de BAV suprahisiano no se recomienda el uso de atropina por ser poco eficaz en trasplantes cardiacos por denervación del injerto. Se prefiere el empleo de isoproterenol o teofilina.

En los casos de BAV suprahisiano sintomáticos que no responden a medicación o en aquéllos con BAV infrahisiano se puede emplear estimulación ventricular temporal como puente a la recuperación, y si transcurridos 2-3 semanas desde el trasplante el trastorno de la conducción persiste implantar un marcapasos definitivo.

C. Bloqueo de rama derecha

El trastorno de conducción más común después del trasplante cardiaco es la aparición de un retraso de la conducción o bloqueo completo de la rama derecha (70%), que no estaba presente en el donante antes del procedimiento y que suele ser transitorio.

Se relaciona con el tiempo de isquemia del órgano, con rechazo del injerto, con hipertrofia del ventrículo derecho secundaria a hipertensión pulmonar o con daño de la rama durante biopsias endomiocárdicas de la pared septal derecha.

Marcapasos definitivo

Según las Guías Europeas de Estimulación Cardiaca 2013, hasta un 8% de los pacientes trasplantados requiere marcapasos definitivo.

Se ha demostrado que la necesidad de implantar marcapasos auricular definitivo es mayor en los pacientes que son intervenidos mediante la técnica biatrial, probablemente en relación con mayor traumatismo del nodo sinusal del donante.

Resulta de vital importancia mantener la sincronía AV: modo DDD o AAI (en caso de demostrar conducción AV íntegra). El modo VVI se reserva para aquellos pacientes cuya aurícula no pueda ser estimulada. Se debe programar la respuesta en frecuencia ya que la incompetencia cronotrópica es muy habitual en estos pacientes.

Debe elegirse cuidadosamente el lugar de emplazamiento del cable auricular para asegurar la estimulación de la aurícula del donante (una buena alternativa es la posición baja septal), comprobando antes de la fijación activa del electrodo, que el estímulo se conduce al ventrículo.

En pacientes con BAV, debe comprobarse durante el seguimiento la posible recuperación de conducción AV para reducir la estimulación ventricular innecesaria.

Taquiarritmias supraventriculares⁴⁰⁻⁵⁴

Tipos

A. Extrasístoles supraventriculares:

Las extrasístoles y taquicardias supraventriculares no sostenidas son muy comunes en el periodo postoperatorio temprano (60-75%) y su prevalencia disminuye a lo largo del seguimiento.

Afortunadamente estas arritmias tienen escasa repercusión clínica y no requieren tratamiento.

B. Fibrilación auricular (FA)

La fibrilación auricular es la taquiarritmia supraventricular sostenida más común en las fases iniciales. Su incidencia oscila entre el 0.3-24%, sin embargo, es significativamente menor respecto a otras cirugías cardíacas mayores. Los motivos que explican esta reducción parecen ser la exclusión de las venas pulmonares y de la aurícula posterior en la cirugía y una aurícula del donante más sana.

La manipulación del corazón, la inflamación del pericardio, los cambios del sistema autonómico y el uso de inotrópicos en el postoperatorio son algunas de sus causas más frecuentes.

Las formas persistentes o las de presentación tardía, en pacientes estables, pueden ser manifestación de disfunción ventricular, rechazo y/o enfermedad vascular del injerto.

Manejo y tratamiento

El tratamiento de esta arritmia incluye el control de frecuencia y ritmo:

Estrategia de control de FC

Se pueden emplear betabloqueantes y calcioan-

tagonistas no dihidropiridínicos, con suma precaución, por la predisposición a la bradicardia en el primer caso e interacciones con inmunosupresores en el segundo.

Estrategia de control de ritmo

Para mantener el ritmo tras cardioversión eléctrica o farmacológica se prefiere el uso de amiodarona, con monitorización estrecha de los niveles de ciclosporina y tacrolimus, que pueden estar aumentados durante el tratamiento y hasta varias semanas después de su suspensión. Otras alternativas posibles son la flecainida o la procainamida.

La dronedarona está contraindicada por su interacción con inhibidores de la calcineurina.

Teniendo en cuenta que la mayoría de pacientes no presentan recurrencias tras el episodio inicial de FA y las numerosas interacciones de los fármacos antiarrítmicos e inmunosupresores, se debe considerar la suspensión de los fármacos antiarrítmicos a los 3 meses.

Además, se deben tratar los posibles desencadenantes, considerando la retirada paulatina de drogas adrenérgicas si desarrollan FA en el postoperatorio inmediato-temprano e intensificar la terapia inmunosupresora en caso de demostrarse rechazo.

C. Flutter auricular

El flutter auricular es la taquiarritmia tardía más común, con una incidencia que varía entre 2.8-30%. La técnica biatrial y la edad avanzada del donante son algunos de los principales factores que contribuyen a su desarrollo.

Constituye además la expresión arritmológica más frecuente en el rechazo del injerto que, como se ha explicado previamente, por su distribución parcheada, puede contribuir a la generación de microreentradas.

En ausencia de esta complicación, la forma más común de presentación es el flutter típico istmo dependiente pero son también habituales los patrones atípicos izquierdos y derechos, dado que en torno a las líneas de sutura tienden a organizarse circuitos de macroreentrada.

Manejo y tratamiento

El manejo inicial de esta arritmia, al igual que el de la FA, consiste en controlar la frecuencia cardíaca y/o el ritmo mediante cardioversión eléctrica o sobreestimulación auricular en el caso de disponer de marcapasos atrial.

La ablación con radiofrecuencia es una opción terapéutica para los casos de flutter auricular sostenido, una vez excluidas causas primarias como

rechazo agudo, disfunción ventricular izquierda e isquemia.

En los casos de flutter auricular típico, la alteración de la anatomía del corazón trasplantado puede suponer un reto a la hora de situar el catéter de ablación.

Es importante subrayar que en la técnica biatrial la línea de sutura entre las aurículas derechas se localiza dentro del istmo cavotricuspidé, componente imprescindible para mantener el circuito. En algunas series se ha demostrado que sólo el tejido del donante por debajo de la línea de sutura forma parte de este macrocircuito de reentrada, por lo que la ablación desde el anillo tricuspídeo hasta la línea de sutura es suficiente para finalizar exitosamente el procedimiento sin necesidad de completar la línea de ablación hasta la vena cava inferior.

D. Otras taquiarritmias supraventriculares

Una amplia variedad de taquiarritmias supraventriculares, al igual que en los pacientes no trasplantados, pueden ocurrir en los trasplantes cardíacos ortotópicos, como son las taquicardias auriculares focales sostenidas o las taquicardias por reentrada intranodal o mediadas por vías accesorias. La ablación con radiofrecuencia es el tratamiento definitivo con una tasa de complicaciones similar al resto de pacientes.

Taquiarritmias ventriculares²

Tipos

A. Extrasístoles ventriculares

Las extrasístoles ventriculares y las taquicardias ventriculares no sostenidas son muy comunes en el período postoperatorio temprano, con una incidencia que ronda el 100 % inicialmente, y que disminuye paulatinamente. Cuando se presentan de forma tardía suelen ser la manifestación de complicaciones del injerto.

B. Taquicardia ventricular sostenida

Las taquicardias ventriculares sostenidas y la fibrilación ventricular son infrecuentes en el corazón trasplantado y cuando ocurren, generalmente en fases tardías, se suelen asociar con vasculopatía, rechazo del injerto o infartos agudos de miocardio.

C. Muerte súbita cardíaca

Aunque se pensaba que la taquiarritmia ventricular y fibrilación ventricular eran los ritmos más frecuentes en los casos de muerte súbita cardíaca en pacientes trasplantados, se ha objetivado, en diversos registros y metanálisis, que la asistolia y la disociación electromecánica son más comunes.

La falta de inervación simpática es una posible explicación para justificar la baja tasa de FV después del trasplante cardíaco.

La isquemia suele ser el mecanismo desencadenante más común de estas arritmias terminales, seguido de rechazo del injerto y disfunción inespecífica del injerto.

A pesar de que existe poca evidencia científica, si tras la evaluación del paciente se considera que la causa que precipitó el episodio no es reversible, se debe barajar la posibilidad de implantar un desfibrilador automático implantable.

Las situaciones más habituales en las que se implantan estos dispositivos son vasculopatía del injerto con disfunción ventricular, fracaso inespecífico del injerto, parada cardíaca recuperada, síncope inexplicado o alta densidad de taquicardias ventriculares no sostenidas. Por ahora, debemos individualizar los casos pues no existen claras recomendaciones en las guías de práctica clínica en estas situaciones.

CONCLUSIONES

Las arritmias cardíacas tras el trasplante cardíaco son frecuentes, sobre todo en el postoperatorio precoz. Aunque la extrasístolia supraventricular y ventricular son las más frecuentes, su relevancia clínica es escasa. Sin embargo, otras arritmias como la disfunción sinusal, el bloqueo AV, la fibrilación/ flutter auricular y las taquiarritmias ventriculares tienen implicaciones pronósticas ya que se asocian a rechazo, enfermedad vascular del injerto o disfunción ventricular. En el manejo de las bradiarritmias la atropina es poco eficaz debido a la denervación del injerto y en ocasiones es necesaria la estimulación cardíaca. El tratamiento antiarrítmico como estrategia de control del ritmo en las taquiarritmias supraventriculares es eficaz, sin embargo debe minimizarse el tiempo de tratamiento antiarrítmico debido a las interacciones con los fármacos inmunosupresores. La ablación por radiofrecuencia debe valorarse en los casos de taquiarritmias supraventriculares refractarias al tratamiento antiarrítmico.

