

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona



Programa de Doctorado en Medicina
Departamento de Medicina
Universidad Autónoma de Barcelona

TESIS DOCTORAL

**REGISTRO DE FACTORES PRONÓSTICOS DE LA
MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA DE PREDOMINIO
IZQUIERDO**

Realizada por: Javier Limeres Freire

Dirigida por: José Fernando Rodríguez Palomares

Tutor: José Fernando Rodríguez Palomares

BARCELONA, 2024

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer el apoyo de todas las personas que de forma directa o indirectamente me han ayudado a la consecución de esta tesis. Especialmente a mi director y tutor por su capacidad para contagiarme de su espíritu científico y alentarme para la realización de este proyecto de investigación, así como de su pensamiento siempre crítico y profundamente innovador. Gracias además por el apoyo durante estos años y en los momentos de flaqueza donde siempre me hacías ver un rayo de luz al final del camino.

A mis compañeros de trabajo de la Unidad de Cardiopatías Familiares y de todo el servicio de cardiología, sin su esfuerzo diario para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes con miocardiopatía arritmogénica esta tesis no hubiera sido posible. De forma especial, quiero agradecer la ayuda prestada al Dr. Eduard Ródenas, por su ayuda con los datos estadísticos, su capacidad para integrar la información clínica y estadística es insuperable, al Dr. Gonzalo Prado por su ayuda con el análisis de las pruebas de imagen, y a la Sra. M^a Ángeles Carmona por su ayuda en la corrección de la presente tesis doctoral.

Y, por último, y sin lugar a dudas, el agradecimiento más importante, a mi madre, que siempre me ha acompañado en los momentos fáciles y difíciles de mi vida, aconsejándome con la ternura de una madre y con la sabiduría de un gigante. Y a todos mis familiares, aquellos que todavía están aquí, y aquellos que se han marchado, pero que han dejado una huella imborrable en mi corazón, y que me acompañarán siempre. A todos os doy las gracias por haber sembrado en mí el germen de valores, espíritu de sacrificio, y la certeza, de que para desarrollarse como un auténtico ser humano y alcanzar la verdadera felicidad hay que esforzarse y luchar por ello.

A todos vosotros, gracias.

ABREVIATURAS

ACMG	American College of Medical Genetics
AD	Autosómico dominante
AHA	American Heart Association
AR	Autosómico recesivo
BEM	Biopsia endomiocárdica
BV	Biventricular
CNV	Copy Number Variation
DAI	Desfibrilador automático implantable
ECG	Electrocardiograma
EG	Estudio genético
ESC	European Society of Cardiology
HRS	Heart Rhythm Society
MCA	Miocardiopatía arritmogénica
MCA-VI	Miocardioaptía arritmogénica del ventrículo izquierdo
MCD	Miocardiopatía dilatada
MCH	Miocardiopatía hipertrófica
MLPA	Multiplex ligation-dependent probe amplification
MSC	Muerte súbita cardíaca
NGS	Next Generation Sequencing
OMS	Organización Mundial de la Salud
PET	Positron emission tomography
RMC	Resonancia Magnética Cardíaca
TAC	Tomografía axial computerizada
TFC	Task Force Criteria
TVNS	Taquicardia ventricular no sostenida
TVS	Taquicardia ventricular sostenida
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo

INDICE

RESUMEN.....	10
ABSTRACT	10
1. INTRODUCCIÓN	12
1.1 Miocardiopatía arritmogénica.....	12
1.1.1 Definición	12
1.1.2 Clasificación.....	14
1.1.3 Epidemiología	15
1.1.4 Genética	17
1.1.4.1 Genes desmosómicos	20
1.1.4.2 Genes no desmosómicos	21
1.1.4.3 Correlaciones genotipo-fenotipo en la miocardiopatía arritmogénica izquierda	22
1.1.4.4 Patrones de herencia, penetrancia y expresividad.....	25
1.1.4.5 Utilidad del estudio genético en la MCA	28
1.1.5 Anatomía patológica.....	29
1.1.6 Patogenia.....	33
1.1.6.1 Patogenia MCA desmosómica.....	34
1.1.6.2 Patogenia MCA no desmosómica	37
1.1.7 Manifestaciones clínicas	38
1.1.8 Alteraciones electrocardiográficas.....	40
1.1.8.1 Alteraciones de la despolarización:.....	40
1.1.8.2. Alteraciones de la repolarización.....	44
1.1.8.3. Arritmias ventriculares	46
1.1.9 Técnicas de imagen	47
1.1.9.1 Ecocardiografía.....	48
1.1.9.2 Resonancia magnética cardíaca	50
1.1.9.3 PET/TAC.....	51
1.1.10 Criterios diagnósticos de la enfermedad	52
1.1.11 Estratificación del riesgo arrítmico.....	65
1.1.12 Tratamiento	71
1.1.12.1 Cambios estilo de vida	72
1.1.12.2. Terapia farmacológica.....	72
1.1.12.3 Ablación con cateter e implante de DAI	73
1.1.12.4 Trasplante cardíaco	73
2. HIPÓTESIS	75

3. OBJETIVOS	77
4. MATERIAL Y MÉTODOS	78
4.1 Población a estudio.....	78
4.2 Estudio clínico	81
4.3 Variables clínicas	82
4.4 Estudio genético.....	90
4.5 Electrocardiograma	107
4.6 Analítica sanguínea	107
4.7 Ecocardiograma	108
4.8 Prueba de esfuerzo	108
4.9 Registro Holter-ECG.....	109
4.10 RM cardíaca.....	110
4.11 Análisis estadístico y definición de eventos finales	111
4.12 Aspectos éticos.....	114
5. RESULTADOS	116
5.1 Descriptivo población MARPIZ	116
5.1.1 Antecedentes e historia familiar	116
5.1.2 Genética.	118
5.1.3 Clínica y tratamiento médico basal.....	119
5.1.4 ECG de superficie.....	121
5.1.5 Analítica sanguínea.....	122
5.1.6 Ecocardiograma doppler color	123
5.1.7 Prueba de esfuerzo y holter ECG	124
5.1.8 Resonancia magnética cardíaca.....	125
5.1.9 Análisis de supervivencia.....	127
5.2 Predictores univariantes de MACE	128
5.2.1 Antecedentes, historia familiar – genética	128
5.2.2 Clínica.....	130
5.2.3 Electrocardiograma y marcadores analíticos.....	131
5.2.4 Ecocardiograma doppler color	132
5.2.5 Holter y prueba de esfuerzo	133
5.2.6 Resonancia magnética cardíaca.....	134
5.3 Predictores Multivariantes de MACE.....	135
5.4 Calculadora de riesgo arrítmico	139
6. DISCUSIÓN.....	142

6.1 Análisis descriptivo y características de la serie a estudio.....	142
6.1.1 Antecedentes, historia familiar y clínica	142
6.1.2. Genética	144
6.1.3 Electrocardiograma y holter-ECG	146
6.1.4 Ecocardiograma doppler color	147
6.1.5 RM cardíaca	149
6.1.6 Análisis de supervivencia.....	150
6.2 Predictores MACE	151
7. CONCLUSIONES	157
8. LÍNEAS DE FUTURO QUE SE DESPRENDEN DE LA INVESTIGACIÓN	159
9. BIBLIOGRAFÍA	161

RESUMEN

La miocardiopatía arritmogénica izquierda es una miocardiopatía familiar con elevado riesgo de muerte súbita y cuyos factores de riesgo de muerte súbita se desconocen. La presente tesis describe a las variantes en desmina y filamina C como la causa etiopatogénica más frecuente en España. Los síntomas arrítmicos, la presencia de T negativas en el ECG y la fibrosis subepicárdica inferolateral como los hallazgos más característicos. Definiendo una alta tasa de eventos arrítmicos malignos que alcanza el 30% a los 10 años. Y definiendo un score predictivo de riesgo arrítmico donde el sexo varón, el síncope, el número de T negativas en el ECG de superficie y el porcentaje de fibrosis medido por RM cardíaca son los predictores más potentes.

ABSTRACT

Left arrhythmogenic cardiomyopathy is an inherited cardiomyopathy with a high risk of sudden death and whose risk factors for sudden death are unknown. This thesis describes variants in desmin and filamin C as the most common etiopathogenic cause in Spain. Arrhythmic symptoms, the presence of negative T on the ECG and inferolateral subepicardial fibrosis as the most characteristic findings. Defining a high rate of malignant arrhythmic events that reaches 30% at 10 years. And defining a predictive score for arrhythmic risk where male sex, syncope, the number of negative T in the ECG and the percentage of fibrosis measured by cardiac MRI are the most powerful predictors.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Miocardiopatía arritmogénica

1.1.1 Definición

La miocardiopatía arritmogénica (MCA) es una enfermedad genética del músculo cardíaco que se caracteriza por la sustitución del miocardio por tejido fibroadiposo, la predisposición a arritmias ventriculares y el desarrollo de muerte súbita cardíaca (MSC) (1). En 1982, Marcus et al, proporcionaron la primera descripción clínica de la enfermedad sobre una serie de 24 pacientes (2), conociéndose, desde ese momento a la enfermedad como “displasia arritmogénica del ventrículo derecho”, en un intento por describir en un único término los cambios miocárdicos a nivel anatomopatológico, la predisposición a arritmias ventriculares fatales y la afectación distintiva del ventrículo derecho (VD) (3). Sin embargo, el análisis de las necropsias de pacientes diagnosticados de “displasia arritmogénica de ventrículo derecho”, diferentes estudios de correlación genotipo-fenotipo y la mejor caracterización tisular mediante diferentes técnicas de imagen cardíaca, especialmente, con resonancia magnética cardíaca (RMC), demostraron que la enfermedad no sólo se circunscribía al tracto de salida, el ápex y el infundíbulo del VD, en lo que tradicionalmente se denominó como “triángulo de la displasia”, si no en una afectación miocárdica más amplia que involucraba al ventrículo izquierdo (VI) hasta en un 50% de los casos (4,5). Por lo que, a día de hoy, prefiere utilizarse el término "miocardiopatía arritmogénica", ya que describe a la entidad como una enfermedad propia del músculo cardíaco, con tendencia a presentar arritmias ventriculares malignas.

Con esta definición, se elimina el concepto de “displasia”, ya que los cambios anatomopatológicos distintivos de la MCA, son consecuencia de un daño miocárdico adquirido con degeneración de miocardiocitos, infiltración de fibroadiposa, y con diferente grado de componente inflamatorio agudo, subagudo o crónico, y no a verdaderos cambios por metaplasia o displasia de cardiomiocitos (6) como se creía inicialmente. Eliminándose también el adjetivo “derecho”, al demostrarse la existencia de variantes fenotípicas con afectación concomitante o predominante del VI.

Esta definición actual, difiere sustancialmente de la proporcionada posteriormente por una declaración de consenso de expertos en 2019, y respaldada por la Heart Rhythm Society (HRS) (7), que definía a la entidad como a un síndrome que agrupaba a un conjunto heterogéneo de trastornos del músculo cardíaco, incluyendo enfermedades “sistémicas” como la sarcoidosis o amiloidosis; enfermedades “inflamatorias” como la miocarditis; enfermedades “infecciosas” como la enfermedad de Chagas; enfermedades “genéticas” como las formas desmosómicas y no desmosómicas; y las enfermedades de los “canales iónicos”. Según el documento de consenso de la HRS, el denominador común de este grupo de “miocardiopatías arritmogénicas” era la presentación clínica con síntomas o evidencia de fibrilación auricular, enfermedad del sistema de conducción y/o arritmias del VD y/o del VI. Actualmente, y como se dijo previamente, esta definición se considera inapropiada, y en “sensu estricto” se prefiere restringir el término de MCA para aquellas enfermedades primarias del músculo cardíaco que, además, tienen unas características etiológico-genéticas y fisiopatológicas propias y diferenciales respecto al resto de patologías incluidas en la propia definición de la HRS.

1.1.2 Clasificación

En general, las miocardiopatías son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas o idiopáticas cardíacas que incluyen anomalías cardíacas estructurales y/o funcionales de los cardiomiocitos. Históricamente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió a las miocardiopatías fundamentalmente en base a su fisiopatología junto con otros factores etiológicos/patogénicos, estableciéndose una clasificación inicial que dividió a las miocardiopatías en tres categorías: hipertrófica, dilatada y restrictiva (8). Los avances en el campo de la genética, que ampliaron el conocimiento de los mecanismos moleculares subyacentes en este tipo de enfermedades, hizo que en el 2006 la American Heart Association (AHA) actualizara esta clasificación (9), y subdividiera a su vez a las miocardiopatías, en primarias y secundarias. Se definió a las primarias como aquellas en las que la enfermedad se limitaba exclusivamente al corazón, y secundarias a aquellas en las que la afectación cardíaca ocurría dentro de una afectación sistémica o multiorgánica más amplia.

Así, las miocardiopatías primarias se clasificaron según esta propuesta en (i) genéticas, (ii) adquiridas y (iii) etiología mixta. Las genéticas estarían causadas por variantes patogénicas que afectan a genes estructurales del corazón, mientras que, en las adquiridas, diferentes causas no genéticas producirían alteraciones a nivel del músculo cardíaco, lo que conllevaría el desarrollo de la miocardiopatía. En 2007, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) propuso una actualización novedosa a las clasificaciones precedentes, de forma que cada subtipo morfofuncional se clasificó adicionalmente en formas familiares y/o genéticas y no familiares o no genéticas. Las formas familiares/genéticas se dividieron a su vez en defectos genéticos no identificados y subtipos de enfermedades específicas (10). De tal manera, que en sentido estricto,

clasificaríamos a la verdadera MCA como a una miocardiopatía primaria, familiar y genética, que se puede subclasificar en función del gen afecto de forma específica, o más genéricamente en desmosómica y no desmosómica.

A efectos prácticos, y con una visión más clínica, la clasificación más utilizada a día de hoy para dividir a los pacientes con MCA se basa en una clasificación morfológica, subdividiendo a los fenotipos principales en: 1. Fenotipo original de MCA con afectación predominante del VD y sin anomalías del VI (variante "dominante derecha"), 2. Variante fenotípica caracterizada por la participación igual de ambos ventrículos ('biventricular'); y 3. Variante fenotípica caracterizada por una afectación predominante del VI con anomalías menores o nulas del VD ("dominante-izquierda"), también conocida como "miocardiopatía arritmogénica del ventrículo izquierdo (MCA-VI)".

1.1.3 Epidemiología

La prevalencia de la MCA en realidad se desconoce. Se ha estimado en diferentes estudios, como los realizados en la región del norte de Italia, que muestran una prevalencia de MCA que oscila entre 1:2000 y 1:5000 habitantes (11,12), o en Alemania 1:1000 (13) en función de la población o el método de estudio. Incluyéndose, en consecuencia, dentro de lo que se considera como una enfermedad rara.

Existen regiones del mundo (Excluida América del Norte, Europa y algunas regiones de Asia) donde no se disponen de datos epidemiológicos, y en los que únicamente disponemos de reportes de casos. Y regiones, en cambio, donde parece ser endémica, como en el noreste de Italia, donde se la llegó a conocer como "enfermedad veneciana", o islas, como la de Naxos, donde se han descrito agrupaciones de MCA con un genotipo y fenotipo particular. No obstante, y pese a estas discrepancias, hoy en día,

el diagnóstico de la MCA no es raro, y se ha descrito en prácticamente todas las poblaciones humanas de diferentes etnias.

El sexo, al igual que ocurre en otras miocardiopatías, influye en la expresividad de la MCA, y pese a que, como se comentará más adelante, es una enfermedad genética, en la mayoría de los casos, AD, no se expresa por igual en ambos sexos. Los hombres suelen afectarse más que las mujeres (pudiendo alcanzarse una ratio hombre: mujer de hasta 3:1), a pesar de una prevalencia similar de portadores (14). Estas diferencias en la expresividad, podrían justificarse, en parte, por las diferencias en la práctica deportiva, así como en la ausencia del efecto protector de los estrógenos favoreciendo la apoptosis de los cardiomiocitos en los hombres (15), aunque en realidad estas diferencias no acaban de estar del todo claras.

Las manifestaciones clínicas suelen ocurrir en la segunda o en la cuarta década de la vida y raramente se producen antes de la pubertad, no obstante, existen casos donde las primeras manifestaciones surgen durante la primera infancia, especialmente cuando son debidas a genotipos complejos (homocigotos o heterocigotos compuestos). Por el contrario, a veces se manifiestan en pacientes mayores de 70 años, lo que ha llevado a que se generalizase la “teoría del segundo impacto” para explicar las discrepancias en el desarrollo de la enfermedad o el concepto generalmente extendido de la penetrancia incompleta para este tipo de patologías, como se comentará más adelante.

Desde el punto de vista económico y social, la repercusión de la MCA es grande, y sobretodo, mediático, al ser la causa de entre un 15 a 25% de las MS de jóvenes menores de 35 años (16), e incluso mayor en regiones endémicas, como el noreste de Italia. Y es, actualmente, la primera causa de muerte súbita en deportistas en nuestro medio, por

encima de otras miocardiopatías, alcanzando el 27% del total de las MS en deportistas en España (17).

Como puede intuirse, los datos ofrecidos hasta la fecha no diferencian entre los distintos subtipos de MCA. En general, se utilizan las definiciones clásicas de MCA de predominio derecho para referirse al global de casos de MCA, excluyendo a la variante izquierda por falta de reconocimiento y debido a la ausencia de criterios diagnósticos uniformes que permitan un correcto estudio epidemiológico. Y por este motivo, limitando la validez de los datos cuando nos centramos en la variante izquierda.

1.1.4 Genética

Tradicionalmente la MCA se definió como una enfermedad desmosómica. La primera descripción de la afectación de un gen desmosómico se realizó en las vecinas islas griegas de Naxos y Milos, donde se reportaron a 19 individuos afectados de la conocida “enfermedad de Naxos” (18), una forma rara de MCA autosómica recesiva, con llamativas manifestaciones cardíacas y cutáneas en forma de miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho, queratodermia palmoplantar y pelo lanoso. Estos pacientes presentaban una delección homocigótica de 2 pares de bases en el gen de la placoglobina (*JUP*), lo que provocaba un cambio en el marco de lectura en la transcripción del gen, y la formación de un codón de STOP, lo que provocaba una terminación prematura de la proteína desmosómica. Los pacientes heterocigotos, en cambio, 29 miembros de las familias en total, clínicamente no se encontraban afectados de estas características sindrómicas y no presentaban una ausencia total de proteína como sus familiares homocigotos. Estos hallazgos hicieron pensar que la MCA era una enfermedad desmosómica, debida a alteraciones en los discos intercelulares, e impulsó la

búsqueda de variantes en los otros genes que codificaban proteínas del desmosoma (cadherinas, proteínas de armadillo y plaquinas) responsables de la adhesión de los cardiomiocitos. Y genes como *PKP2*, *DSP*, *DSC2* y *DSG2* pasaron a convertirse en los otros genes causantes de MCA fundamentalmente de aquellas formas de predominio derecho.

Actualmente se han descrito múltiples variantes patogénicas en cada uno de los genes desmosómicos, y aproximadamente la mitad de los pacientes tienen una o más variantes en alguno de los genes que codifican estas proteínas desmosómicas (19). De forma general, todas las variantes que provoquen haploinsuficiencia en cualquiera de las proteínas desmosómicas son, en principio, patogénicas, siendo las de pérdida de función las más prevalentes y con evidencia más sólida de patogenicidad. Así las variantes truncantes en *PKP2* se han descrito como las más comunes en diferentes series, siendo particularmente cierto en aquellas series que incluyen una mayoría de formas derechas, mientras que en aquellas donde se incluyen pacientes con formas izquierdas, esta preponderancia se pierde a favor de truncamientos en *DSP* o *DSG2* (20).

No obstante, la presencia de variantes patogénicas en genes desmosómicos no es un hallazgo exclusivo de la MCA. También se han identificado variantes desmosómicas, con una frecuencia no despreciable, en pacientes con miocardiopatía dilatada, pudiendo alcanzar hasta un 3,5% de los casos. Por lo que ha hecho pensar en la posibilidad de la existencia de fenotipos solapados con características clínicas intermedias entre la MCD y la MCA, o bien, formas evolucionadas de una MCA de predominio izquierdo que se encontrasen en una fase dilatada de la enfermedad (21,22).

La presencia de variantes patogénicas en otros genes distintos a los desmosómicos, se consideró inicialmente como algo anecdótico o poco común. Hecho agravado por la falta de reconocimiento de la variante izquierda como parte del espectro de enfermedad de la MCA. Pero el reconocimiento de la afectación izquierda en pacientes portadores de variantes desmosómicas, y la agregación de casos familiares en pacientes con fenotipos fundamentalmente izquierdos en determinadas regiones como Flandes o Terranova, demostró que la presencia de genes no desmosómicos no solo no era inhabitual si no que podía constituir, incluso, la causa más frecuente de MCA de predominio izquierdo, especialmente en regiones donde se demostró un claro efecto fundador, como para la proteína transmembrana 43 (*TMEM43* p. S358L) en Terranova (23), o para el fosfolambano (específicamente p. R14del en *PLN*) en los Países Bajos (24). Otros genes no desmosómicos se han descrito en pacientes con MCA, especialmente, para las formas izquierdas, a medida que se perfilaban los criterios diagnósticos y se incrementaba la toma de conciencia de enfermedad por los diferentes especialistas que atendían a este tipo de pacientes. Así se han descrito variantes en genes de proteínas responsables de la adhesión celular, como la cadherina-2 (*CDH2*) y a-T-catenina (*CTNNA3*), variantes truncantes en Filamina C (*FLNC*) que causan una MCA de predominio izquierdo con un riesgo alto de arritmias ventriculares malignas (17), así como variantes en diferentes genes asociados inicialmente con otras cardiopatías familiares y que su forma de expresión fenotípica puede ser una MCA de predominio izquierdo como la desmina (*DES*), titina (*TTN*), lamina A/C (*LMNA*), el receptor de rianodina (*RYR2*), TGFb3, Nav1.5 (*SCN5A*), junto con otros genes de sarcoméricos (25), aunque alguno de ellos hoy están puestos en duda.

Los avances que se han producido en las últimas décadas gracias a los modernos sistemas de análisis genético, que han pasado de utilizar la tecnología sanger, que permitía únicamente secuenciar un número pequeños de genes, a paneles amplios de NGS, exomas, o genomas, que permiten secuenciar cientos de genes a la vez, han permitido dilucidar las causas genéticas subyacentes en un número creciente de pacientes con esta patología. Sin embargo, todavía hoy, muchos pacientes con MCA, en los que se demuestra una clara agregación familiar y siguen sin poder encontrarse una variante patógena que explique el cuadro familiar, pudiendo alcanzar hasta un 50% de los casos (26), bien porque todavía no se conoce el gen causal, o debido a que la alteración genética causal se encuentra en regiones no testadas habitualmente como las regiones intrónicas profundas, la región promotora o la alteración del splicing en zonas no secuenciadas habitualmente o por mecanismos desconocidos.

A continuación, se detallan los principales genes desmosómicos y no desmosómicos causantes de MCA.

1.1.4.1 Genes desmosómicos

Los genes desmosómicos son:

- *Placofilina 2 (PKP2)*: Proteína armadillo de repetición localizada en la zona externa del desmosoma responsable de la interacción con muchas otras proteínas de adhesión celular (27). Existen más de 300 variantes patogénicas (clasificación IV y V de la ACMG) en este gen. 40% deleciones o inserciones, 25% nonsense, 20% missense y 15% variantes de la región de splicing (28).
- *Desmogleína 2 (DSG2)*: proteína tipo cadherinas, siendo la isoforma 2 la que se expresa a nivel cardíaco. Existen más de 150 variantes patogénicas (clasificación IV

y V de la ACMG), 60% inserciones o deleciones, 15% missense, y 25% variantes de la región de splicing (28).

- *Desmocolina 2 (DSC2)*: junto con la desmogleína una de las principales proteínas del desmosoma y pertenece también a la familia de las cadherinas. Existen más de 100 variantes patogénicas (clasificación IV y V de la ACMG), siendo prácticamente todas las variantes haploinsuficientes, 50% de tipo frameshift, 25% nonsense y otro 25% de la región de splicing (28).
- *Placoglobina (JUP)*: proteína que permite la unión entre los desmosomas y el citoesqueleto. Pertenece a la familia de las cateninas. Existen unas 30 variantes patogénicas (clasificación IV y V de la ACMG), siendo todas ellas de tipo inserción, deleción o missense cuya consecuencia molecular es un truncamiento en la proteína (28).
- *Desmoplaquina (DSP)*: última de las proteínas desmosómicas, perteneciente a la familia de las plaquinas. Localizándose en la placa interna del desmosoma. Existen más de 500 variantes patogénicas (clasificación IV y V de la ACMG), siendo 45% de tipo frameshift, 40% nonsense, 10% variantes de la región de splicing y un 5% missense (28).

1.1.4.2 Genes no desmosómicos

Dentro de los principales genes no desmosómicos causantes de MCA destacamos:

- *Desmina (DES)*: Principales proteínas de los filamentos intermedios del citoesqueleto. Existen más de 100 variantes patogénicas (clasificación IV y V de la ACMG), si bien no todos los fenotipos descritos corresponden a MCA, describiéndose en pacientes con miopatía sin conocerse si presentan o no

afectación cardíaca. Un 50% de las variantes son de tipo missense, un 20% frameshift, un 20% nonsense y un 10% de la región de splicing (28).

- *Proteína transmembrana 43 (TMEM43)*: Proteína transmembrana necesaria para una correcta adipogénesis. Existen pocas variantes destacando la c.1073C>T; (p.Ser358Leu) en Terranova y la c.253G>A (p.Glu85Lys) en pacientes con un fenotipo similar al de una distrofia de Emery-Dreifuss (29).
- *Fosfolambano (PLN)*: Inhibidor de la bomba de calcio sarcoplásmica que participa en la regulación de la contractilidad y relajación celular. Existen pocas variantes descritas involucradas en miocardiopatías, aunque se han descrito varias mutaciones por pérdida de función en múltiples pacientes con fenotipos de MCA de predominio izquierdo (28).
- *Filamina C (FLNC)*: También denominada filamina gamma, es una de las tres filaminas, que son proteínas citoplasmáticas que unen proteínas de membrana con el citoesqueleto y también con proteínas del disco Z del sarcómero(13). Existen unas 300 variantes patogénicas (clasificación IV y V de la ACMG), siendo un 40% tipo frameshift, un 30% nonsense, 20% de la región de splicing y un 10% otro tipo de variantes (28).

1.1.4.3 Correlaciones genotipo-fenotipo en la miocardiopatía arritmogénica izquierda

La información genética expuesta previamente hace referencia fundamentalmente a las formas derechas, presentando las formas izquierdas diferencias desde el punto de vista genético en la prevalencia de los diferentes genes descritos en la MCA y también un curso clínico en algunos genotipos peculiares que merecen una especial consideración.

- a) *Genes desmosómicos* en la MCA-I.

En las formas izquierdas, no es inusual encontrar variantes desmosómicas. Aunque desde hace años, sabemos que este tipo de variantes son más comunes en pacientes con afectación ventricular derecha, independientemente de los criterios diagnósticos que utilicemos, podemos encontrarlos también, aunque menos frecuente, en pacientes con afectación predominantemente izquierda, bien debido a la progresión de una enfermedad inicialmente derecha, o bien en pacientes sin afectación derecha o no predominante (30). Estas observaciones, fueron las que extendieron la idea, de que la MCA derecha es fundamentalmente una enfermedad desmosómica, en comparación con la izquierda, donde la presencia de genes desmosómicos es menos prevalente y los genes del citoesqueleto o nucleares tienen un mayor peso.

Dentro de los genes desmosómicos clásicos con afectación izquierda, las variantes en *DSG2* y *DSC2* suelen ser más frecuentes, bien de forma aislada, o más frecuentemente, en forma biventricular (31), si los comparamos con pacientes portadores de variantes en *PKP2*, donde la afectación izquierda, o no es tan evidente, u ocurre en estadios más avanzados de la enfermedad, y donde la afectación derecha es la norma (30).

Mención especial merecen los pacientes con variantes en *DSP*, donde pese a ser un gen desmosómico, es probablemente el que mayor tendencia tiene a afectar al VI, asociado con mayor frecuencia a un fenotipo clínico peculiar que amplía el espectro sintomatológico de la MCA, con una tendencia especial a presentar episodios de miocarditis aguda con una clínica y cambios electrocardiográficos y bioquímicos similares a los que pueden observarse en una miocarditis aguda viral (32).

b) *Genes no desmosómicos* en la MCA-I.

En las formas predominantemente izquierdas o biventriculares, aunque como comentamos previamente es posible encontrar variantes en genes desmosómicos, incluso

en forma de genotipos complejos, de forma general, las manifestaciones graves que involucren al VI, o que presenten hallazgos atípicos para una forma derecha, como trastornos de la conducción auriculoventricular o arritmias supraventriculares, como forma de manifestación inicial, deben hacer pensar en la presencia de un gen no desmosómico como causa del cuadro clínico.

Dentro de los genes no desmosómicos con afectación izquierda predominante destacamos:

- El gen *TMEM43*, que provoca una forma de MCA endémica en Newfoundland, en Canadá, donde se identificó por primera vez una variante missense en este gen, la c.1073C>T (p.Ser358Leu), como la causante de una forma agresiva de MCA especialmente en varones, caracterizada por afectación frecuente del VI con alto riesgo de MS, y que se la denominó como miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho tipo 5 (33).
- Los truncamientos en *FLNC* que producen un fenotipo intermedio entre MCA de predominio izquierdo y MCD con importante fibrosis y alto riesgo de MS (17).
- Las mutaciones en *DES*, que provocan una MCA con presencia de fibrosis extensa subepicárdica del VI con un patrón circunferencial similar a un anillo, patrón restrictivo, anomalías de la conducción auriculoventricular y una alta tasa de arritmias ventriculares malignas (34).
- O *PLN*, con su variante fundadora en Holanda *PLN*-p.Arg14del que provoca una MCA con fibrosis inferolateral y la presencia de unos llamativos bajos voltajes electrocardiográficos en prácticamente todas las derivaciones del electrocardiograma (35).

Muchos otros genes se han descrito como causantes de MCA como *RYR2*, el canal del sodio o la *TTN*, sin embargo, es probable, que muchos de los casos publicados correspondan, en realidad, a fenocopias de MCA y no a verdaderos genes causantes de esta enfermedad (36–38). O se correspondan con fenotipos solapados o intermedios como ocurre con los pacientes afectados de cardiolaminopatías (39). Sin esclarecerse, a día de hoy, el peso que los diferentes genotipos tienen en la etiología de las formas izquierdas en diferentes regiones o áreas del planeta.

1.1.4.4 Patrones de herencia, penetrancia y expresividad.

El patrón de herencia más habitual en la MCA es el AD con penetrancia y expresión variable (40). Siendo raras las variantes *de novo* (19), de forma que el estudio familiar es obligatorio. En ocasiones el patrón familiar recuerda a la herencia AR como en la enfermedad de Naxos o el síndrome de Carvajal, si bien podrían ser, realmente, formas más graves de un espectro continuo, ya que individuos heterocigotos pueden tener manifestaciones clínicas de MCA, aunque con una penetrancia y gravedad menor que las formas homocigotas o heterocigotas compuestas, lo que se explicaría con el concepto general de “dosis génica” (41). Pese a estas apreciaciones, existen evidencias para pensar que, especialmente, cuando nos encontramos ante casos aislado, sin afectación familiar aparente, el patrón de herencia podría ser el de un modelo oligogénico, o multifactorial, donde es necesaria la compleja interacción entre factores genéticos y ambientales para expresar el fenotipo (42).

Un fenómeno descrito con relativa frecuencia en pacientes con MCA, es que la penetrancia de estas variantes no alcanza el 100%, quedando muy por debajo de lo descrito para otras miocardiopatías. Aunque la edad, o el sexo, son uno de los factores determinantes de la expresividad, y pese a que el diagnóstico de la enfermedad está

determinado por los criterios utilizados, como veremos más adelante, diferentes estudios ponen de manifiesto que hasta el 60% de los familiares de primer grado portadores de una variante causal no cumplían criterios de enfermedad (40,43). Esto refleja la baja penetrancia de la enfermedad. Hecho más manifiesto si usamos datos provenientes de estudios poblacionales como el realizado en un área hospitalaria de Estados Unidos, donde se realizó un exoma completo a más de 60.000 personas, identificándose en 140 (0,23 %) la presencia de una variante de pérdida de función en un gen desmosómico, y en general, causal de MCA, coincidiendo la frecuencia poblacional con las que obtenemos actualmente en bases de datos poblacionales como gnomAD (44). Estudiados clínicamente, ninguno de estos pacientes alcanzaba criterios definitivos de MCA. Estimándose, en consecuencia, una prevalencia de 1:5000, y una penetrancia del 6% (44).

Estos datos, refuerzan la idea de que la penetrancia de estas variantes es más baja de lo esperado. Y se extendió la idea de que se necesitan otros factores ambientales, para expresar el fenotipo. Llegándose a describir que, hasta una quinta parte de los pacientes con MCA, podrían tener una segunda variante en otro gen (40). O que el deporte de alta intensidad favorece una mayor penetrancia, así como una expresividad más grave y más precoz (45). Sin embargo, estos fenómenos, en el caso de la MCA izquierda no están bien descritos o no son evidentes.

Un resumen de las bases genéticas y sus correlaciones genotipo-fenotipo pueden verse en la Tabla 1 y Figura 1.

Tabla1: Resumen de las características genéticas de la MCA y su correlación fenotípica con los diferentes subtipos de la enfermedad.

Gen	Patrón de herencia	Fenotipo	Referencia
Desmosómicos			
<i>JUP</i>	AD/AR (Naxos)	VI/BV	McKoy et al. (19)
<i>DSP</i>	AD/AR (Carvajal)	VI/BV	Norgett et al. (39)
<i>PKP2</i>	AD/AR también reportado	VD/BV	Gerull et al. (40)
<i>DSG2</i>	AD/AR también reportado	VD/BV	Awad et al. (41)
<i>DSC2</i>	AD/AR síndrome cardiocutáneo	VD/BV	Syrris et al. (42)
<i>TMEM43</i>	AD	VD/BV	Merner et al. (43)
<i>LMNA</i>	AD	VI/BV; overlap MCD, miopatías...	Quarta et al. (44)
Gen	Patrón de herencia	Fenotipo	Referencia
No desmosómicos			
<i>TMEM43</i>	AD	VD/BV	Merner et al. (43)
<i>LMNA</i>	AD	VI/BV; overlap MCD, miopatías...	Quarta et al. (44)
<i>DES</i>	AD	VI/BV; overlap MCR, trastorno conducción...	Hedberg et al. (45)
<i>CTNNA3</i>	AD	VD/BV baja penetrancia	van Hengel et al. (46)
<i>PLN</i>	AD	VI/BV	van der Zwaag et al. (47)

Gen	Patrón de herencia	Fenotipo	Referencia
<i>TGFB3</i>	AD	VD	Beffagna et al. (48)
<i>TTN</i>	AD	VI/BV; overlap MCD	Taylor et al. (49)
<i>SCN5A</i>	AD	VI/BV; overlap sind arrítmicos	Cerrone et al. (50)
<i>CDH2</i>	AD	VD/BV	Mayosi et al. (51)

AD: autosómico dominante, AR: Autosómico recesivo, VI: ventrículo izquierdo, VD: ventrículo derecho, BV: biventricular.

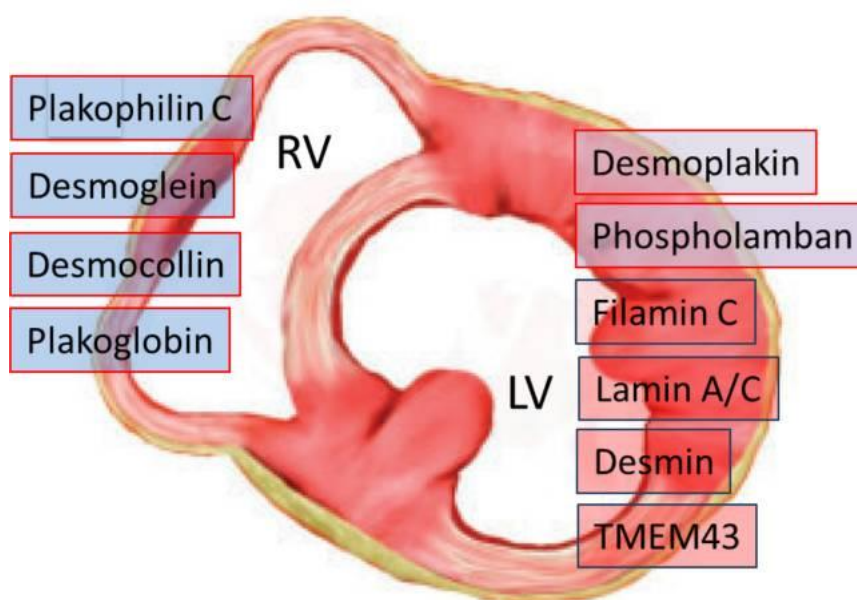


Figura 1. Genes causantes de MCA según la afectación ventricular predominante. Extraído de Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. Heart. 2022 May;108(9):733-743.

1.1.4.5 Utilidad del estudio genético en la MCA

Al igual que con otro tipo de miocardiopatías, la realización de EG en la MCA es una indicación de clase I, siendo útil para el diagnóstico, el estudio familiar, o la

estratificación pronóstica (46). El tipo de estudios recomendados van desde pequeños paneles (fundamentalmente a nivel asistencial), hasta exomas o genomas (en un contexto de investigación). Las recomendaciones actuales sugieren, al menos, la realización de paneles que incluyan una lista mínima de genes causales de MCA y de las principales fenocopias. Así como la utilización de algoritmos que permitan la detección de copy number variations (CNVs), o Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), ya que hasta un 5 % de las variantes causales pueden deberse a inserciones o deleciones no evidenciables por técnicas de secuenciación convencional (19).

Los test genéticos son especialmente útiles en los casos que no alcanzan un diagnóstico definitivo, así como para la detección de familiares en riesgo sin fenotipo, permitiendo un asesoramiento profesional, deportivo y/o reproductivo. Así como una reducción de costes al evitar un seguimiento innecesario (7).

Otro de los escenarios especialmente útiles del EG en la MCA es la autopsia molecular. Hasta la mitad de pacientes con MCA tienen un familiar con MS. Y en pacientes fallecidos por MS, cuya autopsia es “blanca”, el EG puede esclarecer las causas de la muerte, por lo que las guías de práctica clínica, recomiendan su inclusión sistemática (46).

1.1.5 Anatomía patológica

Las características anatomopatológicas de las autopsias de pacientes con MCA fallecidos por muerte súbita constituyeron los primeros hallazgos que arrojaron luz sobre la existencia de las formas izquierdas de la MCA. Y aunque hoy se asume que, en la MCA, la afectación BV es lo más frecuente, hasta $\frac{3}{4}$ partes de los pacientes con MCA

pueden tener afectación izquierda en autopsias (47,48), merece la pena describir las diferencias anatomopatológicas en función de la afectación ventricular predominante.

La MCA es una miocardiopatía estructural caracterizada por la presencia de distrofia del miocardio a todos los niveles (VD, VI y también del miocardio auricular (6) con la consecuente sustitución progresiva de cardiomiocitos normales por tejido fibroadiposo. Los cardiomiocitos se van atrofiando de forma progresiva del epicardio al endocardio hasta convertirse en transmural si la MS no interrumpe el proceso en algún momento, alcanzándose una fase final de desaparición de la masa contráctil del VD, que pasa a ser una pared fibrosa con islotes de cardiomiocitos que puede confundirse con la enfermedad de Uhl (49). En las formas izquierdas, el inicio de la distrofia puede no localizarse inicialmente en el epicardio, y puede tener una localización más medioventricular, pudiendo conformar un anillo fibroso que respeta el endocardio y epicardio, diferenciándose así de la MCA de predominio derecho (50).

Tradicionalmente se han descrito como características macroscópicas patognomónicas de la MCA la presencia de múltiples aneurismas en la pared libre del VD, que dan un aspecto de acordeón, ubicados en lo que tradicionalmente se ha descrito como el "triángulo de displasia" (es decir, tracto de entrada, vértice y tracto de salida del VD) (2,14). Sin embargo, estos hallazgos ocurren en las formas derechas de la enfermedad, y se encuentran ausentes o en menor medida en las formas izquierdas (47). A medida que avanza la enfermedad, se incrementa el porcentaje de transmuralidad, y la afectación de ambos ventrículos no es infrecuente, con dilatación de ambas cámaras cardíacas, y con una menor afectación del tabique interventricular (6).

Desde el punto de vista histológico, la MCA se caracteriza por el reemplazo fibroadiposo del miocardio ventricular, independientemente del sustrato genético de los pacientes. Los cambios histopatológicos, al igual que lo descrito en macroscopía suelen

comenzar en el epicardio, extendiéndose en la evolución al endocardio, con adelgazamiento de la pared y con la formación de aneurismas únicos o múltiples cuya pared es prácticamente tejido cicatricial, y que constituyen hallazgos constantes en pacientes con MCA derecha. En la MCA el adelgazamiento y dilatación de las paredes ventriculares son menos frecuentes y evidentes por la propia naturaleza del VI. Así como la localización típica para el VD la teníamos en el denominado triángulo de la displasia, en las formas izquierdas, la infiltración fibroadiposa suele limitarse al subepicardio o capas medias de la región inferoposterolateral, con mayor o menor extensión en función de la fase de la enfermedad (47). Sin embargo, aquellos pacientes que son portadores de variantes patogénicas de MCA en estadios tempranos de la enfermedad y que experimentan una MS, este hallazgo puede ser poco o nada evidente, ya que estos hallazgos se consideran como el sustrato típico de las etapas tardías o "manifiestas" de la enfermedad. De forma que las características que se podrían observar en estos pacientes durante las fases iniciales de la enfermedad serían otras anomalías histológicas como la hipertrofia, vacuolización, disimetría y dismorfia de los núcleos celulares de los cardiomiocitos y que en conjunto se los conoce como "cambios cardiomiopáticos" de la MCA.

Los cambios anatomopatológicos descritos, pueden ocurrir de forma continua, o más típicamente en forma de episodios agudos de "miocarditis" clínicos o subclínicos acompañados por la presencia de necrosis de cardiomiocitos e infiltración de células inflamatorias, que se han informado hasta en el 60-80% de las muestras cardíacas post-mortem/trasplante y consisten principalmente en linfocitos T en las áreas de reemplazo fibroadiposo, pero que también incluyen células polimorfas en estas fases calientes o inflamatorias de la enfermedad (50). El mecanismo por el que tienen lugar estos episodios, es a día de hoy controvertido, barajándose distintas posibilidades. Por un lado,

una lesión mecánica, como el deporte vigoroso es el iniciador clave de una lesión miocárdica que desencadena un daño miocárdico progresivo, seguido de una respuesta inflamatoria (51) y por otro la detección de genomas virales en muestras de tejido miocárdico de estos pacientes planteó la posibilidad de una etiología viral como causa de los episodios. Aunque, lo más probable, es que los virus sean un hallazgo incidental, o como mucho, que la degeneración de las células miocárdicas favorezca el asentamiento de virus cardiotropos (52).

Los hallazgos histopatológicos forman parte de los criterios diagnósticos de la MCA independientemente de los criterios utilizados. Se ha descrito que el análisis de tejido del VD obtenido mediante biopsias endomiocárdicas (BEM) permite el diagnóstico de hasta un 86% de los pacientes con MCA, y puede establecer un diagnóstico definitivo en pacientes clasificados como “borderline” en hasta un 28%. Siendo la BEM especialmente importante en pacientes sin diagnóstico genético o en los que se quiera excluir una fenocopia. No obstante, su uso está poco extendido y la rentabilidad en la MCA izquierda se desconoce (53).

En resumen, y a pesar de diferencias en la localización de los hallazgos histopatológicos que permiten una subclasificación de la MCA en formas derechas, izquierdas o biventriculares, la característica histopatológica común en todas las formas es la presencia de infiltración adiposa, fibrosis de reemplazo e islotes de cardiomiocitos degenerados intercalados y puede estar asociada con infiltrados inflamatorios. La importancia de la diferencia en localización de estas lesiones, junto con otros factores, y su relación con el pronóstico de estos pacientes es desconocido a día de hoy, y es uno de los objetivos de esta tesis doctoral.

1.1.6 Patogenia

A lo largo de los años, ha habido diferentes modelos etiopatogénicos de la MCA. Inicialmente se pensó que la MCA era el resultado de una displasia de los cardiomiocitos (de ahí su nombre inicial) y que las manifestaciones se debían a un mal desarrollo embrionario del VD. Investigaciones posteriores demostraron que la MCA se desarrollaba a lo largo de la vida, especialmente después de la pubertad, y las alteraciones histopatológicas no estaban presentes en el momento del nacimiento como en una enfermedad congénita, por lo que esta teoría se desechó (51). Otra de las teorías propuestas, es que la MCA es consecuencia de un proceso inflamatorio en respuesta a infecciones virales. Esta teoría se vio respaldada tras el informe de casos de MCA que cursaban como miocarditis aguda y al detectarse genoma viral en las BEM (54). Estudios de investigación básica respaldaron esta teoría al demostrar que la inoculación de agentes virales en ratones era capaz de provocar inflamación miocárdica y cambios histopatológicos similares a los producidos en la MCA (55). Sin embargo, actualmente, aunque se reconoce que la inflamación, puede jugar un papel en la etiopatogenia de la MCA, esta teoría ha perdido peso al no encontrarse en todos los casos de MCA presencia de genoma viral, especialmente en biopsias cardíacas de MCA con un alto componente familiar (52).

El conocimiento de las bases genéticas de la MCA, generó la hipótesis de que las mutaciones que afectaban a las proteínas desmosómicas generaban una alteración mecánica entre las células. Básicamente, la alteración de los desmosomas, provoca una debilidad del acoplamiento celular, bien en los propios desmosomas o estructuras adyacentes, como las uniones adherentes o gaps, entre otras, en función del sustrato genético. El corazón debido a su constante movimiento, y en especial en los deportistas, que están sujetos a un mayor estrés mecánico, la debilidad de las uniones intercelulares,

provocarían el desprendimiento y la puesta en marcha de mecanismos apoptóticos con la subsiguiente muerte celular, inflamación y pérdida de miocardio con los cambios progresivos histopatológicos descritos previamente (56). La pérdida del acoplamiento intercelular normal, que es necesario para la correcta transmisión de los impulsos eléctricos a lo largo de los miocitos, provocaría también un acoplamiento eléctrico anormal, con retrasos o bloqueos en la transmisión de la señal eléctrica aumentando la susceptibilidad para el desarrollo de arritmias ventriculares malignas, además del ya generado por la creación de cicatrices miocárdicas que contribuirían a la patogenia de la MCA (57).

El reconocimiento de la existencia de formas izquierdas de la enfermedad, y fundamentalmente el reconocimiento de un sustrato genético diferente, extendió la idea, de que la MCA es el resultado de diferentes procesos fisiopatológicos, con mecanismos desencadenantes, alteraciones moleculares y fenómenos perpetuantes diferentes, que dan como resultado la aparición de una enfermedad miocárdica especialmente arrítmica que hemos denominado MCA. Y que es el resultado de un conjunto de enfermedades diferentes, más heterogéneas de lo que se pensaba inicialmente, y que requieren de un manejo molecular específico.

1.1.6.1 Patogenia MCA desmosómica

La mayoría de los conocimientos de los que se dispone acerca de la fisiopatología de la MCA se basan en estudios de los cambios moleculares en genes desmosómicos. Como se ha dicho previamente, la pérdida del acoplamiento celular es el hecho fisiopatológico fundamental, y especialmente en los casos de MCA de predominio derecho. Diferentes modelos celulares basados tanto en variantes genéticas haploinsuficientes como en modelos dominantes negativos (58,59) producen cambios en

las uniones intercelulares similares, lo que respalda una vía fisiopatológica común. Ratones que sobreexpresan la mutación p.N271S en *DSG2* presentan un ensanchamiento del espacio intercelular, y posteriormente fibrosis y necrosis. Los ratones knock-out para *DSP*, al igual que el modelo dominante negativo previo, presentaban ruptura de los desmosomas, ensanchamiento del espacio intercelular, pérdida de la adhesión de los miocitos, posteriormente depósitos de grasa y episodios arrítmicos frecuentes.

De forma paralela a los cambios estructurales se producen alteraciones de la conducción e inestabilidad eléctrica no debidas a la interrupción física, si no debida a alteraciones entre las proteínas estructurales desmosómicas como los canales iónicos, la conexina 43 o el canal de sodio, sin que necesariamente se produzcan cambios estructurales. Por ejemplo, el silenciamiento de *PKP2* en ratones producía una señal reducida en Cx43, Nav1.5 y AnkG en el espacio interdesmosómico (60). O los corazones de ratones mutantes para la variante p.N271S en *DSG2* presentaban alteraciones en el comportamiento eléctrico por una alteración en la interacción entre la desmogleína y en canal de sodio (Nav1.5) antes de que se desarrollasen cambios citopáticos típicos de la MCA (61).

Otra de las hipótesis fisiopatológicas involucradas en los procesos de remodelación cardíaca, implican complejas vías de señalización intracelular que afectan a factores de transcripción y de expresión génica de otras moléculas con un papel en los procesos de adipogénesis. Así se ha descrito que la supresión de la vía canónica de Wnt/ β -catenina puede conducir a una mayor adipogénesis. Esta hipótesis se ha visto refrendada en modelos de laboratorio como el de ratones mutantes para *DSP*, en los que se evidenció un incremento de las cateninas en el núcleo celular y una disminución de la señalización mediada por la vía Wnt/ β -catenina (62). Y de forma contraria, cuando se inhibe la glucógeno sintasa quinasa-3 beta ($GSK3\beta$), que es un enzima implicado en la degradación

de la β -catenina, y cuya inhibición incrementa la actividad de la vía Wnt/ β -catenina, se observa una remodelación adversa de las proteínas desmosómicas, con una mejora en el fenotipo cardíaco, convirtiéndose en una diana terapéutica prometedora (63).

Otras hipótesis, que implican otras vías de señalización celular como la Hippo/YAP (64), procesos de regulación transcripcional a través de microRNAs (65), metilación génica o la homeostasis del calcio, son otros de los mecanismos hipotetizados en diferentes modelos experimentales y cuyo papel en la fisiopatología de esta enfermedad todavía están por dilucidar (66).

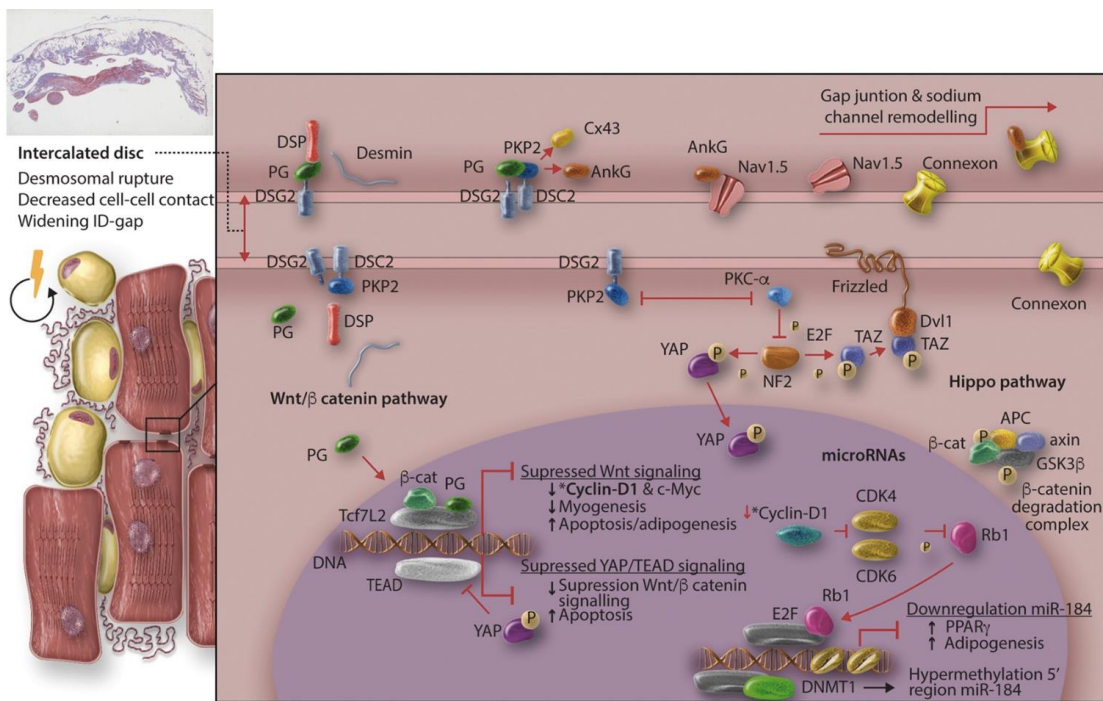


Figura 2: Resumen de la fisiopatología de la MCA desmosómica. Extraído de Hoorntje ET, Te Rijdt WP, James CA, Pilichou K, Basso C, Judge DP, Bezzina CR, van Tintelen JP. Arrhythmogenic cardiomyopathy: pathology, genetics, and concepts in pathogenesis. Cardiovasc Res. 2017 Oct 1;113(12):1521-1531.

1.1.6.2 Patogenia MCA no desmosómica

A diferencia de lo que ocurre con la MCA desmosómica, la evidencia sobre la fisiopatología de la MCA no desmosómica es más escasa. La heterogeneidad genética de las formas izquierdas ha evidenciado alteraciones en proteínas diferentes (enzimas, proteínas estructurales...) y de localización diferente (nucleares, citoplasmáticas...), e implicadas en vías de señalización diferente sin poder establecerse hasta la fecha una vía fisiopatológica común. Se presupone un mecanismo fisiopatológico similar a las formas derechas en aquellas formas cuya causa genética sea una variante desmosómica, aunque se desconoce el por qué de la predominancia izquierda.