BIBLIOGRAFÍA

1. González-Vilchez F, Segovia Cubero J, Luis Almenar, et al. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXVI Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2014). *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:1008-21.
2. Thajudeen A, Stecker EC, Shehata M, et al. Arrhythmias After Heart Transplantation: Mechanisms and Management. *J Am Heart Assoc*. 2012;1:e00146.
3. Cohn L. *Cardiac Surgery in the Adult*. Third Edition. Disponible online en www.ctsnet.org.
4. Rouviere H. *Anatomía Humana Descriptiva, Topográfica y Funcional*. 10th ed. París: Masson; 1999. p.140-146.
5. Arrowood JA, Minisi AJ, Goudreau E, et al. Absence of parasympathetic control of heart rate after human orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 1997; 96:3492.
6. Rudas L, Pflugfelder PW, Menkis AH, et al. Evolution of heart rate responsiveness after orthotopic cardiac transplantation. *Am J Cardiol*. 1991 Jul 15;68(2):232-6.
7. Scott CD, Dark JH, McComb JM, et al. Evolution of the chronotropic response to exercise after cardiac transplantation. *Am J Cardiol*. 1995 Dec 15;76(17):1292-6.
8. Ferretti G, Marconi C, Achilli G, et al. The heart rate response to exercise and circulating catecholamines in heart transplant recipients. *Pflugers Arch*. 2002 Jan 443(3):370-6.
9. Cannom DS, Rider AK, Stinson EB, et al. Electrophysiologic studies in the denervated transplanted human heart. II. Response to norepinephrine, isoproterenol and propranolol. *Am J Cardiol* 1975; 36:859.
10. Yusuf S, Theodoropoulos S, Mathias CJ, et al. Increased sensitivity of the denervated transplanted human heart to isoprenaline both before and after beta-adrenergic blockade. *Circulation* 1987; 75:696.
11. Ellenbogen KA, Thames MD, DiMarco JP, et al. Electrophysiological effects of adenosine in the transplanted human heart. Evidence of supersensitivity. *Circulation* 1990; 81:821.
12. Wharton J, Polak JM, Gordon L, et al. Immunohistochemical demonstration of human cardiac innervation before and after transplantation. *Circ Res*. 1990 Apr;66(4):900-12.
13. Stark RP, McCinn AL, Wilson RF, et al. Chest pain in cardiac-transplant recipients. Evidence of sensory reinnervation after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 1991 Jun 20;324(25):1791-4.
14. Wilson RF, Christensen BV, Olivari MT, et al. Evidence for structural sympathetic reinnervation after orthotopic cardiac transplantation in humans. *Circulation*. 1991 Apr;83(4):1210-20.
15. Kline RC, Swanson DP, Wieland DM, et al. Myocardial imaging in man with I-123 meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med*. 1981 Feb;22(2):129-32.
16. Burke MN, McCinn AL, Homans DC, et al. Evidence for functional sympathetic reinnervation of left ventricle and coronary arteries after orthotopic cardiac transplantation in humans. *Circulation* 1995; 91:72.
17. Squires RW, Leung TC, Cyr NS, et al. Partial normalization of the heart rate response to exercise after cardiac transplantation: frequency and relationship to exercise capacity. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:1295.
18. Wilson RF, Johnson TH, Haidet GC, et al. Sympathetic reinnervation of the sinus node and exercise hemodynamics after cardiac transplantation. *Circulation* 2000; 101:2727.
19. Gallego-Page JC, Segovia J, Alonso-Pulpón L, et al. Re-innervation after heart transplantation: a multidisciplinary study. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23:674.
20. Bengel FM, Ueberfuhr P, Ziegler SI, et al. Serial assessment of sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation. A longitudinal study using PET and C-11 hydroxyephedrine. *Circulation* 1999; 99:1866.
21. Bengel FM, Ueberfuhr P, Hesse T, et al. Clinical determinants of ventricular sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation. *Circulation*. 2002 Aug 13;106(7):831-5
22. Bernardi L, Valenti C, Wdowczyk-Szulc J, et al. Influence of type of surgery on the occurrence of parasympathetic reinnervation after cardiac transplantation. *Circulation* 1998; 97:1368.
23. Ueberfuhr P, Frey AW, Reichart B, et al. Vagal reinnervation in the long term after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2000 Oct;19(10):946-50.
24. Heinz G, Hirschl M, Buxbaum P, et al. Sinus node dysfunction after orthotopic cardiac transplantation: postoperative incidence and long-term implications. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15:731.
25. Jacquet L, Ziady G, Stein K, et al. Cardiac rhythm disturbances early after orthotopic heart transplantation: prevalence and clinical importance of the observed abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:832.
26. Mackintosh AF, Carmichael DJ, Wren C, et al. Sinus node function in first three weeks after cardiac transplantation. *Br Heart J* 1982; 48:584.
27. Heinz G, Kratochwill C, Koller-Strametz J, et al. Benign prognosis of early sinus node dysfunction after orthotopic cardiac transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:422.
28. Heinz G, Ohner T, Laufer G, et al. Demographic and perioperative factors associated with initial and prolonged sinus node dysfunction after orthotopic heart transplantation. The impact of ischemic time. *Transplantation* 1991; 51:1217.
29. DiBiase A, Tse TM, Schnittger I, et al. Frequency and mechanism of bradycardia in cardiac transplant recipients and need for pacemakers. *Am J Cardiol* 1991; 67:1385.
30. Woodard DA, Conti JB, Mills RM Jr, et al. Permanent atrial pacing in cardiac transplant patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20:2398.
31. Miyamoto Y, Curtiss EI, Kormos RL, et al. Bradyarrhythmia after heart transplantation. Incidence, time course, and outcome. *Circulation* 1990; 82:IV313.
32. Melton IC, Gilligan DM, Wood MA, et al. Optimal cardiac pacing after heart transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999;22:1510-27.
33. Weiss ES, Nwakanma LU, Russell SB, Conte JV, Shah AS. Outcomes in bicaval versus biatrial techniques in heart transplantation: an analysis of the UNOS database. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:178-183.
34. Luebbert JJ, Lee FA, Rosenfeld LE. Pacemaker therapy for early and late sinus node dysfunction in orthotopic heart transplant recipients: a single-center experience. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008; 31: 1108-1112.
35. Bertolet BD, Eagle DA, Conti JB, et al. Bradycardia after Heart Transplantation: Reversal with Theophylline. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 396-9.
36. Pindado C, Delgado Jiménez, JF, Pindado Rodríguez, MA, et al. Alteraciones del sistema de conducción tras el trasplante cardíaco. Indicaciones de Estimulación Cardíaca Permanente. Cuadernos Técnicos de Estimulación Cardíaca 2002.
37. Epstein A, Di Marco JP, Ellenbogen, KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2008; 27: e352.
38. Brignole M, Angelo A, Barón-Esquivias G, et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre estimulación cardíaca y terapia de resincronización cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:58.e1-e60.
39. Montero JA, Anguita M, Concha M, et al. Pacing requirements after orthotopic heart transplantation: incidence and related factors. *J*

- Heart Lung Transplant. 1992 Jul-Aug;11(4 Pt 1):799-802.
40. Little RE, Kay CN, Epstein AE, et al. Arrhythmias after orthotopic cardiac transplantation. Prevalence and determinants during initial hospitalization and late follow-up. *Circulation* 1989; 80:III140.
 41. Scott CD, Dark JH, McComb JM, et al. Arrhythmias after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1992; 70:1061.
 42. Romhilt DW, Doyle M, Sagar KB, et al. Prevalence and significance of arrhythmias in long-term survivors of cardiac transplantation. *Circulation* 1982; 66:1219.
 43. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:539.
 44. Pavri BB, O'Nunain SS, Newell JB, et al. Prevalence and prognostic significance of atrial arrhythmias after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1673.
 45. Ahmari SA, Bunch TJ, Chandra A, et al. Prevalence, pathophysiology, and clinical significance of post-heart transplant atrial fibrillation and atrial flutter. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:53.
 46. Macdonald P, Hackworthy R, Keogh A, et al. Atrial overdrive pacing for reversion of atrial flutter after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10:731.
 47. Cohn WE, Gregoric ID, Radovancevic B, et al. Atrial fibrillation after cardiac transplantation: experience in 498 consecutive cases. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:56.
 48. Dasari TW, Pavlovic-Surjancevic B, Patel N, et al. Incidence, risk factors, and clinical outcomes of atrial fibrillation and atrial flutter after heart transplantation. *Am J Cardiol* 2010; 106:737.
 49. Arenal A, Almendral J, Muñoz R, et al. Mechanism and location of atrial flutter in transplanted hearts: observations during transient entrainment from distant sites. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:539.
 50. Pinski SL, Bredikis AJ, Winkel E, Trohman RG. Radiofrequency catheter ablation of atrial flutter after orthotopic heart transplantation: insights into the redefined critical isthmus. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18:292.
 51. Marine JE, Schuger CD, Bogun F, et al. Mechanism of atrial flutter occurring late after orthotopic heart transplantation with atrioatrial anastomosis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28:412.
 52. Li YG, Grönefeld C, Israel C, et al. Radiofrequency catheter ablation in patients with symptomatic atrial flutter/tachycardia after orthotopic heart transplantation. *Chin Med J (Engl)* 2006; 119:2036.
 53. Nof E, Stevenson WC, Epstein LM, et al. Catheter ablation of atrial arrhythmias after cardiac transplantation: findings at EP study utility of 3-D mapping and outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24:498.
 54. Woodard D, Conti J B, Mills R, et al. Oversensing of Atrial Flutter in the Recipient Atrium of a Heart Transplant Patient with a Permanent Atrial Pacemaker. *Clin Cardiol* 1996; 19: 597-8.



SEE AND PROTECT



Visia AF MRI™ XT

Medtronic
Further, Together

Arritmias en las miocardiopatías por tóxicos

F. Javier García Fernández; Ricardo Salgado Aranda; Javier Martín González; Pablo Ruiz Pérez

Unidad de Arritmias. S. Cardiología. Hospital Universitario de Burgos. Burgos

INTRODUCCIÓN Y ASPECTOS GENERALES

El corazón es vulnerable al efecto de tóxicos, tanto exógenos como generados endógenamente.

El término cardiotoxicidad¹ generalmente se refiere a la toxicidad de una sustancia que afecta negativamente al corazón y juega un papel importante en el desarrollo de insuficiencia cardiaca, asociada a disfunción de ventrículo izquierdo transitoria, y en ocasiones, establecida desarrollando finalmente una miocardiopatía dilatada (MCD).

La miocardiopatía dilatada (MCD) es una enfermedad miocárdica que se caracteriza por dilatación y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo². La MCD se asume como el estadio final de diferentes etiologías con una misma patofisiología terminal. Al diagnóstico habitualmente se llega tras excluir las causas más prevalentes (enfermedad coronaria, valvular, alteraciones congénitas e hipertensión arterial)² existiendo posteriormente subgrupos definidos de una manera poco precisa que incluyen inflamación cardiaca (miocarditis) con o sin agentes infecciosos³, mutaciones genéticas⁴, alteraciones del ritmo cardiaco^{5,6} o exposición a agentes tóxicos⁷.

Sin embargo solo algunas personas expuestas a estos desencadenantes desarrollan MCD y entre el 23-50% de las MCD no se consigue objetivar la causa desencadenante^{7,8} incluso con el uso de las más modernas técnicas diagnósticas.

Han existido múltiples clasificaciones de las miocardiopatías⁹ y recientemente ha tomado más fuerza la hipótesis de las interacciones genético-ambientales de manera que la exposición a un cierto desencadenante ambiental puede generar una MCD en el contexto de una determinada predisposición genética.

De esa manera la World Heart Federation desarrolla la clasificación MOGE(s) (desglosando sus siglas en: morfofuncional, afectación de órgano, genética, etiología y estadio)⁹ habiéndose demos-

trado recientemente que presentar muchos de estos atributos alterados se relaciona con peor pronóstico y viceversa⁸.