Se han descrito diferentes hallazgos fisiopatológicos para cada uno de los genes involucrados en la MCA no desmosómica. Así por ejemplo, el análisis inmunohistoquímico del miocardio de pacientes con MCA por truncamientos en *FLNC* mostró la ausencia de agregados citoplasmáticos de esta proteína, a diferencia de lo descrito para las miopatías recesivas y con un fenotipo dominante negativo, lo que generó la hipótesis de que los truncamientos en *FLNC* disminuirían el nivel de proteína normal lo que afectaría a la transducción de fuerzas mecánicas en los discos intercalados, debilitando la unión del disco Z en la membrana citoplasmática (17). Hechos comprobados en modelos de pez cebra donde se producían alteraciones de las uniones intercelulares y el sarcómero (67). Otro mecanismo diferente es el de la alteración de la homeostasis del calcio. El fosfolambano es una proteína fundamental para el correcto funcionamiento del retículo sarcoplásmico, responsable de la liberación y almacenaje del calcio intracelular. Para que la contracción miocárdica se produzca, es necesario que se libere calcio del retículo sarcoplásmico y lo contrario para la relajación donde el calcio es reintroducido al retículo (68). En este proceso interviene la bomba de calcio ATPasa dependiente del retículo sarcoplásmico denominada SERCA2a, regulada a su vez por el

fosfolambano (68). PLN inhibe la acción de SERCA2a impidiendo el transporte de calcio al interior del retículo incrementando los niveles de calcio citoplasmáticos. Cuando PLN se fosforila, deja de actuar sobre SERCA2a, y SERCA2a pierde el efecto inhibitor de PLN incrementando así la actividad de SERCA2a lo que provoca un incremento de calcio dentro del retículo sarcoplásmico y un descenso del calcio citoplasmático favoreciéndose la relajación muscular (69). La mutación más estudiada de *PLN*, la p.R14del provoca una super inhibición irreversible de la bomba SERCA2a, incrementando las concentraciones citoplasmáticas de calcio de forma constitutiva lo que favorece las arritmias ventriculares y un remodelado adverso del miocardio (70). Existen muchos otros mecanismos celulares como modificaciones en las señales de transcripción nuclear como las descritas en la *LMNA/C* o en *TMEM43* (71) e incluso es probable que diferentes mutaciones puedan involucrar a mecanismos fisiopatológicos diferentes, lo que dificulta aún más la comprensión en integración de todos los mecanismos subyacentes en este grupo de patologías.

1.1.7 Manifestaciones clínicas

Los primeros síntomas de la enfermedad suelen aparecer en adultos jóvenes, entre los 13 y los 40 años, por lo tanto, no se trata de una patología congénita. Los síntomas más frecuentes son las palpitaciones, el síncope/presíncope o la MS, y más raramente síntomas debidos a la presencia de insuficiencia cardíaca derecha o izquierda. En ocasiones, pueden presentar episodios de “miocarditis-like”, fundamentalmente en las formas dominantes izquierdas, con clínica a brotes de dolor, cambios electrocardiográficos y elevación de marcadores de necrosis miocárdica semejante a lo que ocurre en una miocarditis viral

(72). Tradicionalmente, se han descrito varias fases evolutivas en la historia natural de la MCA fundamentalmente derechas (Figura 3):

1. La **fase prehistológica**, desde el nacimiento al inicio de la enfermedad.
2. La **fase preclínica**, durante la cual se observan cambios histológicos iniciales (muerte de cardiomiocitos y reemplazo fibroadiposo), sin alteraciones macroscópicas o electrocardiográficas.
3. La **fase eléctrica**, caracterizada por la aparición de anomalías eléctricas (cambios en el ECG y/o latidos ventriculares prematuros) y posteriormente cambios estructurales (dilatación y/o disfunción ventricular global o segmentaria), sin la presencia de síntomas clínicos.
4. La **fase sintomática**, que se caracteriza por la presencia de síntomas arrítmicos, arritmias ventriculares sostenidas y/o MS, típicamente en varones jóvenes y deportistas.
5. Y una última **fase terminal** con predominio de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva derecha o biventricular (ascitis, edemas, disnea...).

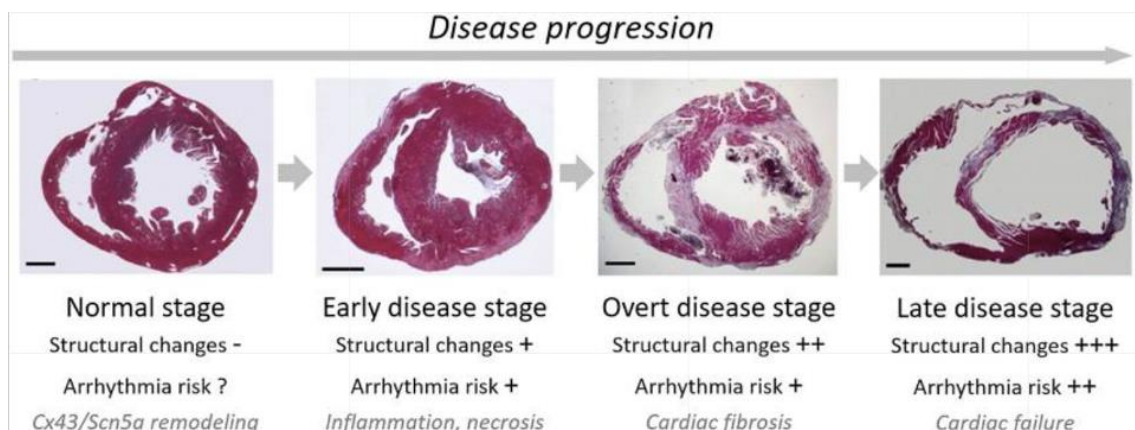


Figura 3: Fases evolutivas de la miocardiopatía arritmogénica (MCA). Extraído de Pilichou, K., Remme, C. A., Basso, C., Campian, M. E., Rizzo, S., Barnett, P., ... Bezzina, C. R. (2009). Myocyte necrosis underlies progressive myocardial dystrophy in mousedsg2-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *The Journal of Experimental Medicine*, 206(8), 1787–1802.

La MS puede ocurrir en cualquier fase del curso de la enfermedad, incluso en la fase preclínica en la que las arritmias ventriculares o la MS son la primera manifestación, por lo que muchos estudios han intentado definir factores pronósticos que determinen un riesgo arrítmico temprano para mejorar la estratificación del riesgo y prevenir eventos fatales (72,73).

Estas fases y estadios clínicos se han descrito para las formas derechas de la enfermedad y se supone que las formas izquierdas deben tener una historia natural semejante con alguna peculiaridad descrita previamente como los episodios de “miocarditis-like”.

1.1.8 Alteraciones electrocardiográficas

Las alteraciones electrocardiográficas suelen ser una de las manifestaciones más tempranas de la enfermedad, precediendo, en general, a las alteraciones estructurales (74). Además, las alteraciones electrocardiográficas forman parte, como veremos más adelante, de los criterios mayores para el diagnóstico de las formas derechas y son un criterio menor para las izquierdas (75–77). Podemos dividir las alteraciones electrocardiográficas en alteraciones de la despolarización, repolarización y arritmias ventriculares.

1.1.8.1 Alteraciones de la despolarización:

Aunque se han descrito alteraciones del ritmo en pacientes con MCA, con una mayor tendencia a caída en fibrilación auricular, y una mayor tendencia a presentar anomalías en la conducción auriculoventricular, especialmente en algunos genotipos de MCA izquierda como en la desmina o en *LMNA/C* (78,79) , la mayoría de los pacientes con MCA se encuentran en ritmo sinusal con un intervalo PR normal y un complejo QRS con eje y duración dentro de la normalidad. Los portadores de una variante patogénica sin expresión fenotípica suelen tener un ECG normal, y en estos individuos el riesgo de presentar MS es muy bajo (80). Y de forma general, la presencia de un ECG normal suele acompañarse de ninguna o pocas alteraciones estructurales (80).

A medida que se pierde tejido miocárdico y la cantidad de tejido fibroadiposo se incrementa, el avance del frente de ondas correspondiente a la despolarización ventricular empeora (81), produciéndose retrasos en la activación de los cardiomiocitos que se manifiesta en el ECG de superficie como una prolongación del QRS, en concreto, como un ascenso retrasado de la onda S o un ensanchamiento final del QRS de más de 55 milisegundos desde el nadir de la onda S hasta el final de QRS. Estas alteraciones forman parte de los criterios menores y pueden ser una de las manifestaciones más tempranas de la enfermedad (81,80). Figura 4 (a, b).

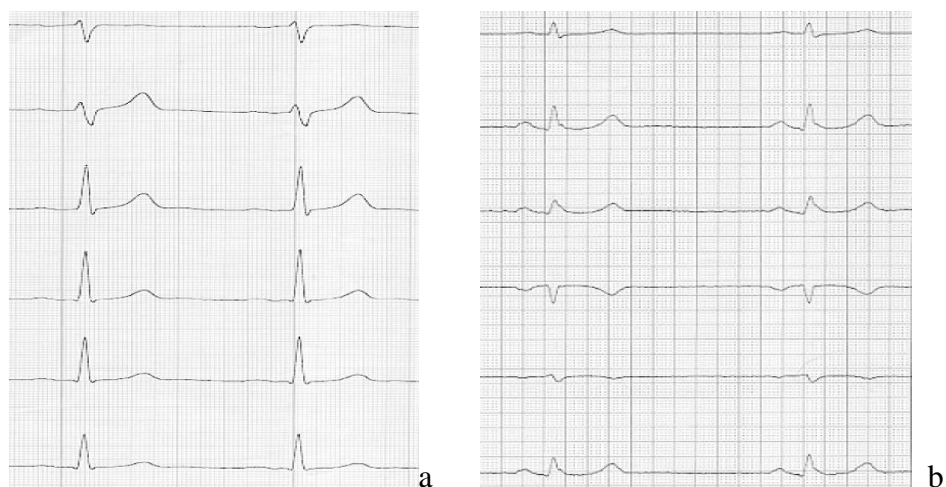


Figura 4: Anomalías despolarización.

a) Prolongación del QRS ≥ 100 ms en derivaciones V1 y V2. b) Anomalías Prolongación del QRS en derivaciones inferiores con posdespolarizaciones final en derivaciones DII y aVF.

Extraído de Peters S, Trümmel M. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy: value of standard ECG revisited. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2003 Jul;8(3):238-45.

En algunos casos de MCA, especialmente en las formas derechas, los potenciales de acción se retrasan más allá del QRS, generando un vector de despolarización visible en el ECG de superficie, que se conocen con el nombre de onda épsilon (Figura 5). La existencia de ondas épsilon, se ha considerado como un marcador de mal pronóstico en los pacientes con MCA derecha, ya que reflejan áreas miocárdicas con distintos períodos de activación, facilitando la aparición de arritmias malignas (82). Pese a no ser patognomónica, ya que puede visualizarse en otros procesos que cursan con fibrosis miocárdica, se considera un criterio mayor de MCA derecha.



Figura 5: Anomalías despolarización. Ondas épsilon.

Extraído de Peters S, Trümmel M. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy: value of standard ECG revisited. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2003 Jul;8(3):238-45.

Otras alteraciones en el QRS son más inespecíficas, complejos QRS fragmentados, con diversas morfologías, y que también se incluyen dentro de criterios diagnósticos. La presencia y el número de derivaciones con QRS fragmentados se asocian con un peor pronóstico arrítmico y una mayor frecuencia de arritmias ventriculares (83).

Sin embargo, la visualización de las alteraciones de la despolarización no es sencilla, y especialmente, cuando se utilizan filtros de señal, como correctores del movimiento. Por lo que, tanto en los criterios diagnósticos de la TFC de 1994 y 2010 (76,75), se aceptó la utilización de registros electrocardiográficos promediados (signal averaged ECG o SAECG) que permiten detectar anomalías de la despolarización si se cumplen mediante esta técnica 1 de los 3 criterios propuestos cuando la duración del QRS en el ECG de superficie no se prolongase más allá de ≥ 110 mseg: (i) duración del QRS filtrado (fQRS) ≥ 114 ms, (ii) duración de las señales del QRS terminal con amplitud $< 40 \mu\text{V}$ (LAS-40) ≥ 38 ms, y (iii) el voltaje cuadrático medio de los 40 ms terminales del complejo QRS filtrados (RMS-40) $\leq 20 \mu\text{V}$. Estos criterios fueron mejorados para que incrementasen su especificidad proponiéndose que se cumpliesen 2 de los 3 criterios con las siguientes modificaciones: (i) fQRS ≥ 145 ms, (ii) LAS-40 > 50 ms y (iii) RMS-40 $< 17.5 \mu\text{V}$ (83). Pese a lo barato de la técnica, su uso no muy extendido entre los diferentes centros hizo que dicha técnica se excluyera de los últimos criterios diagnósticos de la enfermedad. No recomendándose su uso en los “criterios de Padua” (77). Figura 6 (a, b).

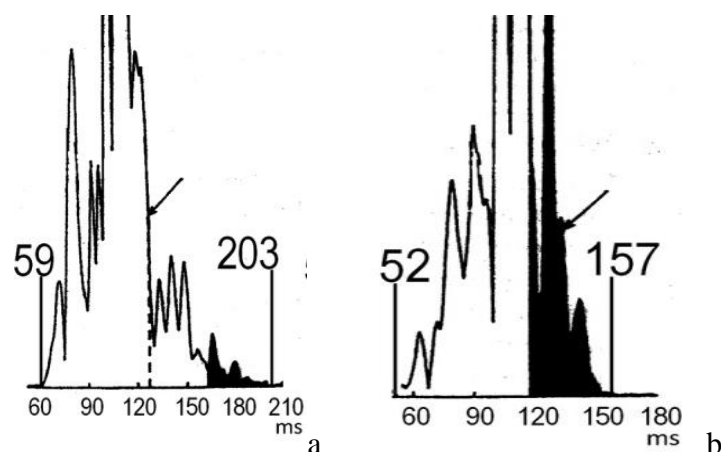


Figura 6: Electrocardiograma de señal promediada.

a) Paciente con enf de Naxos, presencia de postpotenciales muy tardíos. b) Control sano. Ausencia de potenciales tardíos.

Extraído de Gatzoulis KA, Arsenos P, Trachanas K, Dilaveris P, Antoniou C, Tsiachris D, Sideris S, Kolettis TM, Tousoulis D. Signal-averaged electrocardiography: Past, present, and future. *J Arrhythm.* 2018 May 28;34(3):222-229.

Los bajos voltajes del QRS, aunque pueden observarse en varias enfermedades como la amiloidosis, o cuando existen derrames pericárdicos (84,85), constituyen otros de los hallazgos típicos de la MCA (82). Llegándose a establecer una correlación eléctrica y anatómica, ya que son más frecuentes cuando existe una afectación del VI o biventricular, y siendo, además, un predictor de arritmias ventriculares malignas (82). No obstante, es posible observar bajos voltajes en deportistas, donde se pueden observar hasta en el 4% sin repercusión pronóstica (86). Por lo que estos hallazgos se han de correlacionar con el resto de anomalías detectadas.

1.1.8.2. Alteraciones de la repolarización

La alteración electrocardiográfica típica de la repolarización en los pacientes con MCA, es la inversión de la onda T. La inversión de la onda T en V2-V3 se consideró un criterio menor para el diagnóstico de MCA derecha en los primeros criterios de 1994, se excluyó la negativización en V1 al considerarse que podría ser un hallazgo de la normalidad y siempre que se visualizase en un individuo que no presentase un bloqueo de rama derecha y que hubiera pasado la pubertad (75). Los nuevos criterios de 2010 incluyeron la derivación V1 a diferencia de la del 1994 como criterio diagnóstico pero subclasificaron los hallazgos en criterios menores y mayores en función de si la negativización de la onda T se extendía de V1 a 3 en ausencia de bloqueo de rama derecha (criterio mayor) o menor si sólo comprendía a V1-2 o en los casos en los que el paciente presentaba un bloqueo de rama derecha y presentaba negativización de la onda T más allá de V3 y que por lo tanto no podía justificarse como consecuencia del trastorno de

conducción (76). La presencia de ondas T en derivaciones izquierdas no fue un criterio diagnóstico aceptado hasta los TFC-2010. En los criterios de 1994 no se incluía, y en los actuales criterios de Padua, no solo se reconocen como criterio menor, si no que son uno de los criterios definitorios de MCA de predominio izquierdo (76,87).

Aunque la presencia de ondas T invertidas puede verse en muchas enfermedades cardíacas, como la cardiopatía isquémica, la MCH u otras enfermedades. La localización, y la extensión de estos cambios electrocardiográficos se relacionan con el subtipo de MCA, así en la derecha se localizan en V1-V3, y si se afecta el VI se observará una negativización en derivaciones inferolaterales, extendiéndose a derivaciones anteriores o derechas. Cuanto mayor sea la afectación ventricular, mayor número de derivaciones se afectarán, pudiendo verse negativización de las ondas T en prácticamente todas las derivaciones: inferiores, laterales, anteriores o incluso derechas en la forma biventricular (figura 7).

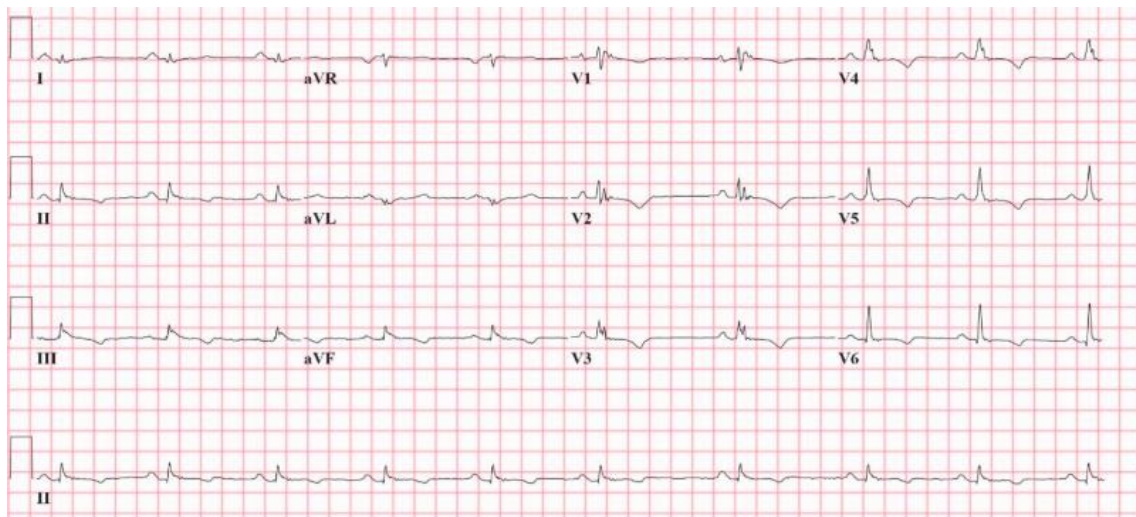


Figura 7: ECG de paciente de 47 años del Hospital Vall d' Hebrón con MCA biventricular por truncamiento en *FLNC*.

1.1.8.3. Arritmias ventriculares

Pese a que las arritmias ventriculares forman parte de la definición y la característica más importante de este tipo de miocardiopatía, la presencia de arritmias ventriculares de origen izquierdo para el diagnóstico de la variante izquierda es a día de hoy un criterio menor de enfermedad, a diferencia de lo que ocurre con las arritmias de origen derecho, que han ido adquiriendo un peso diagnóstico progresivo en los diferentes criterios diagnósticos pasando de un criterio menor en los de 1994 a uno mayor en los de 2010 o en los actuales criterios de Padua (75–77).

Al igual que ocurre, como se dijo previamente, con la inversión de la onda T, el origen de las arritmias ventriculares, sean extrasístoles, TVNS o TVS, dan idea del origen o del ventrículo afecto en la MCA, guardando relación con el genotipo subyacente (88). Así, la ectopia ventricular aislada con morfología de BRIHH es típica de la MCA derecha, con la excepción de las extrasístoles con origen en el tracto de salida del VD, que, aunque también pueden verse en la MCA, pueden observarse en la taquicardia del TSVD, por lo que se ha rebajado su peso en el diagnóstico de esta enfermedad constituyéndose un criterio menor de enfermedad (76,77). Y las EEVV, TVNS o TVS con morfología de BRDHH son típicas de la MCA izquierda, especialmente si tienen un origen inferolateral y sus hallazgos ocurren en pacientes que presentan inversión de la onda T en derivaciones posterolaterales (88). Figura 8.

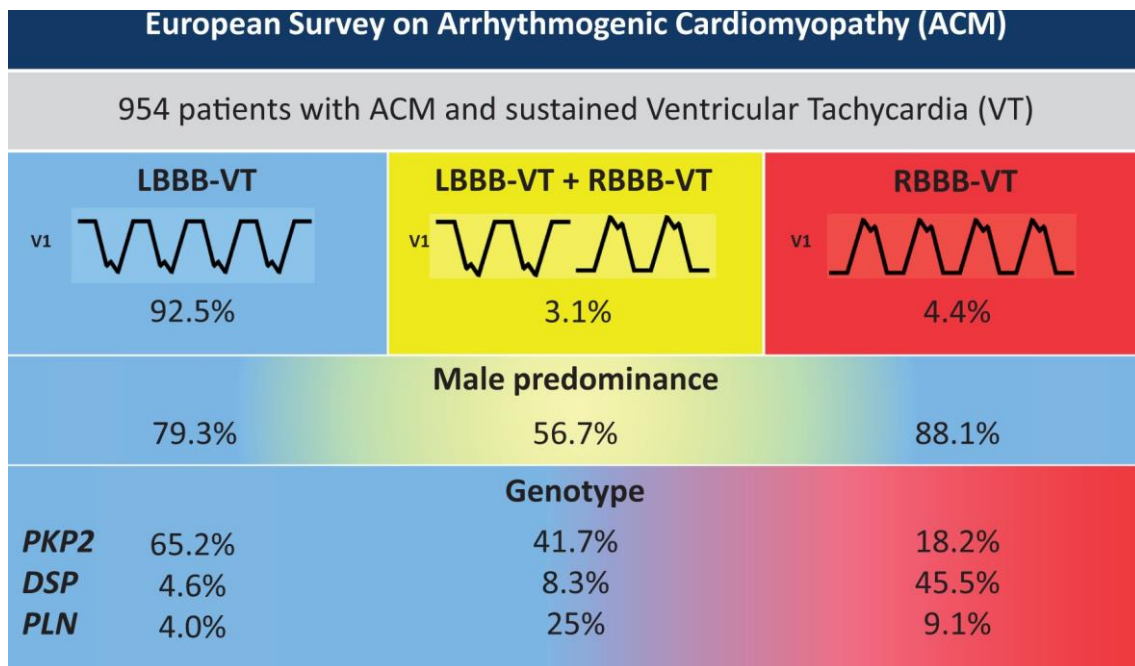


Figura 8: Tipos de TV en función del subtipo de MCA y genotipo. Extraído de Belhassen B, Laredo M, Roudijk RW, Peretto G, Zahavi G, Sen-Chowdhry S, Badenco N, Te Riele ASJM, Sala S, Duthoit G, van Tintelen JP, Paglino G, Sellal JM, Gasperetti A, Arbelo E, Andorin A, Ninni S, Rollin A, Peichl P, Waintraub X, Bosman LP, Pierre B, Nof E, Miles C, Tfelt-Hansen J, Protonotarios A, Giustetto C, Sacher F, Hermida JS, Havranek S, Calo L, Casado-Arroyo R, Conte G, Letsas KP, Zorio E, Bermúdez-Jiménez FJ, Behr ER, Beinart R, Fauchier L, Kautzner J, Maury P, Lacroix D, Probst V, Brugada J, Duru F, de Chillou C, Bella PD, Gandjbakhch E, Hauer R, Milman A. The prevalence of left and right bundle branch block morphology ventricular tachycardia amongst patients with arrhythmogenic cardiomyopathy and sustained ventricular tachycardia: insights from the European Survey on Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Europace*. 2022 Feb 2;24(2):285-295.

1.1.9 Técnicas de imagen

Las diferentes técnicas de imagen, en especial, la ecocardiografía y la RMC, son fundamentales para establecer el diagnóstico de MCA. Las mejoras tecnológicas y la mayor precisión para detectar anomalías estructurales y funcionales en pacientes con sospecha de MCA, han hecho que otras técnicas, como la BEM o la angiografía invasiva, se reserven para casos puntuales o en los que existen dudas diagnósticas con otras entidades como la miocarditis o la sarcoidosis donde la exclusión de agentes virales o la

demostración de alteraciones anatomopatológicas sean necesarias para la toma de decisiones clínicas (89). Además, las modernas técnicas de imagen, especialmente la RM con las nuevas secuencias y la mejora en las secuencias de contraste, permiten un diagnóstico más temprano, por lo que su uso, constituye uno de los pilares del diagnóstico, especialmente en las formas izquierdas, donde la demostración de realce tardío, es un criterio mayor, teniendo incluso más peso diagnóstico que las arritmias ventriculares de origen izquierdo (77).

1.1.9.1 Ecocardiografía

El ecocardiograma es la primera técnica de imagen para el estudio de la MCA y la que más se utiliza para la monitorización, debido a su disponibilidad y coste-eficiencia. No obstante, el estudio ecocardiográfico para el diagnóstico de la MCA no es tan sencillo, y obliga a la realización de planos y medidas que no suelen realizarse de rutina. Por lo que si no existe una sospecha para su realización podrían obtenerse resultados falsamente normales. El protocolo de estudio de la MCA exige la evaluación segmentaria del VD y del TSVD, así como de la observación de la pared del VI especialmente en los segmentos inferolaterales. La evaluación ecocardiográfica se inicia con una evaluación cualitativa del VD y del VI, seguida de una evaluación cuantitativa, que en ocasiones, requiere la utilización de ecocardiografía avanzada (90).

Los hallazgos ecocardiográficos que han de hacer sospechar la presencia de una MCA son anomalías de la contractilidad regional de la pared libre del VD, o disfunción y/o dilatación del VD en ausencia de otra causa que lo justifique (por ejemplo, infarto de pared libre del VD o la agenesia parcial del pericardio). Los TFC de 1994 basaban el diagnóstico fundamentalmente en una valoración cualitativa de las imágenes obtenidas por angiografía o ecocardiografía 2D, los TFC 2010 añadieron una valoración cuantitativa

a estos criterios, pero solo incluían a la ecocardiografía 2D como criterio de imagen para el diagnóstico de la MCA. Los nuevos criterios de Padua ampliaron el espectro de técnicas de detección de estas anomalías tanto a angiografía, ecocardiografía o RM pudiendo emplearse las modernas técnicas de diagnóstico por imagen, utilizando como puntos de referencia los nomogramas preestablecidos para cada una de las diferentes técnicas de imagen (75–77).

Los parámetros recomendados para el diagnóstico de la MCA mediante ecocardiografía incluyen (tabla 2):

- El diámetro del TSVD medido desde el eje largo paraesternal o desde el eje corto paraesternal. Prefiriéndose el eje corto debido a su mayor reproducibilidad.
- Diámetro basal del VD.
- Excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE).
- Parámetros ecográficos avanzados: GLS VD, GLS VI y dispersión mecánica VD y VI por eco-2D, especialmente en el seguimiento de probandos o familiares en riesgo.
- Parámetros de función de VD especialmente por ecocardiografía 3D aunque no existen datos robustos sobre puntos de corte se han incluido en las recomendaciones de monitorización (90).

Otros datos de imagen por ecocardiografía que podrían ayudar al diagnóstico de la MCA incluyen datos cuantitativos de deformación miocárdica, eco-esfuerzo o uso de contraste ecocardiográfico, si bien hay pocos estudios al respecto y los resultados no están validados en grandes estudios multicéntricos. Recomendándose su uso, especialmente, en los familiares de los probandos que no cumplen criterios diagnósticos de MCA y en los que no se ha podido detectar una variante genética causal, en los que la detección de

pequeñas anomalías morfológicas o funcionales permitiría detectar individuos en riesgo de enfermedad en estadios precoces de la enfermedad (90,91).

Tabla 2: Parámetros cuantitativos ecocardiográficos recomendados para la MCA.