Así Hazebroek et al.⁸ en el registro de Miocardiopatías de Maastricht consiguen demostrar que en el grupo de pacientes con una miocardiopatía por exposición a tóxicos, aquellos con algún atributo (genético) añadido, tienen una significativa peor recuperación de la función ventricular con respecto a los que no lo tienen (75% vs 33% p: 0,003), una vez retirada la exposición.

El consumo continuado, tanto de alcohol como de cocaína, se relacionan de una forma clara con el desarrollo de MCD y de insuficiencia cardiaca (IC), pero además hay múltiples drogas utilizadas en el tratamiento de enfermedades extracardiacas que se relacionan con MCD como son los fármacos utilizados en el tratamiento de procesos oncológicos y en el manejo de enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide¹⁰.

La presentación clínica y los hallazgos obtenidos en la exploración física y en las exploraciones complementarias en la miocardiopatía por tóxicos son prácticamente indistinguibles del resto de las miocardiopatías dilatadas idiopáticas (MCDI).

La presencia de arritmias tanto supraventriculares como ventriculares, así como la muerte súbita de causa arrítmica presentan una prevalencia muy similar a la MCDI, si bien existen ciertas peculiaridades en cada una de ellas que a continuación matizaremos.

Así mismo, tanto los tratamientos farmacológicos (de la insuficiencia cardiaca, anticoagulantes o antiarrítmicos) como las indicaciones de implantación de dispositivos como el desfibrilador automático implantable o el resincronizador cardiaco son idénticas a las de la MCDI, una vez se ha discontinuado bastante tiempo la exposición al tóxico y se considera una situación irreversible. (ver capítulo "arritmias en miocardiopatía dilatada idiopática")

ALCOHOL

El consumo de alcohol a dosis bajas parece tener un efecto cardioprotector, sin embargo a dosis altas es indudablemente un tóxico para el miocardio (Figura 1), de hecho se conoce que puede causar una disfunción ventricular sistólica, diastólica o

Correspondencia

F. Javier García Fernández.
Unidad de Arritmias. S. Cardiología.
Hospital Universitario de Burgos.
Avda Islas Baleares 3.
09006. Burgos.
Javyergf@secardiologia.es

Tabla I. Mecanismos de la lesión miocárdica inducida por etanol

Efectos tóxicos directos	<ul style="list-style-type: none"> • Desacoplamiento del sistema de excitación y contracción. • Disminución del secuestro de calcio en el retículo sarcoplásmico. • Inhibición de la bomba sarcolémica de Na^+/K^+ dependiente del ATP. • Reducción del cociente respiratorio mitocondrial. • Utilización anómala de sustratos. • Aumento de la síntesis intersticial/extracelular de proteínas
Efecto tóxico de los metabolitos	<ul style="list-style-type: none"> • Acetaldehído. • Ésteres etílicos.
Carencias nutricionales o de oligoelementos	<ul style="list-style-type: none"> • Tiaminas. • Selenio.
Alteraciones electrolíticas	<ul style="list-style-type: none"> • Hipomagnesemia. • Hipocalcemia. • Hipofosfatemia.
Aditivos tóxicos	<ul style="list-style-type: none"> • Cobalto.(usado como espumante para la cerveza) • Plomo.(usado en el alcohol para destilar)

combinada, hipertensión arterial, angina de pecho, arritmias o incluso muerte súbita¹¹.

Los efectos deletéreos del alcohol sobre la función cardíaca fueron descritos por Bollinger et al en Alemania en la última mitad del siglo XIX utilizándose para ello expresiones como "the heart of a wine drinker in Tubingen" o "A Munich beer Heart"¹²

La miocardiopatía alcohólica (MCA) es un tipo de MCD adquirida que se asocia con un intenso y prolongado consumo de alcohol (definido comúnmente como >80 g /día durante al menos 5 años)¹².

La MCA supone entre el 3 - 47% de las MCD dependiendo de las series y el umbral de consumo de alcohol utilizado en cada una de ellas¹².

Afecta preferentemente a varones entre la tercera y sexta década de la vida con ingestión prolongada de alcohol (10-40 años), sin embargo tomando solo como referencia a la población con un consumo elevado de alcohol, afecta por igual a hombres y a mujeres, apareciendo en mujeres con niveles de consumo de alcohol inferiores al de los hombres. En EEUU se calcula que el 10% de la población adulta presenta problemas de alcoholismo, por ello la toxicidad cardíaca secundaria al alcohol supone un problema de salud importante¹³.

El etanol ocasiona a veces una lesión miocárdica por varios mecanismos (tabla I)¹¹:

1. Efecto tóxico directo sobre el miocardio del etanol y sus metabolitos, el acetaldehído y el acetato. Se conoce el efecto agudo y reversible del etanol pero además el consumo crónico:

- Puede causar stress oxidativo en el miocardio directamente generando radicales libres o indirectamente activando sistemas como el Renina-angiotensina que a su vez origina hipertensión arterial, stress oxidativo y apoptosis.
 - Produce apoptosis (muerte celular programada) de los miocitos produciendo pérdida del inotropismo que origina inicialmente hipertrofia del ventrículo izquierdo para posteriormente provocar dilatación, aumento de la masa ventricular con paredes normales o adelgazadas.
 - Alteración del metabolismo y transporte de los ácidos grasos.
2. Carencias de algunas vitaminas, minerales o electrolitos que perjudican la función miocárdica, lo que previamente se pensaba que era algo fundamental en la patogenia de la MCA pero en la actualidad parece que el efecto tóxico directo desempeña el papel crucial.
 3. Ciertas aditivos que se añaden a veces a las bebidas resultan tóxicos para el miocardio.

Como citamos previamente existen condicionamientos genéticos que favorecen el desarrollo de las miocardiopatías, así se ha descrito que el DD polimorfismo del gen de la enzima convertidora de la angiotensina favorece el desarrollo de MCA¹⁴ (57% vs 7% OR: 16.4).

En cuanto a los hallazgos macro y microscópicos de la MCA no son muy diferentes del resto de las MCD siendo en esta última algo más marcados

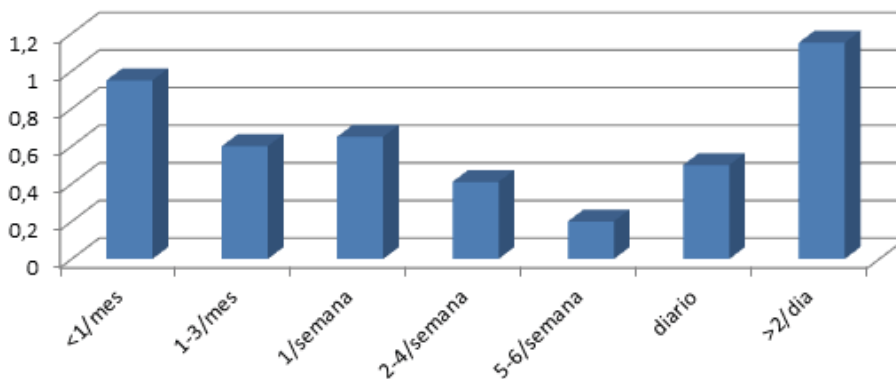


Figura 1. Consumo de etanol y riesgo de muerte súbita entre médicos estadounidenses de sexo masculino. Se observa como los que presentan un consumo moderado presentan menor riesgo de muerte súbita y aquellos que toman más de dos bebidas al día como mínimo presentan mayor riesgo¹¹.

presentando en ambas fibrosis intersticial, hipertrofia de los miocitos y miocitosis¹⁵.

La presentación clínica es similar con respecto al resto de MCDI, pudiendo presentar aparte de los signos físicos de deterioro por el alcoholismo y la malnutrición, hallazgos en la analítica que nos pueden orientar hacia el diagnóstico de MCD como la elevación media del Volumen corpuscular medio (VCM) y Hemoglobina con una leve trombocitopenia, elevación de GGT (Gamma glutamil transpeptidasa) y AST siendo un cociente AST/ALT > 2 muy sugestivo de enfermedad hepática asociada a consumo de alcohol¹⁶.

El tratamiento de la MCA es la abstinencia alcohólica o al menos la moderación, de lo cual depende su pronóstico, además del uso del mismo arsenal terapéutico utilizado en el resto de MCD.

Alcohol y arritmias

La arritmia inducida más frecuentemente por el etanol es la Fibrilación auricular (FA). Desde hace largo tiempo se sabe que la fibrilación auricular, en ausencia de cardiopatía estructural, aparece hasta en un 60% de pacientes tras una borrachera, lo que se ha conocido como el "holiday heart"¹⁷ y también que entre pacientes con un consumo importante de alcohol sin disfunción ventricular izquierda existe una alta prevalencia de FA¹⁸.

En los estudios electrofisiológicos de personas sin cardiopatía se ha observado que el etanol aumenta la vulnerabilidad frente a la inducción de flutter y fibrilación auricular¹¹. Recientemente se ha señalado en pacientes con FA paroxística sometidos a aislamiento de venas pulmonares que la presencia de un consumo importante de alcohol se asocia con un remodelado anatómico, definido

como zonas de bajo voltaje en aurícula izquierda, siendo la presencia de las mismas dosis dependiente, por lo que parece que un mayor consumo de alcohol se asocia con una mayor presencia de fibrosis auricular de manera independiente de la duración de la FA y del tamaño auricular¹⁹.

Estas zonas de bajo voltaje, (HR, 2.188; 95% CI, 1.582–3.026; P<0.001) junto con el consumo de alcohol (HR: 1.579; 95% CI, 1.085–2.298; P=0.017) aparecen como predictores independientes de recurrencia de FA tras la ablación de venas pulmonares, si bien la primera actúa como una variable mediadora de la segunda.

La tasa de recurrencia a 21+6 meses se asocia, al igual que la presencia de remodelado, con el nivel de consumo (leve 19%, moderado 31%, severo 65% p<0.001).

Sin embargo, en los últimos estudios que recogen la farmacoterapia y los dispositivos implantables utilizados en la actualidad comparando grupos con disfunción ventricular izquierda establecida (MCA vs. MCDI) no se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de fibrilación auricular entre ambos grupos (34% vs. 24% p: 0.08)²⁰.