Parámetro	Anormal si...
Diámetro TSVD (eje largo) *	≥ 29 mm
Diámetro indexado TSVD (eje largo) *	≥ 16 mm/m ²
Diámetro TSVD (eje corto) *	≥ 32 mm
Diámetro indexado TSVD (eje corto) *	≥ 18 mm/m ²
Diámetro basal VD	≥ 41 mm
Cambio fraccional del área del VD*	≤ 40 mm
TAPSE	< 17 mm
Deformación longitudinal de la pared libre del VD	$< - 23$ %
Dispersión mecánica del VD	$> 25-30$ ms
FEVD	≤ 40 %
SLG del VI	$> - 18$ %

* Criterios menores para MCA en TFC 2010.

1.1.9.2 Resonancia magnética cardíaca

El estudio mediante RMC para la detección de anomalías estructurales y funcionales en el miocardio es mayor que el que ofrece la ecocardiografía, debido a una mejor resolución espacial y al permitir una caracterización tisular no invasiva del miocardio. Permitiendo además el diagnóstico de fenocopias como la miocarditis, la MCD o la MCH. No obstante, el diagnóstico debe basarse en la combinación de criterios familiares/genéticos, electrocardiográficos, arrítmicos, histológicos, funcionales y

estructurales, siendo extraños que un paciente con criterios diagnósticos por RMC no presente ninguna anomalía en el resto de criterios (92).

Las imágenes obtenidas mediante RMC han de incluir imágenes de cine. El grosor del corte ha de ser el más fino posible, lo que permite aumentar la precisión de la evaluación. Recomendándose la obtención de imágenes adicionales del VD y TSVD que permitan detectar anomalías de la contractilidad regional, adelgazamiento de la pared y/o aneurismas y una evaluación cuantitativa de volúmenes y función del VD y el VI más exacta (92) y que forman parte de los criterios diagnósticos de TFC 2010 (76).

El uso de realce tardío de gadolinio es obligatorio, y aunque inicialmente no se reconoció su papel diagnóstico en los TFC de 2010, actualmente la presencia de fibrosis se considera un criterio mayor de MCA en los criterios de Padua (77) especialmente cuando su localización es inferolateral. Mediante la administración de gadolinio se puede detectar la presencia y extensión de los cambios fibroadiposos, pudiendo emplearse otras secuencias de supresión grasa, como las obtenidas en secuencias T1, que permitan una demostración adicional de la infiltración grasa, especialmente del VI, siendo más difícil su detección en el VD debido a las características intrínsecas del VD (93).

1.1.9.3 PET/TAC

Tanto la tomografía computarizada cardíaca (TAC) como la tomografía de emisión de positrones (PET) no se incluyen en el algoritmo de diagnóstico y, en general, no forma parte de la evaluación sistemática de los pacientes con MCA. El TAC tiene una buena resolución espacial y permite cuantificar los volúmenes/función del VD y el VI de forma similar a la RMC, permitiendo además la detección de tejido graso en el miocardio (90). Por lo que se podría plantear su uso en aquellos pacientes en los que no se pueda

realizar una RMC. Las imágenes obtenidas mediante PET- cardíaco para la detección de inflamación miocárdica, o el uso de radioisótopos como 123I-MIBG, para el estudio de la inervación simpática del miocárdio, podrían tener un papel en la estratificación del riesgo de los pacientes con MCA al detectar “fases calientes” inflamatorias o áreas de denervación, respectivamente, que se podrían asociar con un mayor riesgo de arritmias ventriculares, si bien se dispone de pocos datos para extraer conclusiones (94).

Tabla 3: Ventajas y desventajas de las diferentes técnicas de imagen para la evaluación de la MCA.

	Ecocardiografía	RM cardíaca	TAC	Gammagrafía
Ventajas	- Disponibilidad - Nuevas técnicas (SGL)	- Evaluación morfología y función. - Detección fibrosis	- Si eco/RM inadecuados/con traindicado	- Investigación
Desventajas	- Experiencia - Difícil valoración VD - Infradiagnóstico estadíos precoces	- Experiencia - Menor disponibilidad - Dificultades de adquisición si arritmias - Riesgo sobrediagnóstico	- Radiación - Menor evidencia	- Menor evidencia

1.1.10 Criterios diagnósticos de la enfermedad

Ninguna de las pruebas de las que disponemos actualmente es lo suficientemente sensible y específica para el diagnóstico de MCA por sí misma, por lo que el diagnóstico de esta entidad se basa en la demostración de la presencia de una serie de características fenotípicas anormales estructurales (“miocardiopatía”) y eléctricas (“arritmogénica”). Actualmente, disponemos de dos criterios diagnósticos de MCA en función de la variante predominante, derecha vs izquierda.

En 1994, un Grupo de Trabajo Internacional propuso los primeros criterios para el diagnóstico clínico de la MCA del VD (75). Las características estructurales, histológicas, electrocardiográficas, arrítmicas y familiares de la enfermedad se subdividieron en categorías mayores y menores según la especificidad con la que se asociaban con el diagnóstico, lo que facilitó enormemente el diagnóstico, la exclusión de fenocopias y proporcionó un estándar para la investigación clínica y los estudios de correlación genotipo-fenotipo, pero esta primera clasificación estuvo dominada por los casos más graves dentro del espectro de la enfermedad, lo que generó que los criterios de 1994 fueran muy específicos pero poco sensibles para el diagnóstico, especialmente en las formas tempranas de la enfermedad o para el diagnóstico de los casos familiares.

Los criterios de 1994 fueron revisados en el 2010 para mejorar la sensibilidad diagnóstica manteniendo su especificidad en los denominados “Task Force Criteria 2010” (TFC/2010) (76) que incluyeron criterios mayores y menores en seis categorías (anomalías de la despolarización y repolarización, arritmias, de imagen, histología e historia familiar/genética) (Tabla 4). De esta forma se podían categorizar a los pacientes en 3 grupos en función de la mayor o menor probabilidad de presentar el diagnóstico de enfermedad. Así se diagnostica a un paciente de una MCA definitiva si al menos cumple dos criterios principales, o uno mayor y dos menores, o cuatro criterios menores de diferentes categorías. Una MCA borderline si consta de un criterio mayor y uno menor, o tres criterios menores de diferentes categorías. O una MCA posible si cumple uno o dos criterios menores de diferentes categorías. Dado que esta evaluación diagnóstica de la MCA es compleja y requiere mucho tiempo, varios informes han pedido una revisión de los TFC/2010 (87), pero actualmente todavía continúan vigentes.

Tabla 4: Criterios diagnósticos MCA 1994 y 2010.

ORIGINAL TASK FORCE CRITERIA 1994	REVISED TASK FORCE CRITERIA 2010
--	---

I. Global and/or Regional Dysfunction and Structural Alterations

Major

Severe dilatation and reduction of right ventricular ejection fraction with no (or only mild) LV impairment.

Localized right ventricular aneurysms (akinetic or dyskinesic areas with diastolic bulging).

Severe segmental dilatation of the right ventricle.

Minor

Mild global right ventricular dilatation and/or ejection fraction reduction with normal left ventricle.

Mild segmental dilatation of the right ventricle.

Regional right ventricular hypokinesia.

I. Global and/or Regional Dysfunction and Structural Alterations*

Major (by 2D echo)

Regional RV akinesia, dyskinesia or aneurysm.

And one of the following (end diastole):

Parasternal long axis view RVOT (PLAX) ≥ 32 mm

Corrected for body size (PLAX/BSA) ≥ 19 mm/m²

Parasternal short axis view RVOT (PSAX) ≥ 36 mm

Corrected for body size (PSAX/BSA) ≥ 21 mm/m²

or

Fractional area change (FAC) $\leq 33\%$

Major (by MRI)

Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction

And one of the following:

Right ventricular end diastolic volume (RVEDV/BSA) ≥ 110 ml/m² male

≥ 100 ml/m² female

OR

Right ventricular ejection fraction (RVEF) $\leq 40\%$

Major (by RV angiography)

Regional RV akinesia, dyskinesia or aneurysm

Minor (by 2D echo)

Regional RV akinesia or dyskinesia

And one of the following (end diastole):

Parasternal long axis view RVOT (PLAX) ≥ 29 - < 32 mm

Corrected for body size (PLAX/BSA) ≥ 16 - < 19 mm/m²ⁱ

Parasternal short axis view RVOT (PSAX) ≥ 32 - < 36 mm

Corrected for body size (PSAX/BSA) ≥ 18 - < 21 mm/m²

or

Fractional area change (FAC) $> 33\%$ - $\leq 40\%$

Minor (by MRI)

Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous
RV contraction

And one of the following:

Right ventricular end diastolic volume/BSA

≥ 100 - < 110 ml/m² male

≥ 90 - < 100 ml/m² female

OR

Right ventricular ejection fraction (RVEF) > 40% - \leq
45%

<p><u>II. Tissue Characterization of Wall</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Major <p>Fibrofatty replacement of myocardium on endomyocardial biopsy.</p>	<p><u>II. Tissue Characterization of Wall</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Major <p>Residual myocytes <60% by morphometric analysis, (or < 50% if estimated), with fibrous replacement of the RV free wall myocardium in at least 1 sample, with or without fatty replacement of tissue on endomyocardial biopsy.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Minor <p>Residual myocytes 60 – 75% by morphometric analysis, (or 50 to 65% if estimated), with fibrous replacement of the RV free wall myocardium in at least 1 sample, with or without fatty replacement of tissue on endomyocardial biopsy.</p>
<p><u>III. Repolarization Abnormalities</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Minor <p>Inverted T waves in right precordial leads (V₂ and V₃) (people aged >12 years, in absence of right bundle branch block).</p>	<p><u>III. Repolarization Abnormalities</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Major <p>Inverted T waves in right precordial leads (V₁, V₂ and V₃) or beyond in individuals > 14 years of age (in the absence of complete right bundle branch block QRS ≥ 120 msec).</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Minor <p>Inverted T waves in leads V₁ and V₂ in individuals > 14 years of age (in the absence of complete right bundle branch block), or in V₄, V₅, or V₆.</p> <p>Inverted T waves in leads V₁, V₂, V₃ and V₄ in individuals > 14 years of age in the presence of complete right bundle branch block.</p>

<p><u>IV. Depolarization/Conduction Abnormalities</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Major Epsilon waves or localized prolongation (>110 ms) of the QRS complex in right precordial leads (V₁ – V₃). ● Minor Late potentials (signal-averaged ECG). 	<p><u>IV. Depolarization/Conduction Abnormalities</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Major Epsilon wave (reproducible low amplitude signals between end of QRS complex to onset of the T wave) in the right precordial leads (V₁ to V₃) ● Minor Late potentials by signal averaged ECG in at least one of three parameters in the absence of a QRS duration of ≥110 msec on the standard ECG. Filtered QRS duration (fQRS) ≥114 msec Duration of terminal QRS < 40 μV (LAS) ≥38 msec RMS voltage of terminal 40 msec ≥20 μV Terminal activation duration of QRS ≥ 55ms measured from the nadir of the S wave to the end of the QRS, including R', in V₁, V₂ or V₃, in the absence of complete right bundle branch block.
<p><u>V. Arrhythmias</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Minor Left bundle branch block type ventricular tachycardia (sustained and nonsustained) (ECG, Holter, exercise testing). Frequent ventricular extrasystoles (>1000/24 hours) (Holter). 	<p><u>V. Arrhythmias</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Major Non-sustained or sustained VT of left bundle branch morphology with superior axis (negative or indeterminate QRS in II, III, AVF and positive in AVL) ● Minor Non sustained or sustained VT of right ventricular outflow configuration, LBBB morphology with inferior axis (positive QRS in II, III, AVF and negative in AVL) or of unknown axis. Greater than 500 ventricular extrasystoles/24 hours by Holter

VI. Family History

● **Major**

Familial disease confirmed at necropsy or surgery.

● **Minor**

Family history of premature sudden death (<35 years) due to suspected right ventricular dysplasia.

Familial history (clinical diagnosis based on present criteria).

VI. Family History

● **Major**

ARVC/D confirmed in a first-degree relative who meets current task force criteria.

ARVC/D confirmed pathologically at autopsy or surgery in a first degree relative.

Identification of a pathogenic mutation † categorized as associated or probably associated with ARVC/D in the patient under evaluation.

● **Minor**

History of ARVC/D in a first degree relative in whom it is not possible or practical to determine if the family member meets current task force criteria.

Premature sudden death (<35 years) due to suspected ARVC/D in a first degree relative.

ARVC/D confirmed pathologically or by current Task Force Criteria in second degree relative.

* La hipoquinesia no se incluye en esta ni en las definiciones posteriores de anomalías del movimiento de la pared regional del VD para los criterios modificados propuestos.

† Una mutación patogénica es una alteración del ADN asociada con ARVC / D que altera o se espera que altere la proteína codificada, no se observa o es rara en una gran población de control no ARVC / D y altera o se predice que alterará la estructura o función de la proteína o ha demostrado vinculación con el fenotipo de la enfermedad en un pedigrí concluyente.

Terminología diagnóstica para criterios originales	Terminología diagnóstica para criterios revisados
Este diagnóstico se cumple con la presencia de dos criterios mayores, o uno mayor más dos menores o cuatro criterios menores de diferentes grupos.	<ul style="list-style-type: none"> ● Diagnóstico definitivo: 2 criterios mayores o 1 mayor y 2 criterios menores o 4 menores de diferentes categorías ● Borderline: 1 criterio principal y 1 menor o 3 criterios menores de diferentes categorías ● Posible: 1 criterio mayor o 2 menores de diferentes categorías

Extraído de Marcus, F. I., McKenna, W. J., Sherrill, D., Basso, C., Bauce, B., Bluemke, D. A., ... Zareba, W. (2010). *Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: Proposed Modification of the Task Force Criteria. Circulation, 121(13), 1533–1541.*

Tanto los criterios de 1994 como los de 2010, se dirigieron exclusivamente a la variante derecha y no proporcionaron criterios de diagnóstico para las formas izquierdas, por lo que, en 2020, un documento de consenso de expertos internacionales estableció unos criterios específicos para el diagnóstico de MCA de predominio izquierdo. Los criterios internacionales de 2020, también conocidos como los “criterios de Padua” (77), permiten el diagnóstico de las variantes biventriculares y de dominancia izquierda con un abordaje multiparamétrico similar al de los TFC/2010, con seis categorías. Los criterios que se consideran necesarios para el diagnóstico de las variantes de la enfermedad del VI se clasifican como "mayores", y los que no son necesarios pero que contribuyen al diagnóstico del fenotipo del VI como "menores" (Tabla 5).

Tabla 5: Criterios de Padua para el diagnóstico de la MCA.

Category	Right ventricle	Left ventricle
<p>1. Morphofunctional ventricular abnormalities</p>	<p><i>By echocardiography, CMR or angiography:</i></p> <p>Major</p> <p>Regional RV akinesia, dyskinesia or bulging <i>plus</i> one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Global RV dilatation (increase in RV EDV according to the imaging test-specific nomograms). ● Global RV systolic dysfunction (reduction in RV EF according to the imaging test-specific nomograms). <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Regional RV akinesia, dyskinesia or aneurysm of RV free wall. 	<p><i>By echocardiography, CMR or angiography:</i></p> <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Global LV systolic dysfunction (depression of LV EF or reduction of echocardiographic global longitudinal strain), with or without LV dilatation (increase in LV EDV according to the imaging test-specific nomograms for age, sex and BSA). <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Regional LV hypokinesia or akinesia of LV free wall, septum or both.
<p>2. Structural myocardial abnormalities</p>	<p><i>By CE-CMR:</i></p> <p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Transmural LGE (stria pattern) of ≥ 1 RV region(s) (inlet, outlet and apex in two orthogonal views). <p><i>By EMB (limited indications):</i></p> <p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Fibrous replacement of the myocardium in ≥ 1 sample, with or without fatty tissue. 	<p><i>By CE-CMR:</i></p> <p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> ● LV LGE (stria pattern) of ≥ 1 Bull's eye segment(s) (in two orthogonal views) of the free wall (subepicardial or mid-myocardial), septum or both (excluding septal junctional LGE).

<p>3. Repolarisation abnormalities</p>	<p><i>Major</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Inverted T-waves in right precordial leads (V1, V2 and V3) or beyond in individuals with complete pubertal development (in the absence of complete RBBB). <p><i>Minor</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Inverted T-waves in leads V1 and V2 in individuals with complete pubertal development (in the absence of complete RBBB). ● Inverted T-waves in V1, V2, V3 and V4 in individuals with complete pubertal development in the presence of complete RBBB. 	<p><i>Minor</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Inverted T-waves in left precordial leads (V4–V6) (in the absence of complete LBBB).
<p>4. Depolarisation abnormalities</p>	<p><i>Minor</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Epsilon wave (reproducible low-amplitude signals between end of QRS complex and onset of the T-wave) in the right precordial leads (V1–V3). ● Terminal activation duration of QRS ≥ 55 ms measured from the nadir of the S-wave to the end of the QRS, including R', in V1, V2 or V3 (in the absence of complete RBBB). 	<p><i>Minor</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Low QRS voltages (< 0.5 mV peak to peak) in limb leads (in the absence of obesity, emphysema or pericardial effusion).

<p>5. Ventricular arrhythmias</p>	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Frequent ventricular extrasystoles (>500 per 24 hours), non-sustained or sustained ventricular tachycardia of LBBB morphology. <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Frequent ventricular extrasystoles (>500 per 24 hours), non-sustained or sustained ventricular tachycardia of LBBB morphology with inferior axis ('RVOT pattern'). 	<p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Frequent ventricular extrasystoles (>500 per 24 hours), non-sustained or sustained ventricular tachycardia with an RBBB morphology (excluding the 'fascicular pattern').
<p>6. Family history/genetics</p>	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ACM confirmed in a first-degree relative who meets the diagnostic criteria. ● ACM confirmed pathologically at autopsy or surgery in a first-degree relative. ● Identification of a pathogenic or likely pathogenetic ACM mutation in the patient under evaluation. <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> ● History of ACM in a first-degree relative in whom it is not possible or practical to determine whether the family member meets the diagnostic criteria. ● Premature sudden death (<35 years of age) due to suspected ACM in a first-degree relative. <p>ACM confirmed pathologically or by diagnostic criteria in a second-degree relative.</p>	

ACM, arrhythmogenic cardiomyopathy; BSA, body surface area; CE-CMR, contrast enhanced-cardiac magnetic resonance; EDV, end diastolic volume; EF, ejection fraction; EMB, endomyocardial biopsy; LBBB, left bundle branch block; LGE, late gadolinium enhancement; LV, left ventricle; RBBB, right bundle branch block; RV, right ventricle; RVOT, right ventricular outflow tract.

Extraído de Corrado, D., Marra, M. P., Zorzi, A., Beffagna, G., Cipriani, A., Lazzari, M. D., ... Basso, C. (2020). Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *International Journal of Cardiology*.

Según los “criterios de Padua” se diagnosticaría a un paciente de una MCA “dominante derecha” si se cumplen los criterios "definitivos" para afectación derecha, es decir, 2 criterios mayores, 1 mayor y 2 menores, o 4 criterios menores de diferentes

categorías; "límite", si el paciente presenta 1 criterio mayor y 1 menor, o 3 criterios menores de diferentes categorías; o "posible", es decir, 1 criterio mayor o 2 menores de diferentes categorías (≥ 1 criterio morfofuncional y/o estructural, ya sea mayor o menor, necesario para cada grado de diagnóstico) y ausencia de afectación del VI. El diagnóstico de MCA "biventricular" "definitiva", "limítrofe" o "posible" (es decir, afectación de ambos ventrículos) requiere el cumplimiento de ≥ 1 anomalías morfofuncionales y/o estructurales tanto del VD como del VI. El diagnóstico de MCA "dominante izquierda" si se cumplen criterios de anomalías estructurales (con o sin morfofuncionales) del VI, además de demostración de una variante patogénica en un gen que cause MCA, y en ausencia de afectación del VD (Figura 4).

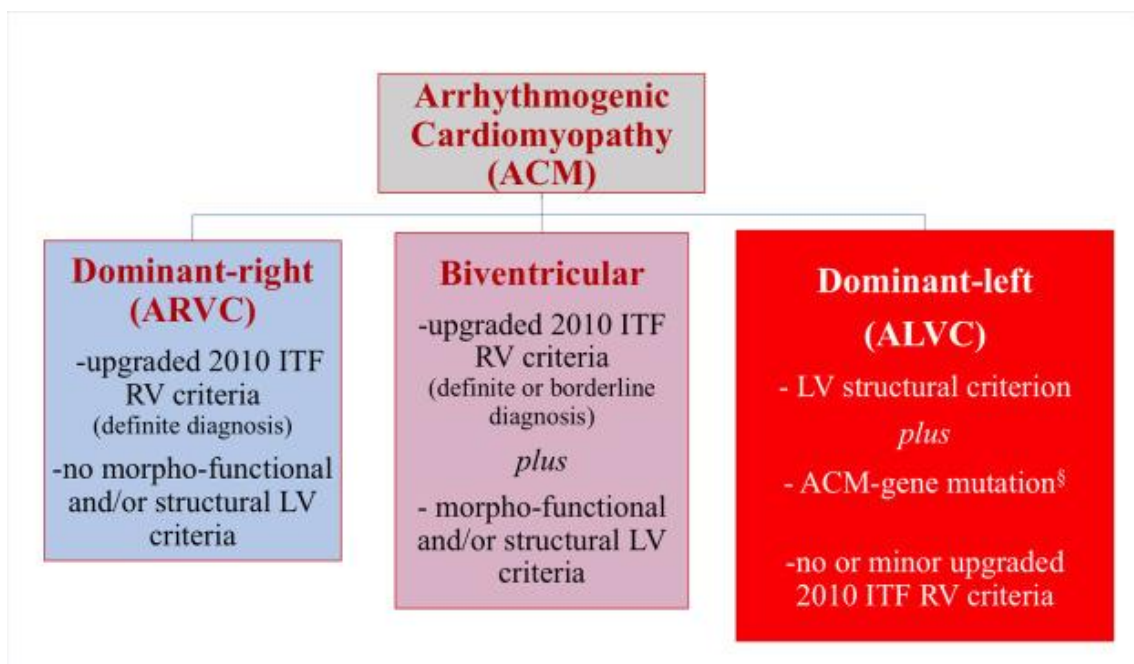


Figura 4: Diagnóstico de las variantes fenotípicas de MCA según los criterios de Padua.

Extraído de Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari M, Migliore F, Pilichou K, Rampazzo A, Rigato I, Rizzo S, Thiene G, Anastasakis A, Asimaki A, Bucciarelli-Ducci C, Haugaa KH, Marchlinski FE, Mazzanti A, McKenna WJ, Pantazis A, Pelliccia A, Schmier C, Sharma S, Wichter T, Bauce B, Basso C. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol.* 2020 Nov 15;319:106-114.

La precisión de los criterios de Padua para el diagnóstico de la MCA del lado izquierdo varía según las diferentes formas de enfermedad. En el caso de MCA biventricular, el cumplimiento de los criterios de diagnóstico para el fenotipo del VD asegura que las anomalías concomitantes del lado izquierdo sean específicas de la enfermedad. Por lo tanto, el diagnóstico de MCA biventricular se puede realizar de forma fiable en presencia de anomalías morfofuncionales y estructurales de ambos ventrículos. Sin embargo, en pacientes sin anomalías del VD, los criterios del VI por sí solos no permiten un diagnóstico concluyente de MCA, ya que las alteraciones morfofuncionales y estructurales del VI no son suficientemente específicas debido a la superposición con otras enfermedades miocárdicas como la miocardiopatía dilatada, la miocarditis o sarcoidosis entre otras, por lo que la demostración de una variante patogénica o probablemente patogénica en genes relacionados con la MCA es obligatoria para el diagnóstico. Por lo que el diagnóstico de las MCA-I puras, sin afectación del VD continúa siendo un desafío, especialmente en las familias con genotipo negativo o no aclarado.

1.1.11 Estratificación del riesgo arrítmico

Como se dijo previamente, la MS es uno de los problemas más preocupantes y con un mayor impacto social en este tipo de patología. Este hecho hizo, que ya desde las primeras descripciones de la enfermedad existiera un afán por determinar qué factores eran los determinantes de las arritmias ventriculares malignas, y en consecuencia, de MS, para definir a los individuos en riesgo y que permitiera la toma de decisiones médicas para cambiar el curso clínico de la enfermedad. Así, la literatura, ha ido reportando factores más o menos asociados con dichos eventos fatales, pero con importantes limitaciones que impiden su aplicabilidad en determinados fenotipos, y que explican las diferencias entre los diferentes estudios. Una de estas limitaciones, especialmente en los

primeros estudios que intentaron responder a este problema, se debía a que eran estudios relativamente pequeños, monocéntricos y no aleatorizados, y que basaban sus conclusiones en series de casos retrospectivos con un bajo poder estadístico. A este problema, que podemos no considerarlo banal, se le añade otro problema, que incluso se puede considerar todavía más preocupante, y es que la propia definición de la población a estudio ha ido variando de forma significativa de un estudio a otro, hecho fácilmente intuible al conocerse la existencia de diferentes definiciones de la enfermedad a lo largo del tiempo entre los diferentes “Task Force”, y que explica, en parte, las diferentes asociaciones informadas entre predictores y resultados. Así, por ejemplo, existen estudios donde solo se incluyeron pacientes con un diagnóstico definitivo de MCA derecha y otros en los que se incluían pacientes con un diagnóstico dudoso, y/o familiares en riesgo; o en los que se limitaba la inclusión a pacientes sin antecedentes de arritmias ventriculares sostenida en lugar de incluir a todos los pacientes independientemente de su historial arrítmico (95,96). O la ausencia de estudios que determinaran los factores de riesgo de MS para la subpoblación de MCA-I, debido a que no se disponía de una definición precisa que permitiera su estudio, y que, por lo tanto, o bien no se incluía, o estaba infrarepresentada, o simplemente se desconocía.

Todas estas limitaciones han hecho que las conclusiones extraídas de los primeros estudios se aceptasen con cautela, hasta el punto que muchos de estos estudios no se han considerados válidos en un metanálisis reciente que identificó a 45 publicaciones que podían considerarse elegibles para su análisis a priori, y que finalmente sólo consideró a 18 de ellos como aptos para el análisis (95). Esta publicación, pese a las limitaciones intrínsecas que tiene, se considera actualmente como una de las publicaciones más importantes, y que permitió identificar los predictores de riesgo de muerte súbita más poderosos y consistentes de la literatura, utilizándose como la base para la creación de

una calculadora de riesgo en las formas derechas (96). Y que ha dado pie a nuevas publicaciones que intentan mejorar su capacidad predictiva (97). Sin embargo, todas estas publicaciones han definido los predictores de arritmias ventriculares y MS para los pacientes con diagnóstico definitivo de MCA derecha, sin que dispongamos de estudios para la variante fenotípica izquierda en la que la estratificación de riesgo sigue siendo un reto para el clínico.

Así dentro de los factores de riesgo descritos para la MCA derecha se encuentran: antecedentes de taquicardia ventricular sostenida o MS recuperada (prevención secundaria), que que tienen un alto riesgo de recurrencia per sé, y constituyen un fuerte predictor de nuevos eventos. En una situación de prevención primaria, los predictores identificados incluyen; la edad (jóvenes más riesgo), el sexo masculino, palpitaciones, síncope (especialmente si reciente), inversión de la onda T (peor cuanto mayor sea el número de derivaciones), extrasistolia ventricular frecuente, TVNS, disfunción y/o dilatación del ventrículo derecho y/o izquierdo, ejercicio físico, inducibilidad a la estimulación ventricular programada y múltiples mutaciones (98). Tabla 6.