El consumo elevado de alcohol se asocia con una mayor incidencia de muerte súbita, en pacientes sin cardiopatía estructural establecida, independientemente de que exista mayor riesgo de enfermedad coronaria (habitualmente coexiste con tabaquismo, apnea obstructiva del sueño...) y este riesgo aumenta con la edad y la cantidad ingerida de alcohol, así, la toma de > 80 g/día triplica el riesgo de muerte (Figura 1)¹¹. Entre los mecanismos asociados pueden aparecer la prolongación del QTc descrito en alcohólicos, la hipomagnesemia

Tabla II. Resumen de antineoplásicos que producen disfunción ventricular izquierda, frecuencia de presentación y factores de riesgo

Fármacos	Frec.	Factores de riesgo para disfunción ventricular y comentarios
Antraciclinas		
Doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina e idarrubicina	+++	- Dosis elevadas (doxorr.>450 mg/m ²) - Administración en bolo. - RT mediastínica previa. - Cardiopatía previa (FE<50%). - Edad avanzada y niños (sobre todo niñas). - Uso concomitante de otros antineoplásicos (trastuzumab). - Reducción riesgo con encapsulación en lisosomas o dexrazoxano
Fármacos alquilantes		
• Ciclofosfamida, ifosfamida	+	- Tratamiento previo con antraciclinas, RT o imatinib. Solo suele aparecer de forma aguda en pautas de acondicionamiento antes de TMO.
• Mitomicina	+	- Dosis altas y tratamientos previos con antraciclinas o RT.
Taxanos		
Paclitaxel, docetaxel	++	- Infrecuente aislado, asociado a antraciclina (doxorrubicina) por retrasar su metabolismo. No se observa con docetaxel. El trastuzumab aumenta riesgo de insuficiencia cardíaca.
Terapéuticas dirigidas		
• Trastuzumab	++	- Infrecuente aislado, asociado a antraciclinas, paclitaxel, ciclofosfamida.
• Imatinib, dasatinib	++	- No clara frecuencia<5% y puede ser grave. También puede causar retención líquido edema periférico, derrame pleural y pericárdico no secundario a disfunción VI.
• Sunitinib	+++	- Disfunción VI.
• Bevacizumab	++	- IC en el contexto de intensa hipertensión arterial. Antraciclinas aumentan el riesgo.
• ATRA	++	- Síndrome del ácido retinoico.(derrame pericárdico, isquemia)

Frecuencias +:<1%;++:1-5%;+++6-10%

Abreviaturas: VI: Ventrículo izquierdo; IC: Insuficiencia Cardíaca; FE: Fracción de eyección; RT: Radioterapia; TMO: Trasplante de médula ósea; ATRA: ácido all transretinoico

de hipopotasemia que se asocian con aumento de diuresis por el consumo elevado de alcohol y la existencia de fibrosis miocárdica intersticial, hipertrofia ventricular y disfunción vegetativa.

De cualquier modo, en pacientes con disfunción ventricular izquierda, existe un mejor pronóstico global en la MCA que en la MCDI dado que el grupo que presenta abstinencia o un consumo moderado de alcohol (<80 g/día) presenta una mayor recuperación de la función ventricular y un mejor pronóstico.

No se han observado grandes diferencias, en cuanto a la mejoría de la fracción de eyección y del pronóstico, entre los totalmente abstemios y los que mantienen un consumo leve-moderado de alcohol (de media <20-30 g/día).

Los predictores de muerte o de trasplante cardíaco en el grupo de MCA son la fibrilación auricular (OR: 9.7; 95% CI: 2.56 - 36.79; p = 0.001); la anchu-

ra de QRS >120ms (OR: 7.2; 95% CI: 2.02- 26; p = 0.002), y no tomar betabloqueantes (OR: 4.4; 95% CI: 1.35 to 14.49; p =0.014)²⁰, en su mayor parte por intolerancia a los mismos.

En cuanto a las arritmias ventriculares se observa una mayor frecuencia en el grupo con MCA con respecto a MCDI (19% vs 11% p: 0.048), y el único predictor de las mismas en el análisis multivariable es la presencia de BCRIHH (OR 11.2; CI 95%: 2.6-50; p =0.001). Esto tan solo se da en el grupo con disfunción ventricular importante y una vez se obtenida una mejoría en la función ventricular FE>40% ningún paciente en el grupo de MCA presentó eventos arrítmico²¹.

ANTINEOPLÁSICOS

Los recientes avances en el tratamiento del cáncer han conseguido curar muchos de ellos o bien transformarlos en enfermedades crónicas con lar-

gas supervivencias, por lo que es de vital importancia el conocimiento de los efectos secundarios de las terapias antineoplásicas. Los pacientes supervivientes tras la terapia anticancerosa tienen una prevalencia mayor que el resto de la población de hipertensión arterial, enfermedad valvular cardiaca, miocardiopatía e insuficiencia cardiaca²².

Los efectos cardiotóxicos de los principales fármacos antineoplásicos son: (Tabla II)²³

ANTRACICLINAS: (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarrubicina).

Tienen eficacia demostrada en muchos regímenes terapéuticos y se utilizan en los linfomas y en tumores sólidos como el cáncer de mama y el cáncer de pulmón microcítico. Son los fármacos más cardiotóxicos utilizados en la actualidad. Pueden provocar dos tipos de cardiotoxicidad:

- Aguda/ Subaguda: Puede iniciarse desde el comienzo de la administración del fármaco o semanas después desde la administración del fármaco. Se puede manifestar con la presencia de arritmias supra (sobre todo fibrilación auricular) o ventriculares, bloqueo auriculoventricular de alto grado, disfunción ventricular, elevación de pro-BNP (como manifestación de aumento de presiones y de insuficiencia cardiaca) o una miopericarditis (que sobre todo se asocia a la mitoxantrona). Dependiendo de la edad, uso concomitante de otros fármacos y dosis se establecen incidencias entre el 3-21%²⁴ de toxicidades agudas y no se sabe a ciencia cierta si predice desarrollo de cardiotoxicidad de manera crónica. Se hipotetiza el uso de fármacos bloqueadores de la angiotensina II para intentar disminuir la progresión a miocardiopatía crónica²⁵.
- Crónica: Es el efecto secundario más importante y que limita la dosis de antraciclina. Suele aparecer entre 1-11 años desde el final del tratamiento e incluso en niños se habla de deterioro de la función ventricular hasta 30 años después de la finalización del tratamiento. Su incidencia es muy variable dependiendo de la edad, sexo, concomitancia de otros ttos... (Tabla II) pero hay estudios que en niños se han descrito una incidencia de insuficiencia cardiaca del 4% y de alteraciones ecocardiográficas hasta en el 57%²⁶.

Inicialmente se suelen observar elevación de Troponina I y del pro-BNP junto con alteraciones ecocardiográficas en función diastólica y sistólica para posteriormente presentar clínica de insuficiencia cardiaca. El pronóstico varía dependiendo del debut de los síntomas, si es insuficiencia cardiaca (peor) o si previamente existe un diagnóstico de deterioro de la función ventricular, lo que hace

necesario su valoración mediante técnicas de imagen, que permitan interrumpir el tratamiento en el momento adecuado.

Con los antiguos tratamientos utilizados en caso de insuficiencia cardiaca (digoxina y diuréticos) la cardiotoxicidad presentaba una mortalidad en torno al 60% pero actualmente esa cifra se ha reducido de manera importante²⁷ al añadir los IECA, betabloqueantes y antialdosterónicos al arsenal terapéutico.

La toxicidad acumulada de los antraciclínicos implica una pérdida de cardiomiocitos irreversible, si bien tratable. Los factores de riesgo implicados aparecen en tabla II.

El mecanismo por el cual se dañan los cardiomiocitos no está aclarado, y se ha considerado durante mucho tiempo que se debía a la producción de radicales libres de oxígeno que provocaban un aumento del estrés oxidativo con peroxidación de las membranas que producía vacuolización y daño irreversible de los miocitos con la consiguiente producción de fibrosis, pero actualmente se cree que se debe a un efecto sobre la enzima topoisomerasa II. La doxorubicina se une de manera no selectiva a sus dos subunidades: alpha (es un marcador de crecimiento tumoral no apareciendo en células quiescentes y es clave en su mecanismo antitumoral) y beta (que es lo que origina el daño sobre los cardiomiocitos)²⁸.

Existen también condicionamientos genéticos que aumentan el riesgo de cardiotoxicidad en antraciclínicos como los polimorfismos en el gen de la Hialonuro sintetasa 329 o el genotipo homocigótico GG de la carbonil reductasa 3 (CBR3)³⁰.

TAXANOS (Paclitaxel y docetaxel).

Su mecanismo antitumoral es alterar las redes microtubulares y son efectivos en el cáncer de mama, utilizándose también en el ovárico. La mayor parte de sus efectos cardiacos consisten en bradicardia asintomática (29%) y más graves como bloqueo cardiaco, isquemia cardiaca y taquicardia ventricular en aproximadamente un 5%³¹

El paclitaxel asociado con doxorubicina puede producir deterioro de la función ventricular²³ incluso con dosis bajas de doxorubicina.

TRASTUZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humanizado cuyo objetivo es el receptor ErbB2 y se administra en los cánceres de mama positivos para el Her-2 (factor de crecimiento epidérmico humano), que suponen el 15-30% de los mismos y tienen peor pronóstico³².

El mecanismo de daño miocárdico parece ser que es consecuencia de que el receptor ErbB2 tiene una función de "mantenimiento" de los cardiomiocitos por lo que puede aumentar la toxicidad de doxorubicina al impedir la reparación celular. Existe cierto debate acerca de la reversibilidad de la disfunción ventricular debida a Trastuzumab.

Con otros antineoplásicos se ha descrito síndromes coronarios agudos, sobre todo relacionados con vasoespasmo coronario y arritmias como con el 5-Fluorouracilo o la capecitabina que pueden terminar deteriorando la función ventricular en caso de infartos transmurales.

El cisplatino también se ha relacionado con alteraciones arrítmicas (supraventriculares, ventriculares, alteraciones ST, bloqueo de rama) habitualmente relacionadas con las alteraciones electrolíticas que genera su nefrotoxicidad.

Se han descrito alteraciones arrítmicas también con el trióxido de arsénico que provoca en más del 10% de los pacientes prolongación de QT que puede provocar en ocasiones "torsades de pointes".

Las arritmias y tratamientos de las mismas en la MCD postquimioterapia con similares a la MCDI una vez se retirado el tóxico y considerado el daño miocárdico definitivo.

RADIOTERAPIA

La radioterapia (RT) se asocia con pericarditis, alteraciones valvulares y arteriosclerosis coronaria³³. En pacientes con antecedentes de radioterapia mediastínica pueden producirse disfunción diastólica. Los tratamientos con regímenes terapéuticos actuales no suelen provocar disfunción sistólica.

Sin embargo los antecedentes de RT mediastínica se asocian con un aumento de la toxicidad de antineoplásicos.

COCAÍNA

La cocaína es actualmente la droga más consumida por los pacientes que son valorados en los servicios de urgencias hospitalarias y es la causa más frecuente de muerte relacionada con las drogas³⁴.

Como ha aumentado la prevalencia del abuso de cocaína, las complicaciones cardiovasculares isquemia miocárdica (angina o infarto de miocardio), arritmias, muerte súbita, edema pulmonar, miocarditis, endocarditis o disección aórtica relacionadas con ella han experimentado un importante incremento.