Tabla 6: Factores de riesgo asociados con TV/MS en MCA de predominio derecho.

Prevención secundaria	Prevención primaria	Factores de riesgo emergentes	Factores de riesgo con evidencia contradictoria
<ul style="list-style-type: none"> - MS recuperada - TVS inestable 	<ul style="list-style-type: none"> - Síncope inexplicable. - TVS estable sostenida - TV no sostenida - EEVV frecuentes - FEVD disminuida - FEVI disminuida - Probando - Juventud - Sexo masculino - Grado de inversión de la onda T - Actividad física - Inducibilidad en la estimulación ventricular - Homocigotos / Heterocigosis compuesta. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mutación del gen <i>TMEM43</i> (p.S358L) - Carga de cicatriz electro anatómica - Electrogramas intracardiacos anormales - Arritmias auriculares 	<ul style="list-style-type: none"> - Potenciales tardíos en ECG se señal promediado. - Antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca ≤ 35 años de edad - Portadores sanos de mutaciones genéticas

Extraído de Cadrin-Tourigny, Julia; Bosman, Laurens P; Tadros, Rafik; Talajic, Mario; Rivard, Lena; James, Cynthia A; Khairy, Paul (2019). *Risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. Expert Review of Cardiovascular Therapy*, (), 1–7.

Otra de las consideraciones a tener en cuenta en la estratificación de riesgo de los pacientes con MCA, como es fácilmente intuible, es que la combinación de múltiples factores de riesgo en un paciente incrementa el riesgo de eventos. Existen diferentes estudios que han intentado integrar los diferentes factores individuales descritos previamente combinando diferentes de ellos (99), sin embargo, no todos los factores de riesgo tienen el mismo peso a la hora de predecir eventos, lo que llevó a la creación de una iniciativa de 14 centros de 6 países diferentes a desarrollar un modelo de predicción del riesgo arrítmico en pacientes con MCA de fenotipo derecho (96). Las variables candidatas se seleccionaron a partir de la literatura previa, y se incluyó a 528 pacientes con diagnóstico definitivo de MCA de VD. Los predictores incluidos fueron: la edad, el sexo masculino, síncope reciente, el número de derivaciones con inversión de la onda T, la presencia de TVNS, el número de EEVV en holter de 24 horas y la FEVD. El modelo matemático proporcionó una predicción adecuada (estadística C 0,77) con una buena validación interna (pendiente de calibración de 0,94), si bien parte de estas predicciones se basan en descargas apropiadas de DAI lo que podría sobreestimar el riesgo de MS y que diferentes estudios posteriores cuyo objetivo fue el de la validación externa del modelo sugieren que los resultados podrían variar en función del genotipo, y por lo tanto, sus resultados no ser tan generalizables (97). Lo que ha provocado que a día de hoy no exista consenso sobre el umbral en el cual implantar un DAI. Figura 5.

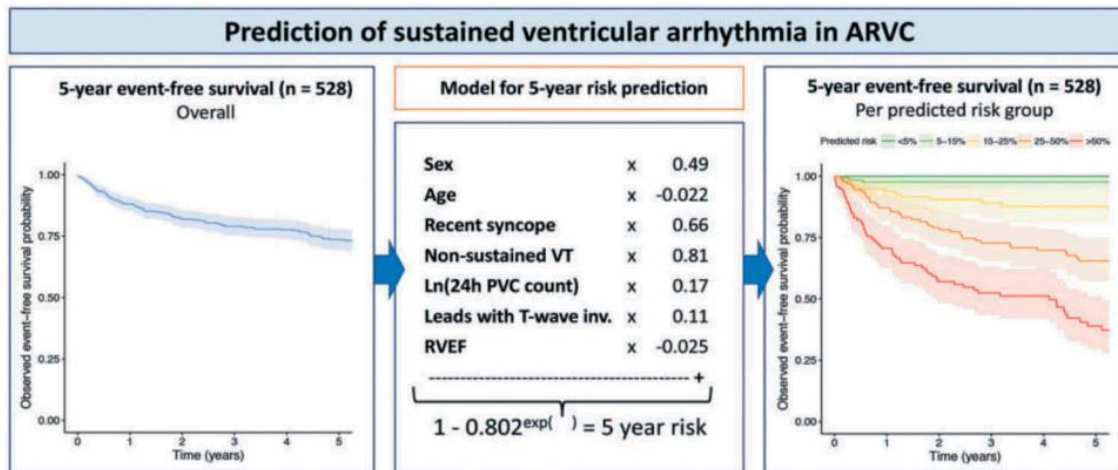


Figura 5: Modelo de predicción de riesgo de arritmia ventricular en MCA derecha. Extraído de Cadrin-Tourigny, Julia; Bosman, Laurens P; Tadros, Rafik; Talajic, Mario; Rivard, Lena; James, Cynthia A; Khairy, Paul (2019). *Risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. Expert Review of Cardiovascular Therapy*, (), 1–7.

Diferentes documentos de consenso de expertos/guías de práctica clínica tanto americanas como europeas (7,100,101), han abordado la estratificación del riesgo e indicaciones de implantación de DAI en pacientes con MCA. En todas las guías se reconoce como indicación de Clase I la implantación de DAI en casos de MS recuperada o TVS inestable, e indicación de Clase I o IIa en función del documento la TVS estable, el síncope y/o la disfunción severa del VD/VI. Con variaciones en cuanto al peso que otros factores de riesgo puedan tener en la toma de decisión de implantar o no un DAI clasificándolos en factores de riesgo mayores y menores e incluso incluyendo algunos genotipos específicos de riesgo (Figura 6).

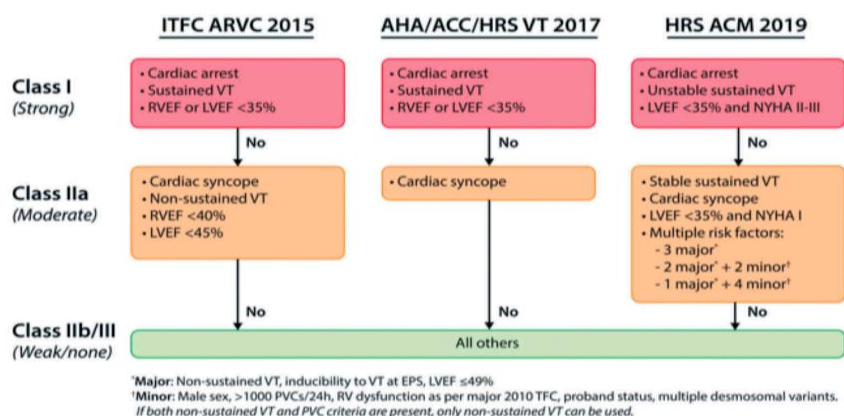


Figura 6: Comparativa y evidencia de indicaciones de DAI en MCA derecha.

Extraído de Cadrin-Tourigny, Julia; Bosman, Laurens P; Tadros, Rafik; Talajic, Mario; Rivard, Lena; James, Cynthia A; Khairy, Paul (2019). *Risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. Expert Review of Cardiovascular Therapy*, (), 1–7.

El documento más reciente sobre prevención de riesgo de muerte súbita en MCA se publicó en 2022 por la ESC con las mismas indicaciones que los documentos previos y sin ninguna recomendación para la variante izquierda (46).

En definitiva, durante los últimos años se ha incrementado el conocimiento sobre la estratificación del riesgo de MS en la MCA de predominio derecho pese a la complejidad y heterogeneidad de la enfermedad, identificando y validando predictores de arritmias ventriculares. La realización de una primera revisión sistemática y un metanálisis proporcionaron el punto de partida para una mejor comprensión de los diferentes predictores descritos. Sobre este metaanálisis se desarrolló la calculadora de riesgo que integró por primera vez múltiples factores de riesgo mejorando la capacidad predictiva. Siendo todavía un reto pendiente por aclarar el papel de nuevos predictores de eventos como la fibrosis obtenida en estudios de RM cardíaca (102), biomarcadores (cardíacos, hormonas sexuales, autoinmunidad...) (103,104) o la estratificación del riesgo en el subgrupo de pacientes con formas biventriculares y, lo que es más importante,

formas predominantemente izquierdas de MCA para definir el umbral en el que se debe implantar un DAI.

1.1.12 Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con MCA tiene varios objetivos: 1º Reducir la mortalidad por causa arrítmica y por ICC, 2º Evitar o frenar la progresión de la enfermedad. 3º Mejorar la calidad de vida reduciendo las descargas del desfibrilador, y 4º Mejorar los síntomas de ICC incrementando la capacidad de esfuerzo.

Para la consecución de estos objetivos, las guías de práctica clínica, han establecido la adopción de distintas medidas que van desde modificaciones del estilo de vida, el tratamiento farmacológico, la ablación con catéter, implante de DAI y, en fases terminales, la posibilidad de realizar un trasplante cardíaco (46,105) . Figura 7.

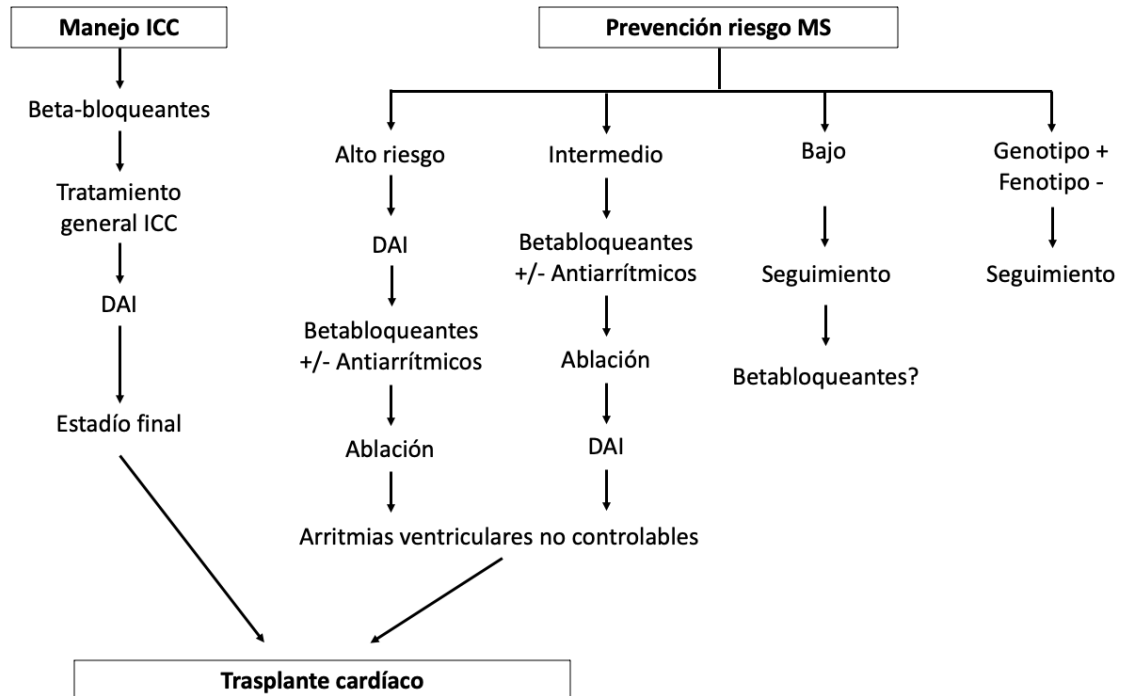


Figura 7: Resumen algoritmo terapéutico MCA.

1.1.12.1 Cambios estilo de vida

En todos los pacientes con MCA, se recomiendan medidas de promoción de la salud, como el abandono de hábitos tóxicos, dieta y el abandono del deporte. La actividad deportiva se asocia con una progresión de la enfermedad, favoreciendo el remodelado cardíaco, la aparición de arritmias ventriculares malignas. Por lo que actualmente se desaconseja la práctica deportiva incluso en pacientes genotipo positivo - fenotipo negativo (106). El embarazo no se contraindica, a excepción de inestabilidad arrítmica, o fases avanzadas de ICC. En general, el embarazo se tolera bien, y pese a que el embarazo se asocia con una sobrecarga de volumen y el estiramiento miocárdico, no parece favorecer el desarrollo de ICC, arritmias ventriculares o MS. La mayoría de las mujeres tienen embarazos sin incidencias, recomendándose una evaluación clínica previa para la estratificación del riesgo arrítmico, y en el caso de un riesgo arrítmico significativo, podrían administrarse betabloqueantes pese al riesgo de retraso del crecimiento intrauterino, bradicardia o hipoglucemia neonatal (107).

1.1.12.2. Terapia farmacológica

Existe poca evidencia sobre el tratamiento farmacológico en la MCA. En general, se asume un uso escalonado de fármacos de la ICC en aquellos pacientes con un fenotipo cardíaco similar al de la miocardiopatía hipoquinética - dilatada, asumiéndose una utilidad similar, sin que existan ensayos clínicos en esta población.

La eficacia de los fármacos antiarrítmicos en esta patología es contradictoria. Así algunos estudios muestran una ausencia de eficacia del uso de fármacos antiarrítmicos frente al DAI en la prevención de MS, otros parece que muestran una mayor eficacia para

la amiodarona (108), y otros otorgan un papel más preponderante al sotalol, otorgándole un poder antiarrítmico más potente y con menos efectos secundarios (109).

En general, se asume que los fármacos antiarrítmicos son eficaces para el control de síntomas y para disminuir el número de descargas de DAI o el número de arritmias ventriculares, pero con una eficacia dudosa para la prevención de MS, por lo que no deben ser una alternativa a la indicación de DAI, y debe evitarse la administración conjunta de más de uno de estos fármacos debido al potencial proarrítmico de los mismos (108).

1.1.12.3 Ablación con cateter e implante de DAI

A medida que progresa la enfermedad y el tejido miocárdico se sustituye por tejido fibroadiposo, creándose los circuitos macroreentrantes, la ablación con catéter se convierte en una opción terapéutica para pacientes con MCA que tienen una TV, combinando técnicas endocárdicas y epicárdicas en función de la magnitud de la cicatriz (110).

Como se dijo previamente la prescripción de antiarrítmicos o las técnicas de ablación no sustituyen la indicación de DAI. Siendo el DAI la principal medida para evitar la MS. Tanto datos provenientes del seguimiento de pacientes en prevención primaria como en secundaria, respaldan el uso del DAI en pacientes de alto riesgo, con una reducción estimada de la mortalidad del 25% (100).

1.1.12.4 Trasplante cardíaco

Los pacientes con MCA en insuficiencia cardíaca refractaria grave o TV incontrolables pueden ser candidatos para un trasplante de corazón. La indicación más común suele ser la insuficiencia cardíaca y, en menos de un tercio, las arritmias ventriculares incontrolables. Los pacientes con MCA suelen tener peculiaridades que los

diferencian del manejo de otros pacientes con ICC terminal, ya que suelen tener arritmias ventriculares frecuentes que limitan el uso de inotrópicos al favorecer su aparición y la frecuente afectación del VD, que condiciona las opciones de soporte hemodinámico y el uso de dispositivos de asistencia ventricular (111).

2. HIPÓTESIS

A lo largo de la introducción se ha resumido el conocimiento actual sobre aspectos epidemiológicos, genéticos, fisiopatológicos, clínicos y de diagnóstico de la miocardiopatía arritmogénica y cómo dichos factores determinan la evolución clínica de la enfermedad. Desde que se describió la enfermedad por primera vez, los objetivos más importantes en el manejo clínico de los pacientes con MCA fueron la reducción de la mortalidad, ya sea por MS arrítmica o muerte por insuficiencia cardíaca; la prevención de la progresión de la enfermedad que conduce a disfunción del VD, VI, o biventricular y la mejoría de los síntomas y mejora de la calidad de vida, aumentando la capacidad de ejercicio (112). Para ello es necesario un correcto conocimiento de los factores pronósticos asociados a la progresión de la enfermedad con especial interés en el riesgo de presentar una taquicardia ventricular o MS.

La estratificación del riesgo se basa en el uso de predictores fenotípicos que han sido validados fundamentalmente para las formas derechas de la MCA. Estos son esencialmente: antecedentes de paro cardíaco previo debido a FV, TV sostenida, síncope inexplicado, dilatación o disfunción grave del VD o VI, alteraciones del ECG como la baja amplitud o fragmentación del QRS, género masculino, edad joven al momento de diagnóstico, estado de probando, inducibilidad en el estudio electrofisiológico, tamaño de la cicatriz evidenciado mediante RM cardíaca o estudios electroanatómicos, electrograma de superficie o extensión de la inversión de la onda T a través de las derivaciones precordiales. Igualmente se han considerado de mal pronóstico las alteraciones genéticas

que condicionan herencias homocigotas, heterocigotas compuestas o genotipos complejos en las formas desmosómicas, mutaciones genéticas tipo truncamiento en *FLNC* o no missense en *LMNA A/C*.

Diferentes documentos de consenso y guías de práctica clínica han establecido por consenso una estratificación del riesgo globalmente aceptada, y se han establecido pautas de tratamiento e indicación de DAI en pacientes afectos de MCA (46,100) . Sin embargo, es de destacar que estas recomendaciones se aplican fundamentalmente para la variante clásica de MCA del VD y las recomendaciones o datos de pronóstico para la variante del VI, o se encuentran ausentes, o no son aplicables por falta de evidencia científica.

Por tanto, hasta la fecha, los estudios de los que disponemos sobre epidemiología, caracterización fenotípica, historia natural, determinantes pronósticos e incluso respuesta al tratamiento en la MCA se han centrado fundamentalmente en la variante clásica de predominio derecho sin disponer de información científica robusta que respalde la toma de decisiones clínicas en el manejo de pacientes con MCA de predominio izquierdo.

En consonancia con todo lo expuesto, y considerando que la variante izquierda es una causa importante de morbimortalidad cardiovascular, especialmente en varones jóvenes, nos propusimos conocer los factores asociados al mal y buen pronóstico para una correcta estratificación del riesgo de los pacientes con MCA predominantemente izquierda, lo que contribuirá a una mejora sustancial en el manejo clínico, en la toma de decisiones terapéuticas, y en definitiva, la mejora del pronóstico vital de estos pacientes.

3. OBJETIVOS

Establecimos como objetivos principales de la presente Tesis Doctoral los siguientes:

- Objetivo Principal:
 - Definir los factores pronósticos asociados con eventos arrítmicos ventriculares malignos (muerte súbita arrítmica, descargas apropiadas del DAI o TVMS/FV) en el seguimiento de pacientes con diagnóstico de MCA izquierda.

- Objetivos secundarios:
 - Evaluar las características fenotípicas de los pacientes con MCA predominio izquierdo y establecer las diferencias con las cohortes publicadas hasta la fecha de pacientes con MCA clásica.
 - Determinar el valor pronóstico de las diferentes variables evaluadas en los pacientes con MCA de predominio izquierdo y su correspondencia con la MCA de predominio derecho.
 - Analizar predictores de imagen asociados al diagnóstico y pronóstico de los pacientes con MCA izquierda.
 - Definir una escala pronóstica de los pacientes con MCA izquierda.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Población a estudio

Desde el 2020 hasta el 2021 realizamos un estudio observacional, retrospectivo, de cohortes longitudinales, seguidos en 15 Unidades de Cardiopatías Familiares de referencia españolas. Registro de factores pronósticos de la Miocardiopatía ARritmogénica de Predominio IZquierdo “Registro MARPIZ” (Tabla 7).

Tabla 7. Hospitales participantes del proyecto de investigación MARPIZ.

Hospital
Hospital Universitario Vall d' Hebrón
Hospital Universitario Puerta de Hierro
Hospital Virgen del Rocío
Hospital General de Alicante
Hospital Virgen de las Nieves
Hospital Universitario de Bellvitge
Hospital Universitario de Donostia
Hospital Sont Llatzer
Hospital Universitario La Fe
Hospital Universitario de Salamanca
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña
Hospital 12 de Octubre
Hospital Josep Trueta de Girona
Hospital Virgen de la Victoria

Se incluyeron a todos los pacientes y familiares consecutivos diagnosticados de MCA de predominio izquierdo según los criterios de Padua (anomalías estructurales del VI en ausencia de afectación del VD) para los casos portadores de variantes genéticas

causales de MCA-I, individuos con genotipo positivo y sin cumplir criterios de afectación de VD o VI, e individuos con genotipo negativo que cumplieren criterios clínicos, de imagen y eléctricos para afectación exclusiva o predominante del VI y en los que se descartase de forma razonable el diagnóstico de miocarditis, sarcoidosis, u otro diagnóstico alternativo. Intentando abarcar así, un espectro amplio de la enfermedad que incluyese desde portadores asintomáticos a individuos con enfermedad manifiesta, tanto con genotipo positivo como negativo.

De esta forma se establecieron los siguientes criterios de inclusión/exclusión:

Criterios de inclusión:

- 1- Pacientes índices diagnosticados de MCA de predominio izquierdo con o sin mutación causal. Para ello se incluirán pacientes que presenten un patrón de realce subepicárdico/infiltración grasa a nivel del ventrículo izquierdo (en las que se haya descartado el diagnóstico de miocarditis o sarcoidosis) y/o con familiares afectos de MCA.
- 2- Se incluirán los familiares de los probandos que presenten afectación cardíaca de predominio izquierdo con o sin mutación causal.
- 3- Familiares de los probandos con MCA de predominio izquierdo, portadores de al menos una mutación patogénica o probablemente patogénica de MCA y sin evidencia de afectación cardíaca.

Criterios de exclusión:

- 1- Presencia de afectación exclusiva de VD.
- 2- Ausencia de afectación cardíaca en familiares sin mutación identificada.

Y se definió la afectación predominantemente izquierda (VI) como la presencia concomitante de las siguientes 4 características en el mismo paciente:

1- CRM con realce epicárdico o infiltración grasa del VI.

y

2- Disfunción ventricular izquierda (FEVI < 50%) y/o alteraciones segmentarias de la contractilidad en VI.

y

3- TVNS o TVMS con morfología de BRD o documentándose origen en VI en EEF.

y

4- Ondas T negativas inferolaterales (II, III, aVF +- V4-V6/I-aVL).

A todos los pacientes consecutivos que cumplieron con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión se les incluyó en el estudio, se realizó un estudio cardiológico completo, y se le ofreció la posibilidad de realizar estudio genético, si no lo tenían realizado, y en aquellos en los que se consideró coste-efectivo, y que dieron su consentimiento. En ocasiones, no se realizó estudio genético por falta de consentimiento, ausencia de familia, etc. En cada caso índice se realizó un pedigrí o árbol familiar que incluyó al menos tres generaciones. Y se les ofreció a los familiares de primer grado la posibilidad de realizar screening clínico y/o genético en cascada. Que consistía en la realización de una primera visita cardiológica con la posibilidad de realizar estudio genético, si se disponía de una variante patogénica o probablemente patogénica en el probando. Todos los pacientes fueron debidamente informados y dieron su consentimiento por escrito previa la realización del estudio, y los datos clínicos fueron

recogidos de forma protocolizada y almacenados en una base de datos diseñada para este trabajo.

4.2 Estudio clínico

La evaluación clínica de los probandos y los familiares que cumplieron con los criterios del estudio incluyó una anamnesis detallada, examen físico completo, ECG de 12 derivaciones, analítica sanguínea con biomarcadores cardíacos (troponina y BNP/pro-BNP), ecocardiografía doppler (modo M, modo 2D y estudio de deformación miocárdica), Holter ECG de 24 horas, ergometría (o eco de esfuerzo) y RMC. La clase funcional se clasificó según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA). El dolor torácico se codificó como relacionado con el esfuerzo cuando era precipitado por la actividad física y aliviado por el reposo, y atípico si ocurría en reposo o duraba más de 30 minutos en ausencia de infarto de miocardio. Se preguntó sobre antecedentes de síncope definido como una pérdida transitoria de conciencia que cursa con recuperación espontánea y sin secuelas y palpitaciones, definidas como sensación de aleteo, aceleración o salto de un latido cardíaco en los 6 meses previos a la visita. En visitas sucesivas, se recogió información referente a cambios en la situación clínica, eventos y/o modificaciones en la medicación habitual. En los casos en los que los pacientes no habían sido evaluados en los últimos 12 meses, se realizó una consulta telefónica o se consultó su historia clínica a través de su historia clínica electrónica. El manejo clínico se realizó de forma personalizada según las guías de práctica clínica vigente.

De forma general, se recomendó a todos los pacientes que abandonasen la práctica de deportes competitivos y/o de resistencia, con la excepción de deportes recreativos de baja intensidad. Los agentes antiarrítmicos, bloqueadores β y terapia con medicamentos

para la insuficiencia cardíaca son actualmente las opciones farmacológicas más empleadas. La amiodarona, sola o en combinación con β -bloqueante, para prevenir las arritmias ventriculares sintomáticas. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina II, inhibidores de la neprilisina, β -bloqueantes, antialdosterónicos, inhibidores del SGLT2 y diuréticos se recomiendan en los pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca derecha y/o izquierda. La anticoagulación oral a largo plazo está indicada para la prevención secundaria en pacientes con trombosis intracavitaria documentada o tromboembolismo venoso/sistémico o en situaciones de riesgo como la fibrilación auricular. Recomendándose el implante de DAI en pacientes con disfunción sistólica grave del VD o el VI junto con la ablación de la arritmia ventricular en casos de taquicardias ventriculares recidivantes pese a tratamiento.

4.3 Variables clínicas

En todos los pacientes se recogieron una serie de variables en relación a la caracterización del fenotipo que incluyeron:

DATOS DEMOGRÁFICOS

- Hospital: siglas del hospital de referencia.
- Nombre: siglas del nombre y apellidos.
- NHC: número de historia clínica o código interno del hospital del paciente.
- Fecha de nacimiento.
- Sexo:
 - o 0 = mujer
 - o 1 = hombre.

DATOS DEL ESTUDIO FAMILIAR

- Probando: Sí / no
- Síndrome: ¿se asocia la MCA a algún síndrome? Sí / no.
- Síndrome_esp: especificar el síndrome (texto libre). Ej: Sd Carvajal, Enf de Naxos etc.
- Anomalías_no_sindrómicas: asociación de la MCA a anomalías no sindrómicas. Texto libre. Ej: aorta bicúspide, pectus excavatum, ductus arterioso, etc.

Las siguientes variables solo en los probandos:

- Antfam_mioc_arbol: existen antecedentes familiares de miocardiopatía (no necesariamente MCA) Sí / no.
- Fam_MS_n: número de familiares con antecedentes de muerte súbita.
- Fam_MCA_n: número de familiares diagnosticados de MCA.
- Fam_MCAizq_n: número de familiares diagnosticados de MCA izquierda (según los criterios previamente definidos).
- Fam_portmut_n: número de familiares portadores de la mutación familiar con o sin fenotipo.

ESTUDIO GENÉTICO

- Estudio_genético: se ha realizado estudio genético sí / no.
- Resultado_estudio:
- 1 = Positivo: Se ha encontrado una o varias variantes patogénicas o probablemente patogénicas.
- 2 = Negativo: No se han encontrado ninguna variante potencialmente asociada.
- 3 = Variante de significado incierto. No se conoce el grado de patogenicidad.
- Gen_implicado: en qué gen / genes se ha descrito una variante. Texto libre.

- Variante_tipo: tipo de variante descrita del gen implicado. *Sólo para variables patogénicas o probablemente / posiblemente patogénicas.
- 1 = Missense
- 2 = Truncamiento
- 3 = Inserción
- 4 = Delección
- 5 = Duplicación
- 6 = Splicing
- Variante_esp: especificar los aminoácidos implicados. Texto libre. *Sólo para variables patogénicas o probablemente / posiblemente patogénicas. Ej: p.Arg723Gly

ANTECEDENTES MÉDICOS

- HTA: antecedente de hipertensión arterial. Sí / no.
- DM: antecedente de diabetes mellitus. Sí / no.
- DL: antecedente de dislipemia. Sí / no.
- EPOC: antecedente de EPOC. Sí / no.
- Tabaco: fumador activo. Sí / no.
- IC: antecedente de ingreso por insuficiencia cardíaca. Sí / no.
- TV/FV: antecedente de TV o FV. Sí / no.
- ES: antecedente de embolismo sistémico. Sí / no.
- ES_esp: especificar el tipo de embolismo. Texto libre. Ej: AVC, embolia arterial periférica...
- Síncope: antecedente de síncope. Sí / no.
- Arr_supraventricular: antecedente de arritmias supraventriculares. Sí / no.

- Arr_suprav_esp: especificar el tipo de arritmia. Texto libre. Ej: FA paroxística, flutter...

CLÍNICA PRIMERA EVALUACIÓN

- Fecha_evaluación: fecha de la primera evaluación.
- Sínt: presencia de síntomas en la primera evaluación. Si/No.
- Disnea: Si/No.
- Palpitaciones: Si/No.
- Angina: Si/no.
- Síncope: Si/No.
- NYHA_diag: clase funcional de la NYHA en el momento del diagnóstico. 1-4.
- Enf_extcar: presencia enfermedad neuromuscular, neuropatía, miopatía. SI/NO
- Enf_extcar_esp: especificar tipo afectación extracardíaca. Ej: miopatía de cinturas.

Todas las variables se repitieron para el último seguimiento (Clinseg).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- Bbloq: el paciente toma beta-bloqueantes? Sí / no.
- Antiarritmico_esp: especificar el tipo de antiarrítmico. Ej: amiodarona.

Mismas indicaciones para el resto de fármacos: IECA/ARAI, anti-aldosterónicos, sacubitril-valsartan, ivabradina, diuréticos, antiarrítmicos y anticoagulación oral (ACO).

Todas las variables se repiten para el último tratamiento de seguimiento (Tratseg).

ELECTROCARDIOGRAMA

- ECG_fecha: fecha del primer ECG.
- ECG_RS: ritmo sinusal. Sí / no.
- ECG_PR_duración: duración PR en milisegundos.

- ECG_QRS_duración: duración del QRS en milisegundos.
- ECG_tipo_trastorno_cond: tipo de trastorno de la conducción.
 - 0 = QRS estrecho.
 - 1 = Melladuras QRS.
 - 2 = BRIHH.
 - 3 = BRDHH.
 - 4 = otros.
- ECG_bajos voltajes: criterios de bajos voltajes derivaciones miembros (R-S<8 mm).
Sí/no.
- ECG_T_negativas: presencia de T negativas en el ECG. Sí / no.
- ECG_T_negativas_n: Número de derivaciones con T negativas. Ej: 3, 5.
- ECG_T_negativas_loc: derivaciones con T negativas. Texto libre.
- ECG_onda_epsilon: presencia de postpotenciales. Si/no
- ECG_alter_repol: ¿existen otras alteraciones de la repolarización? Sí / no.
- ECG_alter_repol_esp: especificar las alteraciones de la repolarización. Texto libre.

Todas las variables se repiten para el último ECG de seguimiento (ECGseg).

ANALÍTICA SANGUÍNEA

- Ana_fecha: fecha de la analítica inicial con marcadores.
- Trop: niveles de troponina según el umbral del laboratorio local.
 - 0 = normal.
 - 1 = elevada.
- Trop_n: valor de troponina si elevada.
- BNP: niveles de BNP o pro-BNP según el umbral del laboratorio local.
 - 0 = normal.
 - 1 = elevado.
- BNP_esp: valor de BNP si elevado.

Todas las variables se repiten para la última analítica de seguimiento (seg).

ECOCARDIOGRAFÍA

- Eco_fecha: fecha del primer ecocardiograma. Todas las variables que siguen hacen referencia al primer ecocardiograma disponible.
- ECO_FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- ECO_DTD: diámetro telediastólico en mm.
- ECO_DTS: diámetro telesistólico en mm.
- ECO_VTD: volumen telediastólico en mL.
- ECO_VTS: volumen telesistólico en mL.
- ECO_TAPSE: TAPSE en mm.
- ECO_PSAP: presión sistólica arterial pulmonar en mmHg.
- ECO_disf_diastolica grado: grado de disfunción diastólica.
 - o 1 = alteración de la relajación.
 - o 2 = patrón pseudonormal.
 - o 3 = patrón restrictivo.
- ECO_IM: grado de insuficiencia mitral 1-4.
- ECO_diam_AI: diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda en mm.
- ECO_SGL_VI_n: valor strain global longitudinal del VI (si se dispone).

Todas las variables se repiten para el último ecocardiograma de seguimiento (ECOseg).

PRUEBA DE ESFUERZO

- PE_fecha: fecha de realización de la prueba de esfuerzo.
- PE_TVNS: presencia de TVNS con el esfuerzo. Si/No.
- PE_otrasarrit_esp: especificar la presencia de otras arritmias con el esfuerzo. Ej: Fibrilación auricular. Texto libre.
- PE_METs_n: número de equivalentes metabólicos realizados por el paciente.

HOLTER

- Holt_fecha: fecha de realización del holter.
- Holt_arrit: presencia de arritmias. Si/No.
- Holt_EEVV_n: número de extrasístoles ventriculares en 24 h.
- Holt_TVNS: presencia de TVNS. Si/no.
- Holt_otras_arrit: presencia de otras arritmias no TVNS. Si/No.
- Holt_otras_arrit_esp: especificar otras arritmias. Ej: FA/flutter.

Todas las variables se repiten para el último holter de seguimiento (Holtseg).

RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA

- RM_fecha: fecha de la RMc.
- RM_FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Número (no poner %).
- RM_VTDVI: volumen telediastólico del VI en mL. (Valor absoluto, no indexado)
- RM_VTSVI: volumen telesistólico del VI en mL. (Valor absoluto, no indexado)
- RM_FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho. Número (no poner %).
- RM_VTDVD: volumen telediastólico del VD en mL. (Valor absoluto, no indexado)
- RM_VTSVD: volumen telesistólico del VD en mL. (Valor absoluto, no indexado)
- RM_RT: realce tardío de gadolinio sí / no.
- RM_RT_esp: especificar el patrón de realce tardío de gadolinio. Texto libre. Ej: septo-basal intramiocárdico.
- RM_altcont_VI: presencia de alteraciones de la contractilidad del VI. Si/No.
- RM_altcont_VI_esp: especificar localización anomalías contractilidad. Ej: inferolateral.
- RM_MCA_Vs_otras: la RM es sugestiva de MCA u otras (especificar en texto libre). Ej: infiltración grasa cara anterior.

Todas las variables se repiten para la última RM de seguimiento (RMseg).

PET CARDÍACO

- PET_fecha: fecha del PET.
- PET_inflam: presencia de inflamación miocárdica por PET. Si/No
- PET_inten: intensidad de señal.
 - o Ninguna: 0
 - o Leve: 1
 - o Moderada: 2
 - o Intensa: 3
- PET_loc: localización de la intensidad de la señal. Texto libre. Ej: ínfero-lateral.

Todas las variables se repiten para el último PET de seguimiento (PETseg).

EVENTOS EN EL SEGUIMIENTO

- ICseg_ingres: ingreso por insuficiencia cardíaca. Sí / no.
- ICseg_fecha: fecha del ingreso por IC.
- TV/FVseg: TV o FV. Sí / no.
- TV/FVseg_esp: especificar FV o el tipo de TV. Texto libre.
- TV/FVseg_fecha: fecha de TV o FV.
- ESseg: embolismo sistémico. Sí / no.
- ESseg_esp: especificar el tipo de embolismo. Texto libre. Ej: AVC, embolia arterial periférica...
- ESseg_fecha: fecha del embolismo.
- Síncopeseg: síncope. Sí / no.
- Síncopeseg_fecha: fecha del síncope.
- Arr_supraventricularseg: arritmias supraventriculares. Sí / no.
- Arr_supravseg_esp: especificar el tipo de arritmia. Texto libre. Ej: FA paroxística, flutter...
- Arr_supravseg_fecha: fecha de la arritmia.

- BAVseg_avanzado: Presencia de bloqueo de Mobitz II o completo. Si/no
- BAVseg_fecha: fecha del bloqueo.
- MCPseg: implantación de MCP. Si/No
- MCPseg_fecha: fecha implantación MCP.
- DAIsseg: implantación de DAI. Sí / no.
- DAIsseg_TRC: implantación de DAI-TRC. Sí / no.
- DAIsseg_TRC_fecha: fecha de implante del dispositivo (DAI o DAI-TRC).
- Descarga_DAI: descarga del DAI durante el seguimiento. Sí / no.
- Descarga_apropiada: ¿ha sido la descarga apropiada? sí / no.
- Descarga_DAI_fecha: fecha de la descarga.
- Traspl_card: ¿se ha realizado trasplante cardiaco? Sí / no.
- Traspl_card_fecha: fecha del trasplante.
- Muerte: ¿Muerte del paciente? Sí / no.
- Muerte_CV: ¿la muerte ha sido de causa cardiovascular? Sí / no.
- Muerte_fecha: fecha de la muerte.

4.4 Estudio genético

A la mayoría de pacientes, excepto a aquellos en los que por razones de edad, ausencia de familiares que testar o falta de consentimiento informado previo se realizó estudio genético mediante panel NGS (Next Generation Sequencing) de los exones y los límites intrónicos (regiones de splicing) de 213 genes (Tabla 8) relacionados con enfermedades cardiovasculares hereditarias y muerte súbita, capturados mediante una biblioteca de sondas (SureSelect Target Enrichment Kit para el método de secuenciación multiplexada de extremos emparejados de Illumina; Agilent Technologies, Santa Clara, California). La secuenciación se realizó con la plataforma HiSeq 1500 (Illumina, San

Diego, California) con una longitud de lectura base de 2×100 siguiendo los protocolos de Illumina. El análisis bioinformático se realizó mediante software que permitió el filtrado de variantes, el genotipado y su anotación. La cobertura media de todos los genes evaluados osciló entre $250\times$ y $400\times$. La profundidad de lectura de cada nucleótido de los genes relacionados por el fenotipo de referencia fue $>30x$. Aquellos exones que no cumplían con este estándar se secuenciaron de forma complementaria utilizando la técnica de Sanger. Se consideró información sobre la frecuencia en diferentes poblaciones (1000 Genomes Project, Exome Variant Server, Exome Aggregation Consortium y gnomAD). El umbral de frecuencia alélica para considerar una mutación clínicamente relevante fue $\leq 0,1\%$. Y la patogenicidad de las variantes se clasificó de acuerdo con las recomendaciones actuales de las guías del American College of Medical Genetics and Genomics (49).

Tabla 8: Lista completa de los 213 genes relacionados con enfermedades cardiovasculares hereditarias incluidos en el panel NGS.

Nombre del gen	Proteína codificada
<i>AARS2</i>	Alanine-tRNA ligase, mitochondrial
<i>ABCC9</i>	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 9
<i>ACAD9</i>	Acyl-CoA dehydrogenase family member 9, mitochondrial
<i>ACADM</i>	Medium-chain specific acyl-CoA dehydrogenase, mitochondrial
<i>ACADVL</i>	Very long-chain specific acyl-CoA dehydrogenase, mitochondrial

<i>ACTA1</i>	Actin, alfa 1, skeletal muscle
<i>ACTA2</i>	Actin, aortic smooth muscle
<i>ACTC1</i>	Actin, alpha cardiac muscle 1
<i>ACTN2</i>	Alpha-actinin-2
<i>ACVRL1</i>	Serine/threonine-protein kinase receptor R3
<i>ADAMTSL4</i>	ADAMTS-like protein 4
<i>AGK</i>	Acylglycerol kinase, mitochondrial
<i>AGL</i>	Glycogen debranching enzyme
<i>AGPAT2</i>	1-acyl-sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase beta
<i>AKAP9</i>	A-kinase anchor protein 9
<i>ALMS1</i>	Alstrom syndrome protein 1
<i>ANK2</i>	Ankyrin 2
<i>ANK3</i>	Ankyrin-3
<i>ANKRD1</i>	Ankyrin repeat domain-containing protein 1

<i>APOA5</i>	Apolipoprotein A-V
<i>APOB</i>	Apolipoprotein B-100
<i>APOC3</i>	Apolipoprotein C-III
<i>ATPAF2</i>	ATP synthase mitochondrial F1 complex assembly factor 2
<i>BAG3</i>	BAG family molecular chaperone regulator 3
<i>BMPR1B</i>	Bone morphogenetic protein receptor type-1B
<i>BMPR2</i>	Bone morphogenetic protein receptor type II
<i>BRAF</i>	Serine/threonine-protein kinase B-raf
<i>BSCL2</i>	Seipin
<i>CACNA1C</i>	Voltage-dependent L-type calcium channel subunit alpha-1C
<i>CACNA1D</i>	Voltage-dependent L-type calcium channel subunit alpha-1D
<i>CACNA2D1</i>	Voltage-dependent calcium channel subunit alpha-2/delta-1
<i>CACNB2</i>	Voltage-dependent L-type calcium channel subunit beta-2
<i>CALM1</i>	Calmodulin

<i>CALM2</i>	Calmodulin
<i>CALR3</i>	Calreticulin 3
<i>CAPN3</i>	Calpain-3
<i>CASQ2</i>	Calsequestrin-2
<i>CAV1</i>	Caveolin-1
<i>CAV3</i>	Caveolin-3
<i>CBL</i>	E3 ubiquitin-protein ligase CBL
<i>CBS</i>	Cystathionine beta-synthase
<i>CETP</i>	Cholesteryl ester transfer protein
<i>COL1A1</i>	Collagen alpha-1(I) chain
<i>COL1A2</i>	Collagen alpha-2(I) chain
<i>COL3A1</i>	Collagen alpha-1(III) chain
<i>COL5A1</i>	Collagen alpha-1(V) chain
<i>COL5A2</i>	Collagen alpha-2(V) chain

<i>COQ2</i>	4-hydroxybenzoate polyprenyltransferase, mitochondrial
<i>COX15</i>	Cytochrome c oxidase assembly protein COX15 homolog
<i>COX6B1</i>	Cytochrome c oxidase subunit 6B1
<i>CRELD1</i>	Cysteine-rich with EGF-like domain protein 1
<i>CRYAB</i>	Alpha-crystallin B chain
<i>CSRP3</i>	Cysteine and glycine-rich protein 3
<i>CTF1</i>	Cardiotrophin 1
<i>CTNNA3</i>	Catenin alpha-3
<i>DES</i>	Desmin
<i>DLD</i>	Dihydrolipoyl dehydrogenase, mitochondrial
<i>DMD</i>	Dystrophin
<i>DNAJC19</i>	Mitochondrial import inner membrane translocase subunit TIM14
<i>DOLK</i>	Dolichol kinase
<i>DSC2</i>	Desmocollin 2

<i>DSG2</i>	Desmoglein 2
<i>DSP</i>	Desmoplakin
<i>DTNA</i>	Dystrobrevin alpha
<i>ELN</i>	Elastin
<i>EMD</i>	Emerin
<i>ENG</i>	Endoglin
<i>EYA4</i>	Eyes absent homolog 4
<i>FAH</i>	Fumarylacetoacetase
<i>FBN1</i>	Fibrillin 1
<i>FBN2</i>	Fibrillin 2
<i>FHL1</i>	Four and a half LIM domains protein 1
<i>FHL2</i>	Four and a half LIM domains 2
<i>FHOD3</i>	FH1/FH2 domain-containing protein 3
<i>FKRP</i>	Fukutin-related protein

<i>FKTN</i>	Fukutin
<i>FLNA</i>	Filamin-A
<i>FLNC</i>	Filamin-C
<i>FOXD4</i>	Forkhead box protein D4
<i>GAA</i>	Lysosomal alpha-glucosidase
<i>GATA4</i>	Transcription factor GATA-4
<i>GATA6</i>	Transcription factor GATA-6
<i>GATAD1</i>	GATA zinc finger domain-containing protein 1
<i>GDF2</i>	Growth/differentiation factor 2
<i>GFM1</i>	Elongation factor G, mitochondrial
<i>GJA1</i>	Gap junction alpha-1 protein
<i>GJA5</i>	Gap junction alpha-5 protein
<i>GLA</i>	Alpha-galactosidase A
<i>GLB1</i>	Beta-galactosidase

<i>GNPTAB</i>	N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase subunits alpha/beta
<i>GPD1L</i>	Glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like protein
<i>GUSB</i>	Beta-glucuronidase
<i>HCN4</i>	Potassium/sodium hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 4
<i>HFE</i>	Hereditary hemochromatosis protein
<i>HRAS</i>	GTPase HRas
<i>JAG1</i>	Jagged-1
<i>JPH2</i>	Junctophilin 2
<i>JUP</i>	Junction plakoglobin
<i>KCNA5</i>	Potassium voltage-gated channel subfamily A member 5
<i>KCND3</i>	Potassium voltage-gated channel subfamily D member 3
<i>KCNE1</i>	Potassium voltage-gated channel subfamily E member 1
<i>KCNE1L</i>	Potassium voltage-gated channel subfamily E member 1-like protein
<i>KCNE2</i>	Potassium voltage-gated channel subfamily E member 2

<i>KCNE3</i>	Potassium voltage-gated channel subfamily E member 3
<i>KCNH2</i>	Potassium voltage-gated channel subfamily H member 2
<i>KCNJ2</i>	Inward rectifier potassium channel 2
<i>KCNJ5</i>	G protein-activated inward rectifier potassium channel 4
<i>KCNJ8</i>	ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 8
<i>KCNK3</i>	Potassium channel subfamily K member 3
<i>KCNQ1</i>	Potassium voltage-gated channel subfamily KQT member 1
<i>KLF10</i>	Krueppel-like factor 10
<i>KRAS</i>	GTPase KRas
<i>LAMA2</i>	Laminin subunit alpha-2
<i>LAMA4</i>	Laminin subunit alpha-4
<i>LAMP2</i>	Lysosome-associated membrane glycoprotein 2
<i>LDB3</i>	LIM domain-binding protein 3
<i>LDLR</i>	Low density lipoprotein receptor

<i>LIAS</i>	Lipoyl synthase, mitochondrial
<i>LMNA</i>	Prelamin-A/C
<i>LRP6</i>	Low-density lipoprotein receptor-related protein 6
<i>MAP2K1</i>	Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 1
<i>MAP2K2</i>	Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 2
<i>MIB1</i>	E3 ubiquitin-protein ligase MIB1
<i>MLYCD</i>	Malonyl-CoA decarboxylase, mitochondrial
<i>MRPL3</i>	39S ribosomal protein L3, mitochondrial
<i>MRPS22</i>	28S ribosomal protein S22, mitochondrial
<i>MTO1</i>	Protein MTO1 homolog, mitochondrial
<i>MURC</i>	Muscle-related coiled-coil protein
<i>MYBPC3</i>	Myosin-binding protein C, cardiac-type
<i>MYH11</i>	Myosin-11
<i>MYH6</i>	Myosin-6

<i>MYH7</i>	Myosin-7
<i>MYL2</i>	Myosin regulatory light chain 2, ventricular/cardiac muscle isoform
<i>MYL3</i>	Myosin light chain 3
<i>MYLK</i>	Myosin light chain kinase, smooth muscle
<i>MYLK2</i>	Myosin light chain kinase 2, skeletal/cardiac muscle
<i>MYOT</i>	Myotilin
<i>MYOZ2</i>	Myozenin 2
<i>MYPN</i>	Myopalladin
<i>NEBL</i>	Nebulette
<i>NEXN</i>	Nexilin
<i>NKX2-5</i>	Homeobox protein Nkx-2.5
<i>NOTCH1</i>	Neurogenic locus notch homolog protein 1
<i>NOTCH3</i>	Neurogenic locus notch homolog protein 3
<i>NPPA</i>	Atrial natriuretic factor

<i>NRAS</i>	GTPase NRas
<i>OBSL1</i>	Obscurin-like protein 1
<i>PCSK9</i>	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
<i>PDHA1</i>	Pyruvate dehydrogenase E1 component subunit alpha, somatic form, mitochondrial
<i>PDLIM3</i>	PDZ and LIM domain protein 3
<i>PHKA1</i>	Phosphorylase b kinase regulatory subunit alpha, skeletal muscle isoform
<i>PITX2</i>	Pituitary homeobox 2
<i>PKP2</i>	Plakophilin 2
<i>PLN</i>	Cardiac phospholamban
<i>PLOD1</i>	Procollagen-lysine,2-oxoglutarate 5-dioxygenase 1
<i>PMM2</i>	Phosphomannomutase 2
<i>PRDM16</i>	PR domain zinc finger protein 16
<i>PRKAG2</i>	5'-AMP-activated protein kinase subunit gamma-2

<i>PRKG1</i>	cGMP-dependent protein kinase 1
<i>PSEN1</i>	Presenilin-1
<i>PSEN2</i>	Presenilin 2
<i>PTPN11</i>	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11
<i>RAF1</i>	RAF proto-oncogene serine/threonine-protein kinase
<i>RANGRF</i>	Ran guanine nucleotide release factor
<i>RBM20</i>	Probable RNA-binding protein 20
<i>RYR2</i>	Ryanodine receptor 2
<i>SCN10A</i>	Sodium channel protein type 10 subunit alpha
<i>SCN1B</i>	Sodium channel subunit beta-1
<i>SCN2B</i>	Sodium channel subunit beta-2
<i>SCN3B</i>	Sodium channel subunit beta-3
<i>SCN4B</i>	Sodium channel subunit beta-4
<i>SCN5A</i>	Sodium channel protein type 5 subunit alpha

<i>SGCA</i>	Alpha-sarcoglycan
<i>SGCB</i>	Beta-sarcoglycan
<i>SGCD</i>	Delta-sarcoglycan
<i>SHOC2</i>	Leucine-rich repeat protein SHOC-2
<i>SKI</i>	Ski oncogene
<i>SLC22A5</i>	Solute carrier family 22 member 5
<i>SLC25A4</i>	ADP/ATP translocase 1
<i>SLC2A10</i>	Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 10
<i>SLMAP</i>	Sarcolemmal membrane-associated protein
<i>SMAD1</i>	Mothers against decapentaplegic homolog 1
<i>SMAD3</i>	Mothers against decapentaplegic homolog 3
<i>SMAD4</i>	Mothers against decapentaplegic homolog 4
<i>SMAD9</i>	Mothers against decapentaplegic homolog 9
<i>SNTA1</i>	Alpha-1-syntrophin

<i>SOS1</i>	Son of sevenless homolog 1
<i>SPRED1</i>	Sprouty-related, EVH1 domain-containing protein 1
<i>SURF1</i>	Surfeit locus protein 1
<i>TAZ</i>	Tafazzin
<i>TBX1</i>	T-box transcription factor TBX1
<i>TBX20</i>	T-box transcription factor TBX20
<i>TBX5</i>	T-box transcription factor TBX5
<i>TCAP</i>	Telethonin
<i>TGFB2</i>	Transforming growth factor beta-2
<i>TGFB3</i>	Transforming growth factor, beta 3
<i>TGFBR1</i>	TGF-beta receptor type-1
<i>TGFBR2</i>	TGF-beta receptor type-2
<i>TMEM43</i>	Transmembrane protein 43
<i>TMEM70</i>	Transmembrane protein 70, mitochondrial

<i>TMPO</i>	Thymopoietin
<i>TNNC1</i>	Troponin C, slow skeletal and cardiac muscles
<i>TNNI3</i>	Troponin I, cardiac muscle
<i>TNNT2</i>	Troponin T, cardiac muscle
<i>TPM1</i>	Tropomyosin alpha-1 chain
<i>TRDN</i>	Triadin
<i>TRIM63</i>	E3 ubiquitin-protein ligase TRIM63
<i>TRPM4</i>	Transient receptor potential cation channel subfamily M member 4
<i>TSM</i>	Elongation factor Ts, mitochondria
<i>TTN</i>	Titin
<i>TTR</i>	Transthyretin
<i>TXNRD2</i>	Thioredoxin reductase 2, mitochondrial
<i>VCL</i>	Vinculin

4.5 Electrocardiograma

Se realizó un mínimo de 2 ECG de 12 derivaciones a todos los pacientes en posición de decúbito supino de forma basal y en el seguimiento. Los registros de los trazados electrocardiográficos se archivaron en la historia clínica de cada paciente, y se definieron las siguientes alteraciones electrocardiográficas:

- Bajos voltajes como la presencia de complejos QRS con menos de 5 mm en las derivaciones periféricas y/o menos de 10 mm en las derivaciones precordiales.
- La presencia de T negativas patológicas como la presencia de T invertidas ≥ 2 mm de profundidad en 2 o más derivaciones contiguas (113,114).
- La onda épsilon se definió como la presencia de potenciales eléctricos de baja amplitud al final del complejo QRS o antes del inicio del segmento ST (115).
- Y se asumió que existía alteración de la repolarización si en los electrocardiogramas se evidenciaba algún tipo de alteración menor del segmento ST y/o de la onda T no incluíbles en las definiciones previas.

4.6 Analítica sanguínea

Según práctica clínica habitual, se le realizada a los pacientes una analítica sanguínea tipo preoperatorio que incluía hemograma, bioquímica y coagulación y se registró, si disponible los niveles de biomarcadores cardíacos (BNP o pro-BNP y troponinas ultrasensibles).

4.7 Ecocardiograma

A todos los pacientes se les realizó al menos un ecocardiograma-Doppler inicial y posteriormente, revisiones periódicas con una frecuencia media de 1 ecocardiograma cada 12 meses. Los ecocardiogramas se realizaron por medio de equipos General Electric Vivid-9, Vivid-5, Vivid-3 y Vivid-i o Philips. Se obtuvieron planos estándar en modo-M y bidimensional. El diámetro telediastólico (DTDVI), diámetro telesistólico (DTSVI) y diámetro antero-posterior auricular izquierdo (AI) se midieron en modo-M y fueron confirmadas con imágenes bidimensionales obtenidas en el plano paraesternal longitudinal de VI. La FEVI fue la medida adoptada para la evaluación de la función sistólica del ventrículo izquierdo, y se calculó según método de Simpson. Se realizó, así mismo, estudio morfológico y funcional del VD, con medición de diámetros (en los casos en los que existiera dilatación del VD) y valoración de la función sistólica mediante TAPSE. Todos los estudios se almacenaron en un sistema informático de almacenamiento de imágenes según práctica clínica habitual.

4.8 Prueba de esfuerzo

La mayoría de los pacientes disponían de una prueba de esfuerzo o ergometría realizada bien de forma basal o en algún momento del seguimiento. Las pruebas indicadas eran máximas, es decir, limitadas por síntomas. Durante el procedimiento de la misma se registraba el ECG, la frecuencia cardíaca y la presión arterial cada 2 minutos y hasta un mínimo de 4 minutos en el período de la recuperación. Los datos referentes a la duración de la prueba, FC basal, FC máxima y mínima, el porcentaje de la frecuencia cardíaca teórica máxima prevista para la edad, el ritmo cardíaco basal, alteraciones del ritmo

durante la prueba, y/o síntomas experimentados durante la prueba fueron almacenados y archivados en las historias clínicas de cada paciente.