El efecto sistémico de la cocaína consiste en el bloqueo de la recaptación presináptica de norepinefrina y dopamina, acumulándose el exceso de estos neurotransmisores en los receptores postsinápticos, pudiendo además aumentar la liberación de catecolaminas por lo que funciona como un preparado simpaticomimético muy potente¹¹.

En las personas que toman cocaína y etanol en un espacio corto de tiempo la transesterificación hepática origina un metabolito: el cocaetileno (suele detectarse en autopsias de pacientes que supuestamente fallecieron por una intoxicación de alcohol/etanol). El efecto de este es la producción de un bloqueo de la recaptación de dopamina en el espacio sináptico y lo que aumenta aún más los efectos de la cocaína y supone un efecto adictivo sinérgico del etanol sobre los efectos cardiovasculares provocados por la cocaína. Alguno de los principales efectos cardiovasculares de la cocaína:

La isquemia o infarto de miocardio relacionado con cocaína

Se debe a:

1. Aumento de la demanda miocárdica de oxígeno ante un aporte limitado o fijo del mismo, por los efectos simpaticomiméticos que aumentan la frecuencia cardíaca, la tensión parietal y la contractilidad del ventrículo izquierdo.
2. Vasoconstricción intensa de las arterias coronarias, por estimulación de los receptores adrenérgicos alfa de las arterias coronarias, motivo que desaconseja el uso de betabloqueantes en el contexto de intoxicación por cocaína.
3. Mayor agregación plaquetaria y formación de trombos. En caso de placas arteroescleróticas presentes puede originar un síndrome coronario agudo. Además se ha descrito arteroesclerosis prematura en consumidores habituales de cocaína.

Los efectos de la cocaína suelen aparecer en torno a la hora de la toma y en general no suele cursar con grandes complicaciones (arritmias ventriculares 4-17%, insuficiencia cardíaca 5-7% y la muerte 2%), debido a la edad joven y ausencia de enfermedad coronaria previa en la mayor parte de pacientes¹¹.

Disfunción miocárdica inducida por la cocaína

El abuso prolongado de cocaína se asocia a hipertrofia y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Se ha descrito disfunción ventricular aguda y habitualmente transitoria tras las intoxicaciones por cocaína, pero también se ha visto en adictos crónicos

asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular, signos de disfunción del ventrículo izquierdo en un 7% tras dos semanas de abstinencia³⁵.

La patogenia de la disfunción ventricular en usuarios de cocaína no es del todo conocida pero se considera derivada de la producción de una isquemia miocárdica o infarto como hemos visto previamente, por el efecto tóxico directo en el corazón que lleva a la destrucción miofibrilar, intersticial, dilatación miocárdica e insuficiencia cardiaca³⁵ y por el estado hiperadrenérgico que puede producir lesiones similares a las observadas en pacientes con feocromocitoma en los que se produce una miocardiopatía con lesiones microscópicas características con necrosis subendocárdica con bandas de contracción³⁶.

También la administración concomitante de adyuvantes o agentes infecciosos puede ocasionar una miocarditis que se ha descrito entre consumidores de cocaína vía parenteral por invasión directa del miocárdico o por una reacción autoinmune.

La abstinencia de cocaína puede llevar a una recuperación completa³⁷ de la función ventricular excepto en los casos con infartos transmurales que dejen escaras no recuperables.

Arritmias

Son múltiples las arritmias cardiacas que pueden ocurrir con el consumo de cocaína, pero apenas se conoce la capacidad arritmogénica precisa de la droga. La generación de dichas las arritmias pueden originarse por diferentes mecanismos:

1. Por las propiedades simpaticomiméticas que parecen aumentar la irritabilidad ventricular y disminuir el umbral de la fibrilación
2. Por inhibir la generación y la conducción del potencial de acción (prolonga los intervalos QRS y QT) como consecuencia de sus efectos bloqueantes de los canales de sodio actuando como un antiarrítmico de clase I por lo que se han observado "torsades de pointes" tras la toma de cocaína³⁸
3. Por aumento de la concentración intracelular de calcio lo que origina postdespolarizaciones y arritmias ventriculares inducidas
4. Por reducción de la actividad vagal lo que potencia sus efectos simpaticomiméticos.

La cocaína puede producir taquicardia sinusal, fibrilación y otras arritmias auriculares, bloqueo de rama y bloqueo AV completo, así como arritmias ventriculares (taquicardia ventricular, torsades de pointes, fibrilación ventricular y muerte súbita), prolongación del QTc y patrón electrocardiográfico sugestivo de S. Brugada^{34,38,39}.

En general, las arritmias potencialmente mortales y la muerte súbita de consumidores de cocaína suele ocurrir en casos de isquemia o infarto de miocardio o de lesión miocelular no isquémica. No obstante, el consumo prolongado de cocaína se asocia a un aumento de la masa y del grosor de la pared del ventrículo izquierdo, lo que probablemente juegue un papel importante como posible sustrato para el desarrollo de arritmias ventriculares¹¹.

En general, el tratamiento consiste en la retirada de la cocaína y en los casos de no recuperación de la función ventricular izquierda, tratamiento similar a la MCDI.

Merece la pena mencionar la contraindicación del uso de betabloqueantes en la fase aguda tras la ingestión de cocaína como hemos mencionado previamente para evitar el vasoespasmio coronario.

FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES (INHIBIDORES DE LAS PROTEASAS)

Los pacientes tratados con inhibidores de las proteasas pueden presentar una hipertrigliceridemia intensa y elevaciones marcadas de la lipoproteína (a). Estos pacientes tienen más riesgo de aterosclerosis y de infarto de miocardio incluso independientemente de los valores de triglicéridos.

Se ha descrito además una miocardiopatía dilatada asociada con la terapia antirretroviral en pacientes VIH⁴⁰ independientemente de la desarrollada en algunos casos por la propia enfermedad.

La zidovudina produce una miocardiopatía en ratones con lesiones en las mitocondrias y alteraciones ultraestructurales en las mismas parecidas a las descritas en las muestras miocárdicas de biopsias tomadas a pacientes con infección por VIH tratados con este preparado. La retirada de la zidovudina revirtió la disfunción cardiaca en un paciente⁴¹.

FÁRMACOS ANTIPALÚDICOS. (CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA)

Estos fármacos, además de para el tratamiento de la malaria, se usan en el tratamiento de la artritis reumatoide y del lupus eritematoso sistémico. Se han descrito toxicidades con ellos que incluyen miopatías, neuropatías y cardiomiopatías.

La artritis reumatoide por si sola presenta un aumento de insuficiencia cardiaca independientemente del tratamiento utilizado y la afectación cardiaca por los fármacos antimalaria habitualmente

aparece como alteraciones de conducción y datos de miocardiopatía restrictiva pero también se han descrito casos de disfunción ventricular severa con diferentes evoluciones que en algún caso precisaron trasplante cardíaco⁴².

EXPOSICIONES AMBIENTALES

Cobalto

Como citamos en la MCA, el cloruro de cobalto se utilizó como estabilizante de la espuma de la cerveza lo que se relacionó con una forma aguda y fulminante de miocardiopatía dilatada que desapareció tras su eliminación de la cerveza. Posteriormente, en pacientes a los que se les había realizado revisiones de prótesis (por artroplastia, rotura protésica, infecciones...) que entre sus componentes presentaban cobalto desarrollaban una intoxicación por el mismo.

La intoxicación por cobalto habitualmente ocasiona neuropatía, hipotiroidismo grave, MCD debido a pérdida miofibrilar más que a fibrosis, derrame pericárdico, arritmias cardíacas y daño hepático agudo. En muchos casos se observa la resolución de la disfunción ventricular una vez se identifica la causa y se sustituye la prótesis que originó el cuadro⁴³.

Recientemente también se ha observado en varios informes de MCDI con exposición ocupacional al cobalto concentraciones elevadas de cobalto en la biopsia endomiocárdica de estos pacientes^{11,43}.

Antimonio

En otras épocas utilizado para tratar a los pacientes con esquistosomiasis. Además, se encuentra en muchos procesos industriales y objetos de uso cotidiano (fibra de vidrio, automóviles, soldadura...) ⁴³. Su uso farmacológico se asocia con alteraciones del ECG como la prolongación del intervalo QT y aplanamiento o inversión de la onda T. En raras ocasiones se ha descrito dolor torácico, bradicardia, hipotensión, arritmias ventriculares y muerte súbita.

Existen múltiples estudios "in vitro" que objetivan el efecto cardiotoxico del antimonio, sin embargo no se ha conseguido en estudios clínicos identificar en miocardiopatías dilatadas dicha etiología⁴³.

Existen otros metales como el plomo o el aluminio que se han asociado con un incremento en la prevalencia de miocardiopatía dilatada pero se precisan evidencias científicas para ser concluyente en estos casos.