La prueba de esfuerzo se realizó mediante un ergómetro con tapiz rodante según protocolo de Bruce. El consumo pico de Oxígeno se estimó indirectamente en forma de equivalentes metabólicos (METS) según las fórmulas integradas en los softwares de cada equipo aportadas por las casas comerciales. En algunos casos la prueba de esfuerzo se realizó mediante otra técnica como el ecocardiograma de esfuerzo o mediante bicicleta ergométrica en función del protocolo de cada centro participante midiéndose la carga de esfuerzo en Watios en lugar de equivalentes metabólicos, realizándose las mismas determinaciones basales, a pico de estrés y en la recuperación que las descritas en la ergometría convencional.

Se definió como una respuesta presora anormal (RPA) a la incapacidad de aumentar la PA sistólica más de 20 mmHg o un descenso mayor de 10 mmHg respecto a la PA basal en situación de reposo (116). Y la TVNS como la presencia de una o más rachas de tres o más extrasístoles ventriculares consecutivas con una frecuencia mayor de 120 latidos por minuto y una duración menor de 30 segundos (117,118).

4.9 Registro Holter-ECG

A todos los pacientes se les indicó la realización de registro ambulatorio de ECG Holter de 24-48 horas como parte del protocolo de valoración de los posibles factores de riesgo relacionados con los eventos en el seguimiento. Se empleó para ello un Holter de dos o tres canales y de 24 o 48 h en función de la disponibilidad y práctica habitual en cada uno de los centros participantes en el estudio. Se registraron datos referentes a la FC media, mínima y máxima, ritmo basal, número de episodios, frecuencia y duración

máxima de los episodios de taquicardia supraventricular y ventricular, pausas sinusales significativas, alteraciones de la conducción y de la repolarización. Y se le solicitaba a cada paciente que anotasen la medicación concomitante durante el registro electrocardiográfico, y si presentaban algún síntomas o incidencias durante el mismo. Los informes con los datos y trazados se archivaron en la historia clínica de cada paciente. Como datos relevantes se recogía si se habían registrado arritmias, fueran supraventriculares o ventriculares. El número de extrasístoles ventriculares. Y la presencia de taquicardias ventriculares, definiéndose la TVNS como la presencia de una o más rachas de tres o más extrasístoles ventriculares consecutivas con una frecuencia mayor de 120 latidos por minuto y una duración menor de 30 segundos (117). Si se prolongaba más de 30 segundos estas se definían como TV sostenidas.

4.10 RM cardíaca

Los estudios de RMC fueron realizados según práctica clínica habitual de cada centro. De forma general, a todos los pacientes se les realizó secuencias anatómicas de sangre negra, en plano axial, para valoración de la anatomía torácica; estudio funcional mediante secuencias de cine (“balanced steady-state free-precession”), sincronizadas con ECG, en los planos de eje largo (2 cámaras, 4 cámaras y 3 cámaras) y eje corto (de base a ápex del ambos ventrículos); y, finalmente, se realizó el estudio de realce tardío de gadolinio mediante secuencias eco-gradiente de inversión-recuperación, sincronizadas con ECG, adquiridas a los 10-15 minutos después de la inyección de gadolinio (0,15-0,2 mmol/kg). Se adquirieron los planos en eje largo (2 cámaras, 3 cámaras y 4 cámaras) y

en eje corto (de base a ápex). El tiempo de inversión se optimizó mediante el empleo de la secuencia “look-loker”.

La cuantificación de los volúmenes y la función de ambos ventrículos, así como la estimación de la masa del ventrículo izquierdo se realizó utilizando un software específico (CVI 42; Circle cardiovascular imaging; Canada). La masa y los volúmenes se indexaron por superficie corporal y sexo. En cada segmento miocárdico se valoró el movimiento como normal, hipocinético, acinético o discinético. En las secuencias de realce tardío de gadolinio, se valoró la presencia, localización y el patrón de realce miocárdico (subendocárdico, intramiocárdico, subepicárdico o transmural). Además, se cuantificó la extensión del realce tardío de gadolinio (en porcentaje en relación con la masa total) empleando 6 desviaciones estándar respecto al miocardio sano. Analizado en laboratorio central y por un operador experimentado.

4.11 Análisis estadístico y definición de eventos finales

El análisis estadístico se realizó con la ayuda del paquete informático Stata 15.0 para Mac (StataCorp, Texas, US). Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar (SD), o bien como mediana y rango intercuartílico (RIC), en función de la distribución de la variable, evaluada mediante el test de Shapiro-Wilk y la igualdad de varianzas evaluada mediante el test de homocedasticidad de Levene. Las variables categóricas se expresan como números absolutos y porcentajes. Para las diferencias en características basales, se empleó el test de la Chi-cuadrada para evaluar las diferencias entre variables categóricas y, para las variables continuas, el test de la t de

Student o de U-Mann Whitney para datos independientes, según corresponda. En un primer paso se empleó una regresión de Cox para evaluar la asociación de cada una de las variables de estudio con el evento compuesto en un análisis univariante, tomando como fecha de inicio de seguimiento el primer día de valoración clínica en el centro de referencia y como fecha de fin de seguimiento el último día que se pudo asegurar el estatus vital del paciente a través de la historia clínica electrónica. Para aquellas variables continuas, se evaluó la relación lineal con el evento compuesto, y en caso de no cumplirse el supuesto de linealidad se realizó transformación logarítmica de la variable o conversión a spline cúbico restringido con tres nudos. Para la selección del mejor modelo multivariado, se seleccionaron todas las variables con valor de $p < 0.1$ en los análisis univariados y se calculó, para cada una de las diferentes combinaciones de variables, el criterio de información de Akaike y el índice C de Harrell. Se seleccionó el modelo con mayor índice C de Harrell de entre los modelos multivariantes con menor valor del AIC, siempre y cuando la diferencia del con el mejor modelo fuera inferior a 10 puntos, con el fin de favorecer modelos parsimoniosos. Se evaluó la discriminación del modelo multivariado final con el índice C de Harrell y se realizó una validación interna mediante la técnica de bootstrapping con 1000 repeticiones. La calibración del modelo se evaluó mediante cinturones de calibración y pendientes de calibración a 1, 3 y 5 años, y también mediante el test de Hosmer-Lemeshow a 3 años, por ser el tiempo de seguimiento promedio de la cohorte. Para la consecución de una calculadora, se determinó la supervivencia basal del modelo a tres años y, para calcular el riesgo individual se empleó la fórmula:

$$P(\text{evento}) = 1 - (\text{supervivencia basal a 3 años})^{\exp(\text{predictor lineal})},$$

donde el predictor lineal es la suma de las variables multiplicadas por su coeficiente en la regresión de Cox. Para la representación gráfica de las curvas de supervivencia se empleó

el método de Kaplan Meier, y las diferencias entre grupos se compararon mediante el test de log-rank. Para la representación gráfica de la calculadora, la cohorte se dividió en terciles según el riesgo predicho por la calculadora, y se determinó en una curva de Kaplan Meier los eventos a lo largo del seguimiento. Para todos los análisis y comparaciones se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$ con dos colas.

Se definieron como eventos finales para el análisis de supervivencia los siguientes:

I. Muerte súbita cardíaca: Aquella MS presenciada, con o sin documentación de fibrilación ventricular, dentro de la primera hora del inicio de los síntomas, o muerte nocturna sin el antecedente de empeoramiento de la sintomatología.

II. Muerte por fallo cardíaco progresivo: muerte precedida por signos y síntomas de fallo cardíaco o shock cardiogénico.

III. Otra muerte cardiovascular: muerte por ACV, embolismo pulmonar o sistémico, e infarto de miocardio.

VI. Muerte no cardiovascular: muertes causadas por causas conocidas no cardiovasculares o una causa desconocida de muerte.

VI. Trasplante cardíaco ortotópico.

VII. Taquicardia ventricular sostenida con inestabilidad hemodinámica (TVS) o fibrilación ventricular (FV).

VIII. Descarga apropiada de DAI. Aquella debida a TVS o FV.

Y se estableció como objetivo primario del estudio un combinado de muerte arrítmica constituido por la combinación de MS cardíaca, TVS/FV o descarga apropiada de DAI, de forma similar a la utilizada en estudios previos.

En los pacientes con DAI se consideró la primera descarga apropiada como evento final para el análisis de supervivencia. Se consideró la fecha de la primera valoración en nuestro centro (u en otro centro donde fuese atendido por uno de los cardiólogos colaboradores en el estudio de miocardiopatías) como fecha de inicio del seguimiento para el análisis de supervivencia.

4.12 Aspectos éticos

El presente proyecto respetó los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki, el Convenio del Consejo de Europa sobre los derechos humanos y la biomedicina y la declaración universal de la UNESCO sobre el genoma humano.

Se solicitó la dispensa de consentimiento informado al comité ético de investigación con medicamentos del Hospital Universitario Vall d'Hebrón, para la participación en el estudio y para la recogida de datos clínicos (Figura 8). El protocolo fue refrendado por los comités éticos de cada uno de los centros participantes.

No obstante, se solicitó un consentimiento informado adicional para la recogida de muestras de ADN, su almacenaje y posterior análisis según protocolo habitual de cada uno de los centros participantes.

Y a cada uno de los pacientes participantes se le asignó un código que no permite su identificación.



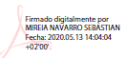
 <p>INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON</p> <p>Sra. Mireia Navarro Sebastián, Secretaria del COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS del Hospital Universitari Vall d'Hebron,</p> <p>CERTIFICA</p> <p>Que el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 434 el pasado 13/05/2020 y evaluó la enmienda relevante 1 al protocolo, del proyecto de investigación <i>PR(AG)122/2020/MARPIZ</i>, titulado <i>"REGISTRO DE FACTORES PRONÓSTICOS DE LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA DE PREDOMINIO IZQUIERDO (Registro MARPIZ)"</i> que tiene como investigador principal al Dr. JAVIER LIMERES FREIRE del Servicio de Cardiología de nuestro Centro.</p> <p>Versión de documentos: <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>Memoria de Proyecto</td> <td>versión 1.3 del 23/04/2020</td> </tr> </table> </p> <p>El resultado de la evaluación fue el siguiente: Aprobado</p> <p>El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, y su composición actual es la siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presidente: SOLEDAD GALLEGO MELCÓN - Médico - Vicepresidente: JOAN SEGARRA SARRIES - Abogado 	Memoria de Proyecto	versión 1.3 del 23/04/2020	 <p>Secretario: - MIREIA NAVARRO SEBASTIAN - Química</p> <p>Vocales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - LLUIS ARMADANS GIL - Médico - FERNANDO AZPIROZ VIDAU - Médico - VALENTINA BALASSO - Médico - INES M DE TORRES RAMIREZ - Médico - ELADIO FERNÁNDEZ LIZ - Farmacéutico Atención Primaria - INMACULADA FUENTES CAMPS - Médico Farmacólogo - JAUME GUARDIA MASSO - Médico - JUAN CARLOS HORTAL IBARRA - Profesor de Universidad - MARIA LUJAN IAVECCHIA - Médico Farmacólogo - ALEXIS RODRIGUEZ GALLEGOS - Médico Farmacólogo - JUDITH SANCHEZ RAYA - Médico - MARTA SOLÉ ORSOLA - Personal de Enfermería - PILAR SUÑE MARTIN - Farmacéutica Hospital - VÍCTOR VARGAS BLASCO - Médico - ESTHER CUCURULL FOLGUERA - Médico Farmacólogo - GLORIA GÁLVEZ HERNANDO - Personal de Enfermería - ORIOL ROCA GAS - Médico - ESPERANZA ZURIGUEL PEREZ - Personal de Enfermería - ANA BELÉN ESTÉVEZ RODRÍGUEZ - Abogada experta en protección de datos <p>En dicha reunión del Comité de Ética de Investigación con Medicamentos se cumplió el quórum preceptivo legalmente.</p> <p>En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/ colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.</p> <p>MIREIA NAVARRO SEBASTIAN</p>  <p>Sra. Mireia Navarro Secretaria técnica CEIM HUVH</p>
Memoria de Proyecto	versión 1.3 del 23/04/2020		

Figura 8. Dictamen favorable del CEIm del Hospital Vall d'Hebrón.

5. RESULTADOS

5.1 Descriptivo población MARPIZ

5.1.1 Antecedentes e historia familiar

Desde 2020 hasta 2021 se evaluaron un total de 218 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión del registro MARPIZ. Todos los pacientes fueron evaluados en una consulta monográfica de cardiopatías familiares. Las características clínicas basales de los 218 pacientes se resumen en la tabla 9.

La edad media de inclusión fue de 42.8 [29.81-54.2] años. Y en nuestra serie el número de hombres y mujeres fue similar, con un porcentaje de varones del 48.6%. Cuando se diagnosticaba a un paciente con MCA, siempre se realizaba estudio familiar con diagnóstico de uno o más familiares con la misma enfermedad, de modo que el número de probando en la serie fue de una tercera parte, siendo probandos 78 individuos, un 35.7% del total. La casi totalidad de los pacientes con diagnóstico de MCA, tenían exclusivamente afectación cardíaca, de forma que la enfermedad no formaba parte de un cuadro sindrómico, ocurriendo este último sólo en 5 individuos, lo que corresponde con un 2.2% del total de la población.

Cuando se interrogaba a los pacientes por antecedentes familiares de cardiopatía se encontraba una respuesta afirmativa en un 63% de los casos y tras el estudio familiar,

su cifra se elevaba hasta un 70%. Y hasta en un 45% de los individuos tenían antecedentes de MS en familiares de primer o más grado de parentesco.

A la gran mayoría de pacientes de nuestra serie se le ofreció la realización de estudio genético bien en contexto de estudio diagnóstico, realizándose un panel NGS, o bien en contexto de estudio familiar dirigido al estudio de la variante identificada en el caso índice, de forma que el 98% de nuestra población tenía estudio genético realizado con un resultado patogénico o probablemente patogénico en el 90% de los casos.

Como se puede intuir por la edad media de inclusión, en general, nuestra serie se trata de una población joven y con una carga baja de factores de riesgo a diferencia de otras series de casos de enfermedad cardiovascular. El 15% de la población eran fumadores, un 13% hipertensos, 17% dislipémicos y un 5% diabéticos, siendo anecdótico la presencia de enfermedad pulmonar crónica.

Tabla 9. Características basales población a estudio

	Total
Pacientes	218 (100)
Edad	42.8 [29.81-54.2]
Varones	106 (48.6)
Probando	78 (35.7)
Síndrome	5 (2.2)
Ant Fam: Cardiopatía	138 (63.3)
MS	99 (45.4)
Dx MCAizq	153 (70.0)

Estudio genético: Realizado	213 (97.7)
Resultado positivo	192 (90.1)
Factores de riesgo CV	
Tabaquismo	33 (15.1)
HTA	28 (12.8)
DLP	37 (16.9)
DM	11 (5.0)
EPOC	1 (0.4)

5.1.2 Genética.

Como se dijo anteriormente, la mayoría de pacientes tenían un resultado del estudio genético positivo, demostrándose la presencia de una variante patogénica o probablemente patogénica según la clasificación del ACMG en los genes previamente descritos en MCA (figura 9). En nuestra población, casi la mitad de las MCA de predominio izquierdo se deben a variantes truncantes en *DSP* (48%), y una cuarta parte a variantes en *FLNC* (28%), seguidas de variantes en genes desmosómicos (*PKP2* y *DSG2*) y menos frecuente otros genes con efecto fundador en otras regiones como *PLN* o *TMEM43*. Cuando se analizan los casos índices, para evitar el sesgo de familias extensas, la proporción de genes relacionados con el citoesqueleto o filamentos intermedios se mantiene con una preponderancia de *DSP* y *FLNC* que mantienen la proporción de $\frac{1}{2}$ y $\frac{1}{4}$ respectivamente.

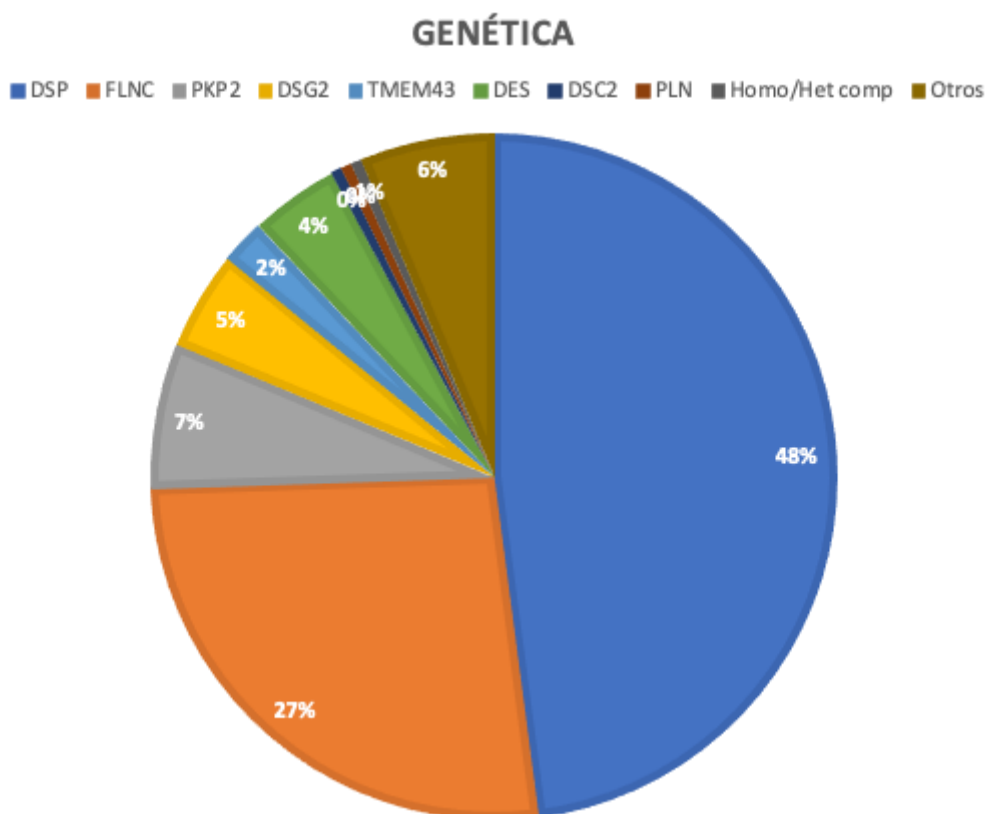


Figura 9. Genética población MARPIZ.

5.1.3 Clínica y tratamiento médico basal.

La mayoría de pacientes de nuestra serie se encontraban asintomáticos en el momento de la inclusión (61%), y sólo 85 individuos presentaban síntomas (38%). El síntoma más frecuente en nuestra población fueron las palpitaciones (21.5%), seguidos del síncope (11.4%) dentro de los 6 meses previos a la evaluación. Un 18.7% presentaba disnea, la mayor parte (el 99% de los que presentaban disnea) en clase funcional II de la NYHA y solo 2 individuos estaban en clase funcional avanzada III-IV de la NYHA.

Respecto al tratamiento, la mayoría de pacientes no recibían ningún tipo de fármaco del espectro cardiovascular. En el caso de estar recibiendo algún tratamiento la mayoría fueron betabloqueantes (29%), seguidos de IECAs (21%) y antialdosterónicos (5%), siendo más infrecuente el uso de diuréticos (4%) o antiarrítmicos (3%). Tabla 10.

Tabla 10. Clínica y tratamiento inicial población MARPIZ.

	Total
Síntomas	
Asintomáticos	133 (61.0)
Palpitaciones	47 (21.5)
Síncope	25 (11.4)
Disnea	41 (18.7)
NYHA: I	176 (81.1)
II	39 (17.9)
III	1 (0.4)
IV	1 (0.4)
Fármacos	
Betabloqueantes	63 (28.9)
IECAs/ARA-II	46 (21.1)
Antialdosterónicos	12 (5.5)
Diuréticos	9 (4.13)
Antiarrítmicos	7 (3.2)

Como protocolo general de estudio inicial de los pacientes con MCA se les practicaba como pruebas complementarias: un ECG de superficie, analítica general, ecocardiograma doppler color, holter-ECG de 24 horas, prueba de esfuerzo y RM cardíaca, este último si disponible. A continuación, se detallan las características basales de las pruebas complementarias practicadas:

5.1.4 ECG de superficie

La mayoría de los pacientes del registro MARPIZ tenían algún tipo de alteración en el ECG de superficie, de forma que se informó que 179 pacientes, el 82% de la muestra, presentaba algún tipo de alteración en el ECG de superficie, y solo 38 pacientes (17%) podía considerarse que tenían un ECG normal. La gran mayoría de los pacientes se encontraban en ritmo sinusal (98%), siendo más infrecuente observarse flutter o fibrilación auricular, o ritmos de marcapasos. El PR se consideró normal en el 92% de los casos, con una media de 156 ms [140-176]. El QRS fue normal en alrededor del 70% de los pacientes, con una duración media de 94 ms [86-100 ms]. Dentro las alteraciones del QRS, la anomalía más frecuente fue la presencia de bajos voltajes (32%), seguidos de la presencia de QRS fraccionados (10%) y menos frecuentemente la presencia de bloqueos de rama izquierda o derecha. Se describió la presencia de onda épsilon en 8 pacientes, un 4% del total. Y hasta un 36% presentaban T negativas en el ECG (Figura 10). La localización más frecuente de las T negativas fue la lateral o inferolateral con más de la mitad de los casos (55%), como puede intuirse en una población que afecta al ventrículo izquierdo. Aunque se documentó la presencia de T negativas en otras localizaciones con una frecuencia menor (tabla 11).

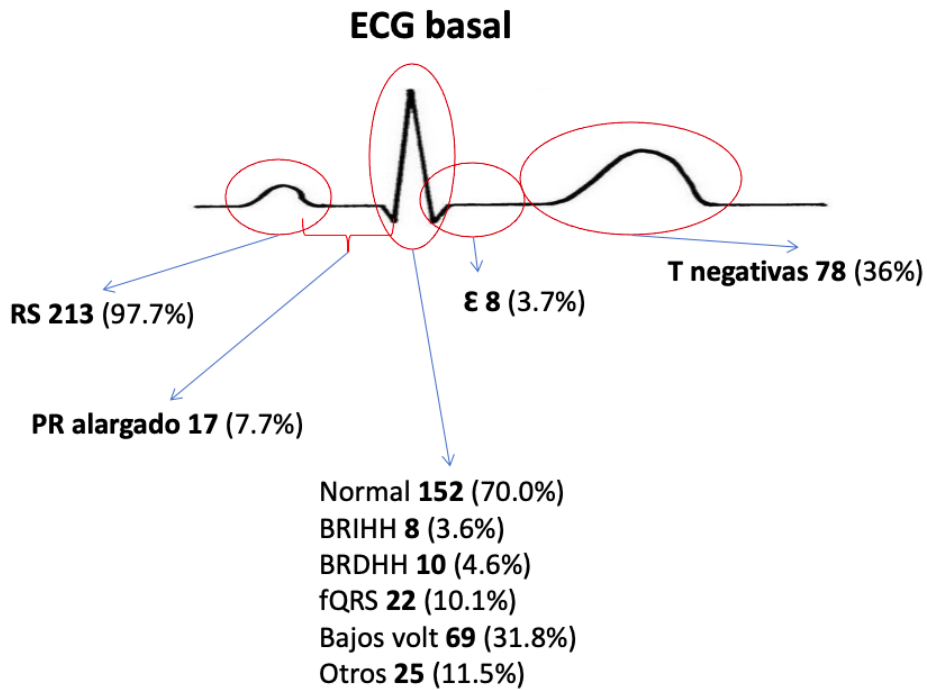


Figura 10: ECG basal MARPIZ.

Tabla 11: Localización T negativas

Localización	
LAT	30%
INF+LAT	25%
ANT+LAT	23%
INF	12%
ANT+INF+LAT	5%
ANT	4%
ANT+INF	1%

5.1.5 Analítica sanguínea

Sólo se pudieron recoger los datos analíticos de la mitad de la población a estudio.

De los 155 pacientes de los cuales se disponía de datos 5 presentaban anemia, con una

mediana de hemoglobina de 14.5 g/dL [13.5-15.4], y 16 pacientes algún grado de insuficiencia renal, con unas medias de creatinina de 0.82 mg/dL [0.71-0.95]. Y más de las $\frac{3}{4}$ partes tenían un NT-proBNP o BNP dentro de los rangos de normalidad del laboratorio para edad y sexo.

5.1.6 Ecocardiograma doppler color

La mayoría de los pacientes del registro MARPIZ presentaban pocas o nulas alteraciones morfofuncionales evidenciables por ecocardiografía en la evaluación inicial. La mayoría tenían unos ventrículos izquierdos no dilatados, ni disfuncionantes, con unos diámetros telediastólicos y telesistólicos medios de 49 mm [45-54] y 34 mm [29-40] respectivamente, con una función sistólica tanto del VI (media de 59.5% [46.2-65]) como del VD (TAPSE de 22 [20-24]). Todos, excepto 4 pacientes (un 2% de la población), no tenían valvulopatías significativas, consistiendo en insuficiencia mitral moderada-severa debido a remodelado adverso del VI. La mayoría presentaban una función diastólica normal (75%) y la presencia de hipertensión pulmonar fue anecdótica (tabla 12 características ecocardiográficas población MARPIZ).

Tabla 12: Características ecocardiograma basal

Ecocardiografía	Total
DTD (mm)	49 [45-54]
DTS (mm)	34 [29-40]
VTD (mL)	109.8 [83.9-136]
VTS (mL)	47.7 [32-72.1]
FEVI (%)	59.5 [46.2-65]
TAPSE (mm)	22 [20-24]

PAPs (mmHg)	20 [0-31]
Disf diast: normal	144 (74.6)
alt de la relajación	35 (18.1)
pseudonormal	9 (4.6)
restrictivo	5 (2.5)
IM III-IV	4 (2.0)
Diámetro AI (mm)	34 [30-38]

5.1.7 Prueba de esfuerzo y holter ECG

Se analizaron los registros sobre tapiz rodante de 100 pacientes del registro MARPIZ. La mayoría de las pruebas se realizaron sin incidencias, confirmando una buena clase funcional en la mayoría de los pacientes de los cuales se disponía de registro, con una media de 11 METs [8-13], y sin documentarse eventos arrítmicos sostenidos en las pruebas practicadas. Sólo 5 pacientes experimentaron una TVNS o más durante el procedimiento, y ninguna TV sostenida.

El 70% de los holters practicados a la población MARPIZ se consideraron como normales, o bien con presencia de alteraciones clínicamente no significativas. A 1 paciente se diagnosticó de una FA no documentada previamente y en 49 pacientes se evidenció la presencia de arritmias ventriculares (aproximadamente un 30% de la población) con una media de 432 extrasístoles ventriculares en 24h [15-2022], y objetivándose TVNS en 31 pacientes (18% de la población). Ver tabla 13.

Tabla 13: Características del registro holter-ECG

Holter	Total
Arritmias ventriculares	49 (29.1)
Nº EEVV	432 [15-2022]

N° TVNS	31 (18.3)
FA	1 (0.5)

5.1.8 Resonancia magnética cardíaca

Al igual que ocurre con los ecocardiogramas de estos pacientes. Las RM cardíacas de estos pacientes evidenciaron en la mayoría de casos unos ventrículos no dilatados ni disfuncionantes. Tanto el volumen sistólico, como el diastólico, así como los valores indexados resultaron normales en la mayoría de pacientes, como puede observarse en la tabla 14. La media de función ventricular fue del 52% [41.2-59.4], y podía evidenciarse la presencia de anomalías de la contractilidad en más de la mitad de los casos (118 pacientes (54.3%)), con una mediana de 4 segmentos afectados.