BIBLIOGRAFÍA

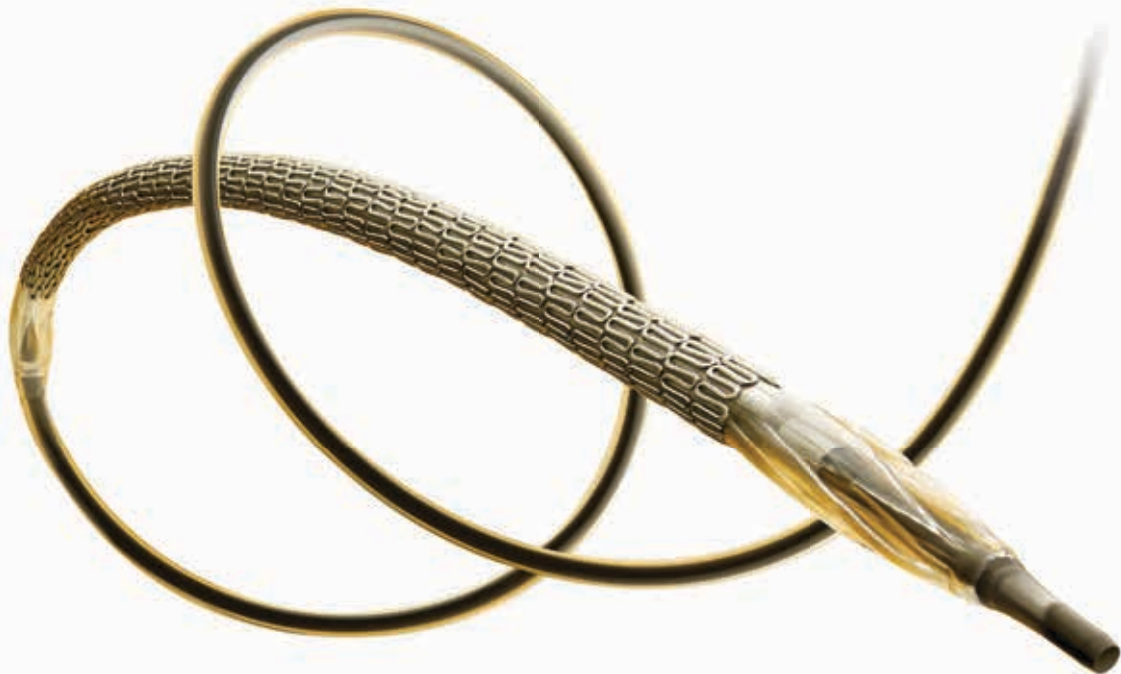
1. Brana I, Taberner J. Cardiotoxicity. *Ann Oncol* 2010;21(suppl 7):vii:173-9.
2. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636-48,2648a-d.
3. Dennert R, Crijs HJ, Heyman S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J* 2008;29:2073-82.
4. Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: clinical issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1641-9.
5. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm* 2010;7:865-9.
6. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:709-15.
7. Kasper EK, Agema WR, Hutchins GM. The causes of dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic review of 673 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:586-90.
8. Hazebroez MR, Moors S, Dennert R et al. Prognostic relevance of Gene-Environment interactions in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(12):1313-23.
9. Arbustini E, Narula N, William D et al. The MOGE(s) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(22):2046-72.
10. Lee CS. Mechanisms of cardiotoxicity and the Development of heart failure. *Crit Care Nurs Clin N Am* 2015;27:469-81.
11. Lange RA, Hills D. Toxinas y corazón. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editors. *Braunwald Tratado de Cardiología*. 8 ed. Elsevier Saunders.; 2008. p. 1805-14.
12. Guzzo-Merello G, Cobo-Marcos M, Gallego-Delgado M, García-Pavia P. Alcoholic Cardiomyopathy. *World J Cardiol* 2014;6(8):771-81.
13. Waldestrom A. Alcohol and congestive heart failure. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22(7 Suppl):315S-7S.
14. Fernandez-Sola J, Nicolás JM, Oriolla J et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2002;137(5 (Part 1)):321.
15. Teragaki M, Takeuchi K, Takeda T. Clinical and histological features of alcohol drinkers with congestive heart failure. *Am Heart J* 1993;125:808-17.
16. Wang RY, Alterman AI, Searles JS, McLellan A. Alcohol abuse in patients with dilated cardiomyopathy: Laboratory vs clinical detection. *Archives of Internal Medicine* 1990 May 1;150(5):1079-82.
17. Ettinger PO, Wu CF, De la Cruz C Jr, Weiss AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and "The holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978;95(5):555.
18. Frost L, Versteergaard P. Alcohol and risk of atrial fibrillation and Flutter. A cohort study. *Arch Intern Med* 2004;164:1993-8.
19. Qiao Y, Shi R, Hou B et al. Impact of Alcohol Consumption on Substrate Remodeling and Ablation Outcome of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association* 2015 November 9;4(11).
20. Guzzo-Merello G, Segovia J, Dominguez F et al. Natural History and prognostic factors in alcoholic cardiomyopathy. *J Am Coll Car-*

- diol HF 2015;3:78-86.
21. Guzzo-Merello G, Dominguez F, González-López E et al. Malignant ventricular arrhythmias in alcoholic cardiomyopathy. *Int J of Cardiol* 2015;199:99-105.
 22. van Laar M, Feltbower RG, Gale CP, Bowen DT, Oliver SE, Glaser A. Cardiovascular sequelae in long-term of young people's cancer: a linked cohort study. *Br J Cancer* 2014;110(5):1338-41.
 23. Force T. El paciente con cáncer y enfermedad cardiovascular. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editors. *Braunwald Tratado de Cardiología*. 8 ed. Elsevier Saunders.; 2016. p. 2105-16.
 24. Luminari S, Montanini A, Caballero D et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin (Myocet™) combination (R-COMP) chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from the phase II EUR018 trial. *Annals of Oncology* 2010 July 1;21(7):1492-9.
 25. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer* 2005 December 1;104(11):2492-8.
 26. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late Cardiac Effects of Doxorubicin Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. *N Engl J Med* 1991 March 21;324(12):808-15.
 27. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Annals of Oncology* 2002 May 1;13(5):699-709.
 28. Liu YI, Kerrigan JE, Lin CP et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res* 2007;67(18):8839-46.
 29. Wang X, Liu W, Sun CL et al. Hyaluronan Synthase 3 Variant and Anthracycline-Related Cardiomyopathy: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014 March 1;32(7):647-53.
 30. Blanco JG, Sun CL, Landier W et al. Anthracycline-Related Cardiomyopathy After Childhood Cancer: Role of Polymorphisms in Carbonyl Reductase Genes. *J Clin Oncol* 2012 May 1;30(13):1415-21.
 31. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol* 1991;9(9):1704.
 32. Burstein HJ. The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers. *N Engl J Med* 2005 October 20;353(16):1652-4.
 33. Lee PJ, Mallik R. Cardiovascular Effects of Radiation Therapy: Practical Approach to Radiation Therapy-Induced Heart Disease. *Cardiology in Review* 2005;13(2).
 34. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001;345(5):351-8.
 35. Bertolet BD, Freund G, Perchalski DL, Pepine CJ, Martin CA, Williams CM. Unrecognized left ventricular dysfunction in an apparently healthy cocaine abuse population. *Clin Cardiol* 1990 May 1;13(5):323-8.
 36. Fineschi V, Silver MD, Karch SB et al. Myocardial disarray: an architectural disorganization linked with adrenergic stress? *International Journal of Cardiology* 2005 ; 99(2):277-82.
 37. Om A, Ellahham S, Ornato JP. Reversibility of cocaine-induced cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992;124(6):1639.
 38. Magnano AR, Talathi NB, Hallur R et al. Effect of acute cocaine administration on the QTc interval of habitual users. *Am J Cardiol* 2006;97(8):1244-6.
 39. Antzelevitch C. Brugada Syndrome. *Pacing and Clin Electrophysiol* 2006;29(10):1130-59.
 40. Sudano I, Spieker LE, Noll G, Corti R, Weber R, Lüscher TF. Cardiovascular disease in HIV infection. *American Heart Journal* 2006; 151(6):1147-55.
 41. Lewis L. Mitochondrial DNA replication, nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, and AIDS cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45(4):305-18.
 42. Joyce E, Fabre A, Mahon N. Hydroxychloroquine cardiotoxicity presenting as a rapidly evolving biventricular cardiomyopathy: key diagnostic features and literature review. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013 March 15;2(1):77-83.
 43. Perez AL, Tang WHW. Contribution of Environmental Toxins in the Pathogenesis of Idiopathic Cardiomyopathies. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2015;17(5):1-10.

DELIVERING MORE **INNOVATION**

INTRODUCING RESOLUTE ONYX™ DES —THE ADVANCED WORKHORSE

Featuring Core Wire Technology, Resolute Onyx™ DES is the most deliverable DES.* It's the latest addition to our Interventional Portfolio, bringing unmatched innovation today and tomorrow.†



*Based on bench test data vs. Promus Premier™ DES, Synergy™ II DES, Xience Xpedition™ DES and Resolute Integrity™ DES.

†Resolute Onyx (2.0–4.0 mm) DES is CE Mark-approved. For other products shown, CE Mark is planned by May 2016 based on current product development and filing estimates.

Resolute Onyx™ DES

Medtronic
Further, Together

Guías Europeas de 2015 sobre el tratamiento de las arritmias ventriculares y la prevención de muerte súbita. ¿Qué hay de nuevo en relación con las miocardiopatías?

Roberto Matía, Antonio Hernández-Madrid, Eduardo Franco, Daniel Rodríguez, José Luis Zamorano y Javier Moreno

Unidad de Arritmias. Servicio de cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

INTRODUCCIÓN

Recientemente se han publicado las nuevas guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el tratamiento de las arritmias ventriculares (AVs) y la prevención de la muerte súbita¹. Las guías previas fueron publicadas en 2006 por la ESC en colaboración con el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón². Aunque desde entonces los aspectos más relevantes en el tratamiento de las AVs y la prevención de la muerte súbita en los pacientes con miocardiopatías han sido tratados en múltiples guías y documentos de consenso (tabla I), los datos procedentes de estudios aleatorizados son escasos. Por ello una proporción importante de las nuevas recomendaciones recogidas en esta actualización se basan en la opinión de expertos (tabla II). De las treinta y una recomendaciones que se realizan en el apartado específico de miocardiopatías, cuatro son de clase A (13%), trece de clase B (42%) y catorce de clase C (45%)¹. En esta revisión se recogen las nuevas aportaciones que realizan estas guías en lo que se refiere al tratamiento de los pacientes con miocardiopatías.

VALORACIÓN CLÍNICA Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE MUERTE SÚBITA

En los pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática (MCD) las guías dicen por vez primera que el estudio electrofisiológico podría considerarse en la estratificación pronóstica (indicación IIb, nivel de evidencia B) en base a los resultados de un metaanálisis publicado en 2014 que analiza los factores de riesgo de muerte súbita y encuentra un Odds Ratio de 2,49 (1,40–4,40), P= 0,004, con un valor predictivo positivo del 29% y negativo del 87%³.

En cuanto a la estratificación del riesgo de muerte súbita de los pacientes con MCH recogen las mismas recomendaciones que las guías europeas

para el manejo de esta enfermedad publicadas en 2014⁴, basadas en una calculadora del riesgo de muerte súbita a 5 años que tiene en cuenta criterios clínicos y ecocardiográficos. En función del riesgo de muerte súbita se asigna una indicación de DAI IIa-B si $\geq 6\%$, IIb-B entre 4 y 6% y IIb-B si $< 4\%$ y hay factores clínicos de probada importancia pronóstica¹. Sí es nuevo el reconocimiento de la ausencia del valor del estudio electrofisiológico en la estratificación pronóstica de los pacientes con MCH. La recomendación desciende de la clase IIb, nivel de evidencia C en las guías de 2006² a III, nivel de evidencia C en las actuales¹.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Las nuevas guías recogen pocas novedades en relación con el tratamiento farmacológico. El sotalol desaparece de las opciones farmacológicas recogidas para el tratamiento farmacológico de las AVs en los pacientes con displasia arritmogénica de ventrículo derecho (DAVD). En las guías de 2006 se recogía la indicación de sotalol para el tratamiento de las AVs cuando no era posible el implante de un DAI (indicación IIa-C)². Mencionan los datos de un estudio observacional de pacientes portadores de DAI en el que se observó una disminución del riesgo de AVs con amiodarona y no así con β -bloqueantes ni con sotalol⁵.

ABLACIÓN CON CATÉTER

Miocardiopatía dilatada

Por primera vez se realiza una recomendación para el tratamiento con catéter de la tormenta arritmica en los pacientes con disfunción ventricular (indicación de clase I-B). Esta recomendación se basa en los resultados de un registro prospectivo realizado en 95 pacientes de un único centro. La mayoría de los pacientes presentaban miocardiopatía isquémica (76%), 16% DAVD y 10% MCD⁶. Más específicamente en la sección dedicada a la MCD, las guías recogen por primera vez que se

Tabla I. Principales guías que recogen apartados específicos sobre el tratamiento de las AVs y la prevención de muerte súbita en las miocardiopatías.

Año	Nombre de la Guía	Contenido principal en relación con el tratamiento de las AVs y la prevención de MS	Apartado específico
2006	ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death ²	Diagnóstico y tratamiento de AVs. Indicaciones de DAI y TRC. Diagnóstico y tratamiento de arritmias hereditarias	Tratamiento y prevención de AVs asociadas con miocardiopatías: MCD, MCH, DARVD y enfermedades neuromusculares
2008	ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities ¹⁹	Indicaciones de DAI y TRC	Prevención primaria y secundaria de MS en MCD, MCH, DAVD, no compactada
2013	ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 Appropriate Use Criteria for Implantable Cardioverter-Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy ²⁰	Indicaciones de DAI y TRC	Indicaciones de DAI en prevención primaria en MCD y miocardiopatías genéticas: MCH, DARVD
2014	ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy ⁴	Estratificación de riesgo, implante DAI y tratamiento de AVs en MCH	Prevención de muerte súbita y tratamiento de bradicardia sintomática/bloqueo AV y AVs en MCH
2014	HRS/ACC/AHA Expert Consensus Statement on the Use of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Patients Who Are Not Included or Not Well Represented in Clinical Trials ²¹	Indicaciones de DAI y TRC	MCD < 9 meses evolución
2015	Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia ¹⁸	Estratificación de riesgo, implante DAI y tratamiento de AVs en DAVD	Estratificación de riesgo, ablación con catéter e indicaciones de DAI en DAVD
2015	ESC Guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death ¹	Diagnóstico y tratamiento de AVs. Indicaciones de DAI y TRC. Diagnóstico y tratamiento de arritmias hereditarias	Tratamiento y prevención de AVs en miocardiopatías: MCD, MCH, DARVD, amiloidosis, miocardiopatías restrictivas y otras: Chagas y no compactada

DAI: desfibrilador automático implantable, DAVD: displasia arritmogénica de ventrículo derecho, MCD: miocardiopatía dilatada no isquémica, MCH: miocardiopatía hipertrófica, MS: muerte súbita, TRC: terapia de resincronización cardíaca, TV: taquicardia ventricular

podría considerar la indicación de tratamiento mediante ablación con catéter de las AVs no debidas a reentrada rama-rama (indicación de clase IIb-C). Los autores basan esta recomendación en el trabajo de Proietti R y cols. que realizan un procedimiento de ablación de taquicardia ventricular que incluyó ablación de sustrato en 142 pacientes (87 con miocardiopatía dilatada isquémica y 55 con MCD). La taquicardia clínica continuó siendo inducible en el 40% de los casos con MCD vs el 21% de los pacientes isquémicos (P=0,04). En un seguimiento a medio plazo (media de 641±301 días) observaron

recurrencia de AVs en el 51% de los pacientes con MCD y en el 26% de los pacientes isquémicos⁷. En el texto se menciona la complejidad de los sustratos en este tipo de arritmias y que los resultados de la ablación son modestos, aunque se realicen abordajes combinados endo y epicárdicos⁸.

Otra novedad en este apartado de ablación es que realizan una recomendación de ablación con catéter de extrasístoles ventriculares para el tratamiento de la taquimiocardiopatía⁹. Recogen que debería considerarse en los pacientes con disfunción ventricular izquierda asociada a extrasis-

Tablas II. Nuevas indicaciones recogidas en la actualización de 2015 sobre prevención de muerte súbita y el tratamiento de las arritmias ventriculares en los pacientes con miocardiopatías.

Apartado	Indicación	Clasificación
Ablación con catéter	• Tormenta arrítmica en los pacientes con disfunción ventricular	Indicación I-B
	• Extrasistolia ventricular asociada a disfunción ventricular izquierda	Indicación IIa-B
	• AVs no debidas a reentrada rama-rama	Indicación IIb-C
Indicaciones de DAI	• Miocardiopatía dilatada asociada a mutaciones en el gen de la Laminina y factores de riesgo	Indicación IIa-B
	• Miocardiopatía chagásica con FEVI <40% y expectativa de vida mayor de un año en buena clase funcional	Indicación IIa-C
	• Desfibrilador portable en pacientes adultos con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en riesgo de muerte súbita arrítmica durante un periodo limitado de tiempo pero que no son candidatos a DAI	Indicación IIb-C
Estratificación de riesgo	• Estudio electrofisiológico en la estratificación pronóstica de los pacientes con MCD	Indicación IIb-B

tolia ventricular (indicación IIa-B). Como factores que sugieren taquimiocardiopatía citan una carga arrítmica >24% y un intervalo de acoplamiento de los extrasístoles < 300 ms, sin que este último criterio quede bien sustentado por la bibliografía que aportan¹⁰.

Displasia arritmogénica de ventrículo derecho

El tratamiento mediante ablación con catéter de la TV refractaria al tratamiento médico en los pacientes con DAVD es, al igual que en las guías de 2006², una indicación IIa, pero el nivel de evidencia sube de C a B en base a los estudios de ablación que muestran una mejora de los resultados en el seguimiento con el acceso combinado endo y epicárdico¹¹⁻¹³.

INDICACIONES DE DISPOSITIVOS CARDIACOS IMPLANTABLES

Terapia de resincronización cardiaca

En cuanto a la TRC, por primera vez en unas guías de práctica clínica se recoge su indicación específicamente en la prevención primaria de la muerte súbita. Basados en los análisis de subgrupos que muestran un mayor beneficio pronóstico en los pacientes con bloqueo de rama izquierda, asignan indicaciones de clase I únicamente para casos en ritmo sinusal y con bloqueo de rama izquierda.

En los pacientes en clase funcional III y IV, recogen una indicación de clase I de TRC (con o sin DAI) para prevención primaria de la muerte súbita en aquellos que se encuentran en ritmo sinusal y

presentan bloqueo de rama izquierda, FEVI ≤35%, han recibido tratamiento óptimo durante al menos tres meses y tienen una expectativa de vida de al menos un año en buena situación funcional. En una extensión del estudio CARE-HF (seguimiento medio de 37 meses) la terapia con CRT-P redujo la mortalidad súbita en un 46% [HR 0,54 (95% CI 0,35-0,84), P= 0,005] con una reducción de la mortalidad total del 40% [HR 0,60 (95% CI 0,47-0,77), P= 0,001]¹⁴. La indicación es de clase IIa-B en los casos con FEVI ≤35% con ECG que muestra ritmo sinusal sin bloqueo de rama izquierda y QRS > 150 ms o fibrilación auricular y QRS ≥ 120 ms.

En los pacientes en clase funcional II se asigna una indicación de DAI-TRC de clase I-A para prevención primaria de la muerte súbita en los pacientes que presentan los criterios de inclusión en el estudio MADIT-CRT (ritmo sinusal, QRS ≥ 130 ms y FEVI ≤30%) junto con bloqueo de rama izquierda. En un análisis del estudio MADIT-CRT la incidencia de TV o FV disminuyó de manera significativa únicamente en los pacientes con bloqueo de rama izquierda [HR 0,67 (95% CI 0,52-0,87), P=0,002 vs 1,24 (95% CI 0,58-2,66), P=0,585]¹⁵.

Desfibrilador automático implantable

Las indicaciones de DAI en prevención primaria en pacientes con MCD no presentan cambios significativos respecto a guías previas. Si se asignan sin embargo nuevas indicaciones en grupos específicas de pacientes con miocardiopatías específicas, como la miocardiopatía chagásica o la asociada a mutaciones en el gen de la Laminina.

Recomiendan considerar el implante de DAI con una indicación IIa-B en pacientes con miocardiopatía dilatada y presencia confirmada de una mutación en el gen de la Laminina asociada a factores de riesgo, entre los que se encuentran la presencia de TVNS durante la monitorización ambulatoria, sexo masculino, FEVI <45% en la evaluación inicial y las mutaciones sin cambio de sentido. Estos factores se asociaron de manera independiente a la aparición de AVs malignas en una cohorte multicéntrica de 269 pacientes portadores de una mutación del gen de Laminina. En un seguimiento de 43 meses (rango intercuartílico 17-101), solo los pacientes con al menos dos de estos factores presentaron AVs malignas¹⁶. Como novedad se recoge en la enfermedad de Chagas la indicación de DAI en prevención primaria para los pacientes con FEVI < 40% y expectativa de vida mayor de un año en buena clase funcional (indicación IIa-C).

Por primera vez se hacen recomendaciones respecto al desfibrilador portable con una indicación IIb, nivel de evidencia C para los pacientes adultos con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo que están en riesgo de muerte súbita arrítmica durante un periodo limitado de tiempo pero que no son candidatos a un desfibrilador implantable. Incluyen en esta categoría a las pacientes con miocardiopatía periparto, ya que en hasta un 50% de

los casos se produce recuperación de la función ventricular.

En el texto de las guías se recomienda que en los pacientes con miocardiopatía no compactada se sigan los mismos criterios de para la indicación de implante de DAI en prevención primaria y secundaria que en la MCD.

En estas guías desciende el nivel de indicación de implante de DAI en pacientes con DAVD y uno o más factores de riesgo de AVs entre los que se encuentran el síncope de etiología desconocida, disfunción grave del ventrículo derecho o izquierdo y antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca¹⁷. La indicación pasa de ser IIa en guías previas^{2,18} a IIb-C.

CONCLUSIÓN

La actualización de las guías para el tratamiento de las arritmias ventriculares y la prevención de la muerte súbita de la ESC proporcionan algunas nuevas indicaciones sobre el tratamiento de las pacientes con miocardiopatías. Aunque basadas en estudios observacionales y opiniones de expertos son bien recibidas, ya que nos orientan acerca del tratamiento en situaciones clínicas específicas no recogidas en documentos previos.

BIBLIOGRAFÍA

- Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36:2793-867.
- Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114:e385-e484.
- Goldberger JJ, Subacius H, Patel T, Cunnane R, Kadish AH. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:1879-1889.
- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35:2733-2779.
- Marcus GM, Glidden DV, Polonsky B, Zareba W, Smith LM, Cannom DS et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a report from the North American ARVC Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:609-615.
- Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, Maccabelli G, Giraldo F, Fassini G et al. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation* 2008; 117:462-469.
- Proietti R, Essebag V, Beardsall J, Hache P, Pantano A, Wulffhart Z et al. Substrate-guided ablation of haemodynamically tolerated and intolerated ventricular tachycardia in patients with structural heart disease: effect of cardiomyopathy type and acute success on long-term outcome. *Europace* 2015; 17:461-467.
- Dinov B, Fiedler L, Schonbauer R, Bollmann A, Rolf S, Piorowski C et al. Outcomes in catheter ablation of ventricular tachycardia in dilated nonischemic cardiomyopathy compared with ischemic cardiomyopathy: results from the Prospective Heart Centre of Leipzig VT (HELP-VT) Study. *Circulation* 2014; 129:728-736.
- Deyell MW, Park KM, Han Y, Frankel DS, Dixit S, Cooper JM et al. Predictors of recovery of left ventricular dysfunction after ablation of frequent ventricular premature depolarizations. *Heart Rhythm* 2012; 9:1465-1472.
- Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, Gupta SK, Liu TY, Alguire C et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm* 2010; 7:865-869.
- Philips B, Madhavan S, James C, Tichnell C, Murray B, Dalal D et al. Outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5:499-505.

12. Berrueto A, Fernandez-Armenta J, Mont L, Zeljko H, Andreu D, Herczku C et al. Combined endocardial and epicardial catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia incorporating scar dechanneling technique. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5:111-121.
13. Bai R, Di BL, Shivkumar K, Mohanty P, Tung R, Santangeli P et al. Ablation of ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: arrhythmia-free survival after endo-epicardial substrate based mapping and ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4:478-485.
14. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006; 27:1928-1932.
15. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011; 123:1061-1072.
16. van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooij AJ et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers: a European cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:493-500.
17. Peinado R, Ruiz-Mateas F, Izquierdo M, Arana E, Robledo M, Arias MA et al. Cardiac Arrhythmias and Pacing 2015: A Selection of Topical Issues. *Rev Esp Cardiol* 2016 (in press).
18. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer RN, Marchlinski FE, Anastakis A et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation* 2015; 132:441-453.
19. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, III, Freedman RA, Gettes LS et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:e1-62.
20. Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, Epstein AE, Heidenreich PA, Jessup M et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1318-1368.
21. Kusumoto FM, Calkins H, Boehmer J, Buxton AE, Chung MK, Gold MR et al. HRS/ACC/AHA expert consensus statement on the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients who are not included or not well represented in clinical trials. *Circulation* 2014; 130:94-125.

Attain® Performa® Familia de cables de VI

SISTEMA INTEGRADO DE IMPLANTE DE DISPOSITIVOS DE TRC

Gama completa de cables

Opciones para las diferentes anatomías de los pacientes¹

Diseño del cable específico

Flexible, con un dipolo corto y 16 vectores¹



Solución Completa

con VectorExpress®* para mayor eficiencia^{2,3}



Optimice cada paciente.
Cada Anatomía. **Eficientemente.**

* optimización automática de los vectores

Referencias

¹ Medtronic Attain Performa 4598, 4298, 4398 LV Lead manuals.

² Demmer W. VectorExpress Performance Results. Medtronic data on file. February 2013.

³ Wager J. Attain Performa Limited Release Evaluation. Medtronic data on file. February 2013.

Aviso breve

Consulte el manual del dispositivo para obtener información detallada sobre el procedimiento de implante, las indicaciones, las contraindicaciones, las advertencias, las precauciones y los posibles episodios adversos.

Normas de publicación

Consejo Editorial

Cuadernos de Estimulación Cardíaca es una revista científica, dedicada a la estimulación cardíaca, la electrofisiología y las arritmias

La edición electrónica publica el texto completo de la revista en la siguiente dirección:

www.estimulacioncardiaca.es.

Todos los artículos originales serán evaluados, por revisores designados por los Editores, antes de ser aceptados. El envío de un artículo implica que es original y que no ha sido previamente publicado ni está siendo evaluado para su publicación en otra revista.

Los artículos admitidos para publicación quedarán en propiedad de Cuadernos de Estimulación Cardíaca y su reproducción total o parcial deberá ser convenientemente autorizada, debiendo los autores de los mismos enviar por escrito la carta de cesión de estos derechos una vez que su artículo haya sido aceptado.

Envío de manuscritos

Los manuscritos para Cuadernos de Estimulación se enviarán a través de los editores.

Ética

Los autores firmantes de los artículos aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (en www.icmje.org). Los trabajos que se envíen a Cuadernos de Estimulación Cardíaca para su evaluación serán elaborados respetando las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial revisada recientemente [www.wma.net/e/policy]) y con animales de laboratorio (Sociedad Americana de Fisiología). Los estudios aleatorizados deberán seguir las normas CONSORT.

Conflicto de intereses

Cuando exista alguna relación entre los autores de un artículo y cualquier entidad pública o privada, de la que pudiera derivarse algún potencial conflicto de intereses, esta circunstancia debe ser comunicada al Editor.

Instrucciones para los autores

Todos los manuscritos se adecuarán a las normas de publicación. Se entiende que el primer firman-

te de la publicación se responsabiliza de la normativa y que el resto de los autores conoce, participa y está de acuerdo con el contenido del manuscrito.

a. Artículos originales y de Revisiones Clínicas

Presentación del documento:

A doble espacio, con márgenes de 2,5 cm y páginas numeradas, con una extensión máxima de 5.000 palabras, contando desde la página frontal hasta el final y excluyendo únicamente las tablas.

Constará de dos documentos: primera página y manuscrito:

1. Primera página

Título completo y abreviado (menos de 80 caracteres). Nombre y apellido de los autores en este orden: primer nombre, inicial del segundo nombre si lo hubiere, seguido del primer apellido. Se podrá incluir el segundo apellido separado con un guión. Centro de procedencia (departamento, institución, ciudad y país) y fuente de financiación, en su caso. Dirección postal completa del autor a quien debe dirigirse la correspondencia, teléfono, fax y dirección electrónica. Se especifica el número total de palabras del manuscrito (excluyendo únicamente las tablas).

2. Manuscrito

Mantendrá el siguiente orden:

- a. Resumen estructurado y palabras clave
- b. Cuadro de abreviaturas
- c. Texto
- d. Bibliografía
- e. Pies de figuras
- f. Tablas (opcional)
- g. Figuras (opcional).

El texto constará de los siguientes apartados:

- a. Introducción
- b. Métodos
- c. Resultados
- d. Discusión
- e. Conclusiones

cada uno de ellos adecuadamente encabezado. Se emplearán subapartados, adecuadamente subtítulos, para organizar cada uno de los apartados. Los agradecimientos figurarán al final del texto.

3. Bibliografía

Las referencias bibliográficas se citarán en secuencia numérica, entre paréntesis como texto estándar, de acuerdo con su orden de aparición en el texto. No se incluirán entre las citas bibliográficas, comunicaciones personales, manuscritos o cualquier dato no publicado, aunque todo ello, sin embargo, puede estar incluido, entre paréntesis, dentro del texto.

Si se citan abstracts se identificarán con: [abstract], colocado después del título.

Para la referencia a revistas médicas se utilizarán las mismas abreviaturas que aparecen en el Index Medicus: List of Journals Indexed, tal y como se publican en el número de enero de cada año (disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/).

Revista médica. Lista de todos los autores. Si el número de autores es superior a seis, se incluirán los seis primeros, añadiendo la partícula latina et al.

Capítulo en libro. Autores, título del capítulo, editores, título del libro, ciudad, editorial y páginas.

Libro. Cite las páginas específicas.

Material electrónico. Artículo de revista en formato electrónico.

4. Figuras

Las figuras correspondientes a gráficos y dibujos se enviarán en formato TIFF o JPEG preferentemente, con una resolución no inferior a 300 dpi y utilizando el color negro para líneas y texto. Se ordenarán con números arábigos de acuerdo con su orden de aparición en el texto. Las gráficas, símbolos, letras, etc., serán de tamaño suficiente para poderse identificar claramente al ser reducidas. Los detalles especiales se señalarán con flechas, utilizando para estos y para cualquier otro tipo de símbolos el trazado de máximo contraste respecto a la figura.

Los pies de figuras se incluirán en hoja aparte. Al final se identificarán las abreviaturas empleadas, por orden alfabético.

Las figuras no incluirán datos que permitan conocer la procedencia del trabajo o la identidad del paciente. Las fotografías de personas serán realizadas de manera que no sean identificables o se adjuntará el consentimiento de su uso por parte de la persona fotografiada.

5. Tablas

Se numerarán con números arábigos de acuerdo con su orden de aparición en el texto. Cada tabla se escribirá a doble espacio en una hoja aparte,

incluyendo un título en su parte superior y en la parte inferior se describirán las abreviaturas empleadas por orden alfabético. Su contenido será autoexplicativo y los datos incluidos no figurarán en el texto ni en las figuras.

b. Casos Clínicos

Escritos a doble espacio, con márgenes de 2,5 cm y se adaptarán a las normas descritas para los artículos originales referentes a la primera página (máximo 8 autores), bibliografía, figuras y tablas.

El manuscrito constará de los siguientes apartados:

1. Resumen (menos de 150 palabras), con 3-5 palabras clave
2. Introducción
3. Métodos
4. Resultados
5. Discusión
6. Bibliografía
7. Pies de figuras
8. Tablas (opcional)
9. Figuras (opcional)

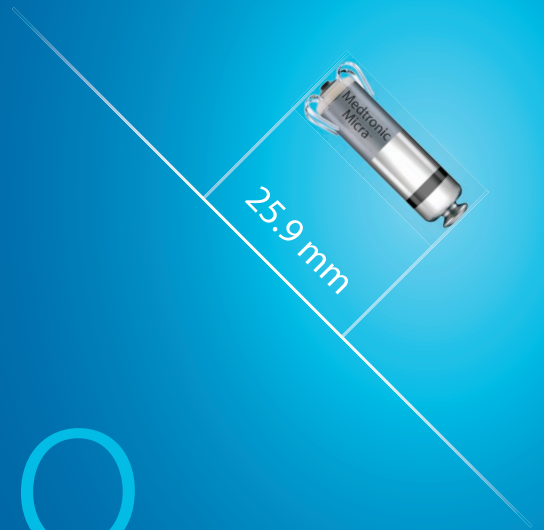
Tendrá una extensión máxima de 2.000 palabras, excluyendo únicamente las tablas y podrá incluir un máximo de tres figuras y dos tablas.

Tanto los artículos originales como los casos clínicos deberán ser remitidos en formato electrónico empleando el procesador de textos WORD



Micra™

SISTEMA DE ESTIMULACIÓN TRANSCATÉTER



Tamaño real.

cardiocápsula

Miniaturizado · Sofisticado · Completo

ACCESO A RM DE CUERPO ENTERO 1,5 Y 3T



Medtronic
Further, Together