Tabla 14: Hallazgos VI por RM cardíaca

	Total
VTD (ml)	157.9 [132.7-199.9]
VTDi (ml/m ²)	85.6 [71-98.9]
VTS (ml)	77.5 [57.4-103.4]
VTSi (ml/m ²)	35.7 [27.8-49.4]
FEVI (%)	52 [41.2-59.4]
Masa miocárdica (g)	85.9 [66.5-107.7]
Alt contractilidad (%)	118 (54.3)
Segmentos	4 [0-8]

Y con VD poco o nada afectados, con VTDi y VTSi de 80.5 ml/m² [70-97.1] y 34.8 ml/m² [25.6-46.2] respectivamente, y una FEVD de 54.6 % [47-59.9]. Objetivándose la

presencia de anomalías de la contractilidad de la pared libre del VD o incluso la presencia de saculaciones y/o aneurismas de la pared en 61 pacientes (30%). Tabla 15.

Tabla 15: Hallazgos VD por RM cardíaca

	Total
VTD (ml)	147.7 [122.3-187.2]
VTDi (ml/m ²)	80.5 [70-97.1]
VTS (ml)	65.6 [49.9-90.7]
VTSi (ml/m ²)	34.8 [25.6-46.2]
FEVD (%)	54.6 [47-59.9]
Aneurismas/Alt cont pared VD (%)	61 (27.9)

El estudio mediante realce tardío de gadolinio en esta población evidenció la presencia de fibrosis en 146 pacientes, un 70% de la población, con una media de % de fibrosis medida mediante 6 desviaciones estándar del 3.5% de la masa ventricular total [0-8.8], y con una localización preferentemente subepicárdica (76% de los individuos con realce) e inferolateral (72%). Pudiendo observarse la presencia en muchas otras localizaciones dentro de la pared (mesocárdica, transmural o circunferencial, entre otras) y en la pared anterior o inferior y sus combinaciones. Tabla 16.

Tabla 16: Análisis fibrosis mediante RM.

	Total
Fibrosis	146 (69.8)

Localización:	
- Subepicárdica	111 (76.0)
- Mesocárdica	7 (4.7)
- Transmural	15 (10.2)
- Circunferencial	8 (5.4)
- Otras	5 (3.4)
Inferolateral	106 (72.5)
Ant-lat	18 (12.3)
Ant	8 (5.5)
Inf-sept	5 (3.4)
Otros	9 (6.2)
Masa fibrótica (6D) %	3.5 [0-8.8]

5.1.9 Análisis de supervivencia

La mediana de seguimiento de nuestra cohorte fue de 3.5 años, y alcanzaron el end point primario del estudio, definido como la combinación de TV/FV y/o descarga apropiada de DAI y/o MS cardíaca, 36 pacientes en 3.5 años (17.7%) y 65 pacientes en 10 años (29.8%). Figura 11.

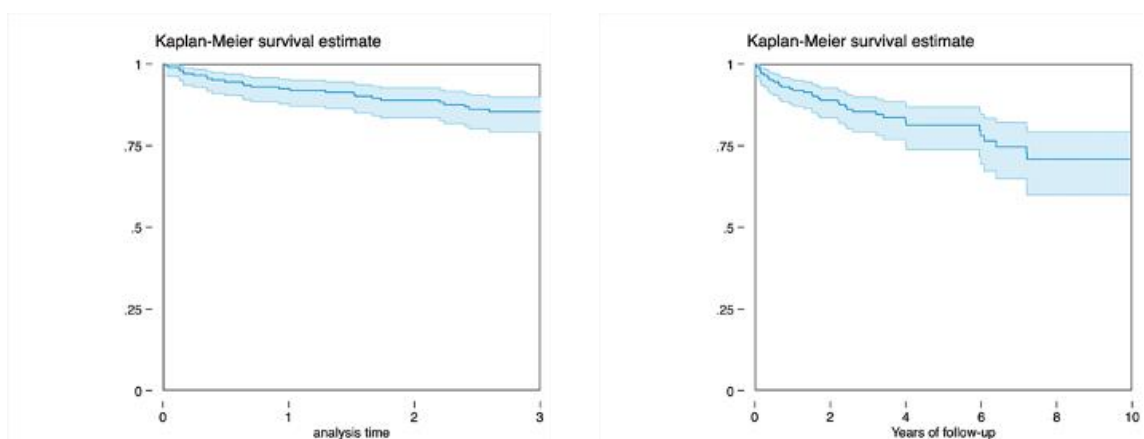


Figura 11. Curvas de supervivencia libre de MACE a 3 y 10 años.

5.2 Predictores univariantes de MACE

Como se explicó anteriormente, el objetivo más importante de esta tesis doctoral, es describir los factores de riesgo que se relacionan con el pronóstico arrítmico, y que sirvan a los especialistas en cardiología para la toma de decisiones clínicas. Para ello se escogió un end point primario similar al que se ha utilizado en prácticamente todos los estudios pronósticos en miocardiopatía arritmogénica derecha.

Se realizó un primer análisis univariante con todas las variables clínicas, electrocardiográficas, analíticas, de imagen, o las resultantes de las pruebas complementarias practicadas a los pacientes con MCA izquierda. A continuación, se detalla el resultado del análisis univariante según grupo de posibles factores de riesgo:

5.2.1 Antecedentes, historia familiar – genética

De entre los factores de riesgo asociados a antecedentes personales e historia familiar-genética, la edad no resultó ser un factor de riesgo para eventos arrítmicos 0.99 (95% IC 0.98-1.01). Sí en cambio, el sexo, donde el ser varón incrementa 2.13 (95% IC 1.11-4.11) el riesgo de padecer arritmias ventriculares y muerte súbita, al igual que en otras miocardiopatías. El estado de probando, 3.46 (95% IC 1.02-4.04), también se relacionó positivamente con el MACE del estudio, y no en cambio que la MCA-I ocurriese dentro de un cuadro sindrómico (0.66 (95% IC 0.09-4.91)). La presencia de antecedentes de miocardiopatía se relacionó inversamente con el riesgo de sufrir eventos arrítmicos (0.34 (95% IC 0.18-0.65)), al igual que el número de familiares con diagnóstico inequívoco de miocardiopatía arritmogénica izquierda (0.71 (95% IC 0.52-0.96)). En

cambio, ni el número de familiares con muerte súbita (1.18 (95% IC 0.96-1.45)), ni con diagnóstico de MCA derecha o izquierda (0.64 (95% IC 0.41-1.03)) se relacionó con un incremento de este riesgo.

Cuando se analizaron los resultados del estudio genético. El tener un resultado genético positivo se correlacionó inversamente con el end point primario del estudio (0.29 (95% IC 0.14-0.61)), en cambio, no se alcanzó la significación estadística en función del gen causal del cuadro de MCA izquierda (0.99 (95% IC 0.97-1.01)).

En cuanto a los factores de riesgo, ninguno de ellos alcanzó la significación estadística, y no parecen correlacionarse en la MCA izquierdo con la presencia de eventos arrítmicos malignos. Un resumen puede verse en la tabla 17.

Tabla 17: Antecedentes, historia familiar y genética		
Edad	0.99 (95% IC 0.98-1.01)	p = 0.993
Sexo (varón)	2.13 (95% IC 1.11-4.11)	p = 0.023
Probando	3.46 (95% IC 1.02-4.04)	p < 0.001
Síndrome	0.66 (95% IC 0.09-4.91)	p = 0.693
Antecedentes Familiares miocardiopatía	0.34 (95% IC 0.18-0.65)	p < 0.001
Nº familiares con muerte súbita	1.18 (95% IC 0.96-1.45)	p = 0.113
Nº familiares con diagnóstico de miocardiopatía arritmogénica	0.64 (95% IC 0.41-1.03)	p = 0.069
Nº familiares con diagnóstico de miocardiopatía arritmogénica izquierda	0.71 (95% IC 0.52-0.96)	p = 0.028
Estudio Genético +	0.29 (95% IC 0.14-0.61)	p = 0.001

Gen implicado	0.99 (95% IC 0.97-1.01)	p = 0.653
Factores de riesgo CV		
HTA	1.45 (95% IC 0.61-3.48)	p = 0.399
DLP	0.70 (95% IC 0.27-1.81)	p = 0.468
DM	1.65 (95% IC 0.51-5.39)	p = 0.401
Tabaquismo	0.98 (95% IC 0.41-2.34)	p = 0.970

5.2.2 Clínica

Como se comentó en la descripción general de la población MARPIZ, la mayoría de pacientes se encuentran asintomáticos. En cambio, cuando presentan síntomas, estos parecen correlacionarse con un mal pronóstico en el seguimiento, de tal forma que presentar síntomas (3.82 (95% IC 1.93-7.55)), disnea (3.09 (95% IC 1.56-6.11)), palpitaciones (4.98 (95% IC 2.65-9.36)) o síncope en los meses previos a la primera evaluación (3.20 (95% IC 1.59-6.45)) en esta población, incrementa el riesgo de eventos arrítmicos y MS. En cambio, otros síntomas como la angina de pecho, o la presencia de antecedentes cerebrovasculares (3.20 (95% IC 0.43-23.52)) o la presencia de comorbilidad extracardíaca (0.69 (95% IC 0.21-2.25)) no parecen tener relación con la presencia de taquicardias ventriculares. Tabla 18.

Tabla 18: Sintomatología		
Síntomas	3.82 (95% IC 1.93-7.55)	p < 0.001
Disnea (CF NYHA)	3.09 (95% IC 1.56-6.11)	p < 0.001
Palpitaciones	4.98 (95% IC 2.65-9.36)	p < 0.001
Síncope	3.20 (95% IC 1.59-6.45)	p < 0.001
Angina	2.00 (95% IC 0.61-6.54)	p = 0.246

Ictus/AIT	3.20 (95% IC 0.43-23.52)	p = 0.253
Enf extracardíaca	0.69 (95% IC 0.21-2.25)	p = 0.542

5.2.3 Electrocardiograma y marcadores analíticos

El tipo de ritmo no parece relacionarse con eventos malignos en el seguimiento (1.00 (95% IC 0.98-1.01)), ni tampoco la presencia de trastornos de la conducción aurículo ventricular (1.00 (95% IC 0.99-1.01)) o la presencia de trastornos inespecíficos de la despolarización (1.33 (95% IC 0.85-2.07)) o repolarización (0.27 (95% IC 0.98-1.01)). Sí en cambio la presencia de un trastorno avanzado de la conducción ventricular, en general, la presencia de un bloqueo de rama izquierda (1.02 (95% IC 1.01-1.04)), así como la presencia de bajos voltajes (2.52 (95% IC 2.33-4.78)) se relacionó de forma significativa con la presencia de eventos arrítmicos. Y al igual que ocurre con la MCA clásica, el número de T negativas es un factor de riesgo para taquicardia ventricular en la MCA izquierda (13.78 (95% IC 7.05-26.91)). Puede verse un resumen de estos factores en la tabla 19.

Tabla 19: Electrocardiograma y marcadores analíticos		
Ritmo sinusal	1.00 (95% IC 0.98-1.01)	p = 0.988
Duración PR	1.00 (95% IC 0.99-1.01)	p = 0.186
Duración QRS	1.02 (95% IC 1.01-1.04)	p < 0.001
Trastorno inespecífico de la conducción intraventricular	1.33 (95% IC 0.85-2.07)	p = 0.208
Bajos voltajes	2.52 (95% IC 2.33-4.78)	p < 0.001
T negativas	13.78 (95% IC 7.05-26.91)	p < 0.001

Trastorno inespecífico de la repolarización	0.27 (95% IC 0.98-1.01)	p = 0.988
Hemoglobina	0.85 (95% IC 0.54-1.31)	p = 0.469
Creatinina	3.01 (95% IC 1.22-7.42)	p = 0.016
BNP/pro-BNP	3.23 (95% IC 1.01-10.35)	p = 0.044

De entre los marcadores analíticos registrados (hemoglobina, función renal y BNP/proBNP), tanto la función renal, como los biomarcadores de insuficiencia cardíaca se correlacionaron con el endpoint combinado del estudio (3.01 (95% IC 1.22-7.42) y 3.23 (95% IC 1.01-10.35) respectivamente), sin que se demostrase un peor pronóstico en aquellos pacientes que presentaban anemia (0.85 (95% IC 0.54-1.31)).

5.2.4 Ecocardiograma doppler color

Los parámetros ecocardiográficos que alcanzaron la significación estadística y que pudieron correlacionarse con la presencia de eventos arrítmicos en esta población fueron aquellos relacionados con la función ventricular izquierda. Así, ni los diámetros o volúmenes sistólicos y diastólicos fueron capaces de discriminar eventos en esta población. Sí, en cambio, los parámetros funcionales tanto de función sistólica (0.97 (95% IC 0.94-0.99)) como diastólica (1.63 (95% IC 1.09-2.45)) del VI, que se correlacionaron proporcionalmente con el endpoint del estudio. El diámetro de la aurícula izquierda fue otro de los parámetros relacionados con MACE (1.16 (95% IC 1.04-1.30)). Otros parámetros ecocardiográficos como el TAPSE o el grado de insuficiencia mitral no alcanzaron la significación estadística. Ver tabla 20.

Tabla 20: Ecocardiograma		
DTD	1.04 (95% IC 0.94-1.15)	p = 0.377
DTS	1.01 (95% IC 0.88-1.16)	p = 0.821
VTS	0.76 (95% IC 0.35-1.66)	p = 0.493
VTD	0.96 (95% IC 0.88-1.06)	p = 0.504
FEVI	0.97 (95% IC 0.94-0.99)	p = 0.023
Función diastólica	1.63 (95% IC 1.09-2.45)	p = 0.016
TAPSE	0.56 (95% IC 0.27-1.14)	p = 0.114
Grado IM	1.03 (95% IC 0.30-3.49)	p = 0.950
Diámetro AI	1.16 (95% IC 1.04-1.30)	p = 0.007

5.2.5 Holter y prueba de esfuerzo

El análisis de los registros holter de los pacientes MARPIZ permitió identificar a las TVNS como un marcador de riesgo de eventos (1.37 (95% IC 1.25-1.50)), no así el número de extrasístoles ventriculares (1.00 (95% IC 0.99-1.00)) u otras arritmias (0.71 (95% IC 0.07-6.44)) que parecen no relacionarse con el endpoint primario del estudio. Al igual que la presencia de TVNS en la prueba de esfuerzo (1.03 (95% IC 0.40-2.89)) o la capacidad funcional evidenciada mediante esta prueba (0.58 (95% IC 0.30-1.13)). Tabla 21.

Tabla 21: Holter y P esfuerzo		
Holter		
Presencia de arritmias	0.71 (95% IC 0.07-6.44)	p = 0.765
Nº EEVV	1.00 (95% IC 0.99-1.00)	p = 0.966
TVNS	1.37 (95% IC 1.25-1.50)	p < 0.001

P. Esfuerzo		
Inducción TVNS	1.03 (95% IC 0.40-2.89)	p = 0.850
METs	0.58 (95% IC 0.30-1.13)	p = 0.116

5.2.6 Resonancia magnética cardíaca.

La RM cardíaca es una de las mejores herramientas para evaluar la morfología, función, así como el grado de fibrosis y su localización en la MCA. A través del estudio de las RM de los pacientes MARPIZ se ha podido identificar parámetros morfológicos, funcionales y los obtenidos del estudio del realce tardío de gadolinio relacionados con eventos arrítmicos ventriculares. Así, al igual que ocurría con el ecocardiograma transtorácico, la función sistólica del ventrículo izquierdo (0.96 (95% IC 0.94-0.98)) y del VD (0.96 (95% IC 0.94-0.98)), así como la presencia de alteraciones segmentarias de la contractilidad del VI (2.29 (95% IC 1.14-4.60)) y su número (1.10 (95% IC 1.03-1.18)) o la propia masa del VI, que se han relacionado de forma directa con el desarrollo de eventos en el seguimiento. En cambio, los volúmenes no parecen ser buenos predictores de eventos arrítmicos en esta población: VTDi (1.00 (95% IC 0.98-1.02)), VTSi (1.00 (95% IC 0.98-1.02)), VTDVDi (1.00 (95% IC 0.97-1.04)) y VTDVDi (1.01 (95% IC 0.97-1.04)).

La fibrosis en la MCA izquierda detectada mediante el estudio del realce tardío de gadolinio se relaciona de forma proporcional con el desarrollo de TVs y MS (1.04 (95% IC 1.01-1.06)), al igual que algunos patrones que parecen tener una especial asociación con eventos ventriculares malignos como el “patrón de fibrosis en anillo” (3.31 (95% IC 1.17-9.36)). Tabla 22.

Tabla 22: Resonancia magnética cardíaca		
VTDi	1.00 (95% IC 0.98-1.02)	p = 0.603
VTSi	1.00 (95% IC 0.98-1.02)	p = 0.533
FEVI	0.96 (95% IC 0.94-0.98)	p < 0.001
VTDVDi	1.00 (95% IC 0.97-1.04)	p = 0.783
VTSVDi	1.01 (95% IC 0.97-1.04)	p = 0.469
FEVD	0.96 (95% IC 0.94-0.98)	p < 0.001
Masa VI	1.02 (95% IC 1.01-1.03)	p < 0.001
Fibrosis (6D)	1.04 (95% IC 1.01-1.06)	p < 0.001
Localización (circunferencial)	3.31 (95% IC 1.17-9.36)	p = 0.021
Alt segmentarias	2.29 (95% IC 1.14-4.60)	p = 0.024
Nº segmentos afectados	1.10 (95% IC 1.03-1.18)	p = 0.003

5.3 Predictores Multivariantes de MACE

Tras la realización del análisis univariado, se preseleccionaron para el análisis multivariante todas aquellas variables con una asociación significativa con el endpoint primario del estudio (el combinado de muerte súbita cardíaca, taquicardia ventricular sostenida con inestabilidad hemodinámica y/o descarga apropiada de DAI) y se excluyeron aquellas con una asociación no significativa. De entre las variantes con asociación significativa con el MACE en el análisis multivariante se escogió de entre los diferentes modelos predictivos (Tabla 23), aquel con una mayor asociación con el endpoint y con menor número de variables predictoras, de forma que entre todos los modelos se escogió aquel con un índice de Harrell's C más alto, un AIC más bajo y con menor número de factores pronósticos.

Tabla 23. Diferentes modelos de análisis multivariado.

NVar	Variables	AIC	BIC	HarrellC	_2II
4	sexo síncope ecg_tneg_n d_6_mri1	293.5	306.8	0.826	285.5
4	sexo síncope ecg_tneg_n circumf	293.5	306.8	0.820	285.5
3	sexo síncope ecg_tneg_n	293.7	303.7	0.812	287.7
4	síncope ecg_tneg_n vtd_izq_mri1 circumf	294.1	307.3	0.817	286.1
4	síncope ecg_tneg_n vtd_izq_mri1 d_6_mri1	294.3	307.6	0.806	286.3
5	sexo síncope ecg_tneg_n vtd_izq_mri1 circumf	294.4	311.0	0.827	284.4
5	sexo síncope ecg_tneg_n d_6_mri1 circumf	294.6	311.1	0.825	284.6
3	síncope ecg_tneg_n vtd_izq_mri1	294.6	304.6	0.805	288.6
5	sexo síncope ecg_tneg_n vtd_izq_mri1 d_6_mri1	294.9	311.4	0.822	284.9
4	sexo síncope ecg_tneg_n vtd_izq_mri1	295.0	308.3	0.816	287.0
5	síncope ecg_tneg_n vtd_izq_mri1 d_6_mri1 circumf	295.1	311.7	0.811	285.1
4	sexo síncope ecg_tneg_n fe_izq_mri1	295.2	308.4	0.825	287.2
5	sexo síncope ecg_tneg_n fe_izq_mri1 circumf	295.2	311.8	0.829	285.2
5	sexo síncope ecg_bajos_voltajes ecg_tneg_n d_6_mri1	295.3	311.9	0.829	285.3
5	sexo síncope ecg_tneg_n fe_izq_mri1 d_6_mri1	295.4	312.0	0.826	285.4
5	sexo síncope ecg_bajos_voltajes ecg_tneg_n circumf	295.4	312.0	0.834	285.4
4	sexo síncope ecg_bajos_voltajes ecg_tneg_n	295.5	308.7	0.831	287.5
3	síncope ecg_tneg_n d_6_mri1	295.5	305.5	0.787	289.5
6	sexo síncope ecg_tneg_n vtd_izq_mri1 d_6_mri1 circumf	295.6	315.5	0.823	283.6
5	síncope ecg_tneg_n fe_izq_mri1 vtd_izq_mri1 circumf	296.0	312.5	0.818	286.0
5	síncope ecg_bajos_voltajes ecg_tneg_n vtd_izq_mri1 circumf	296.1	312.6	0.819	286.1
5	síncope ecg_tneg_n fe_izq_mri1 vtd_izq_mri1 d_6_mri1	296.2	312.8	0.805	286.2
2	síncope ecg_tneg_n	296.2	302.9	0.755	292.2
5	síncope ecg_bajos_voltajes ecg_tneg_n vtd_izq_mri1 d_6_mri1	296.3	312.9	0.806	286.3
6	sexo síncope ecg_tneg_n fe_izq_mri1 d_6_mri1 circumf	296.4	316.3	0.825	284.4
6	sexo síncope ecg_bajos_voltajes ecg_tneg_n d_6_mri1 circumf	296.4	316.3	0.829	284.4
6	sexo síncope ecg_bajos_voltajes ecg_tneg_n vtd_izq_mri1 circumf	296.4	316.3	0.828	284.4
6	sexo síncope ecg_tneg_n fe_izq_mri1 vtd_izq_mri1 circumf	296.4	316.3	0.827	284.4
3	síncope ecg_tneg_n circumf	296.5	306.5	0.779	290.5
4	síncope ecg_bajos_voltajes ecg_tneg_n vtd_izq_mri1	296.6	309.8	0.808	288.6

Así, de todos los factores de riesgo asociados con eventos arrítmicos en nuestra población, ser varón (2.03 (95% IC 1.02-4.04)), haber presentado un cuadro sincopal en los 6 meses previos (3.34 (95% IC 1.60-6.96)), número de T negativas (1.40 (95% IC

1.27-1.56)), así como la cantidad de fibrosis miocárdica (1.02 (95% IC 1.00-1.05)) fueron los predictores más potentes de eventos arrítmicos (Tabla 24 y figura 12).

Tabla 24: Análisis multivariado		
Varón	2.03 (95% IC 1.02-4.04)	p = 0.042
Síncope	3.34 (95% IC 1.60-6.96)	p < 0.001
Nº T negativas	1.40 (95% IC 1.27-1.56)	p < 0.001
Fibrosis (6D)	1.02 (95% IC 1.00-1.05)	p = 0.035

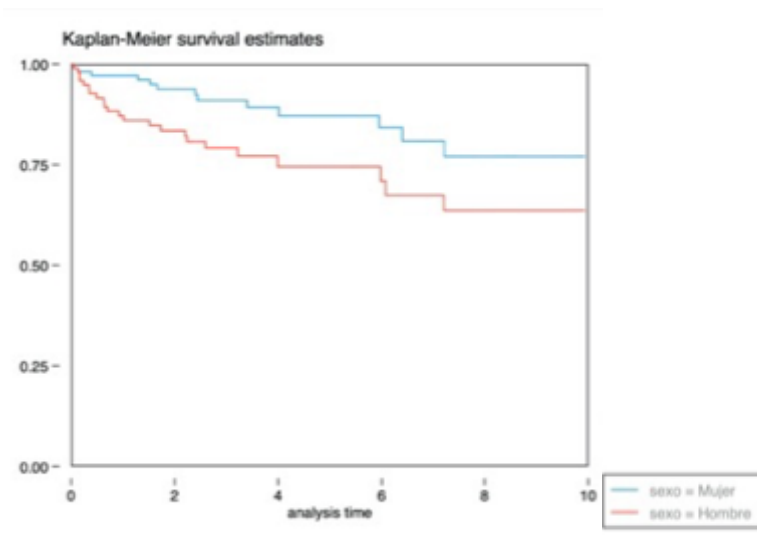


Figura 12: Curvas de supervivencia para cada uno de los factores de riesgo del análisis multivariado.

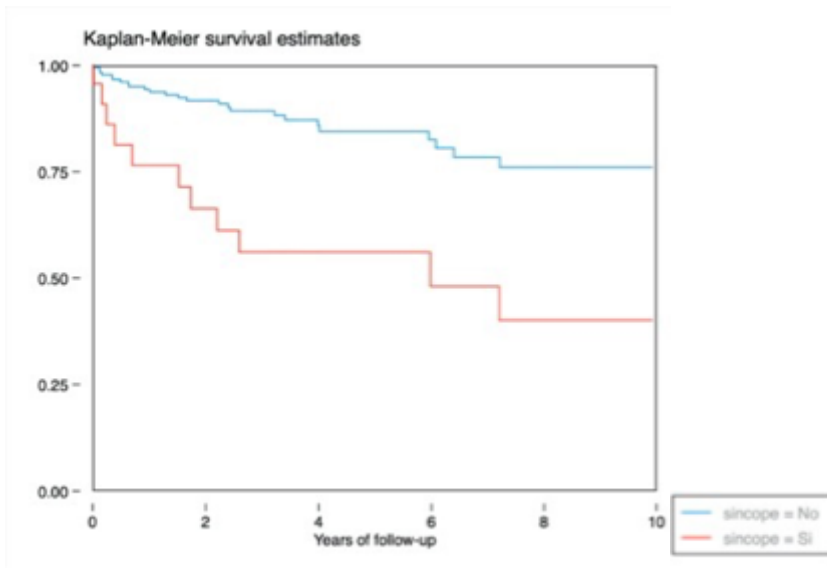
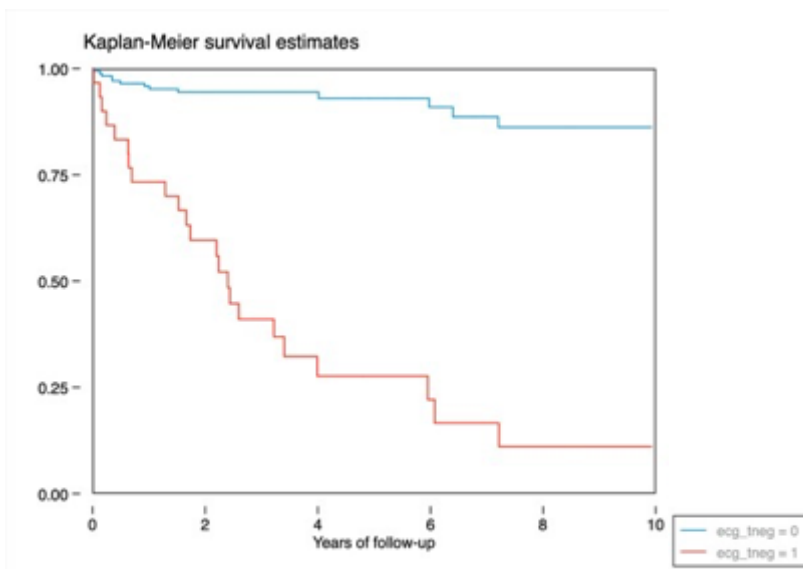
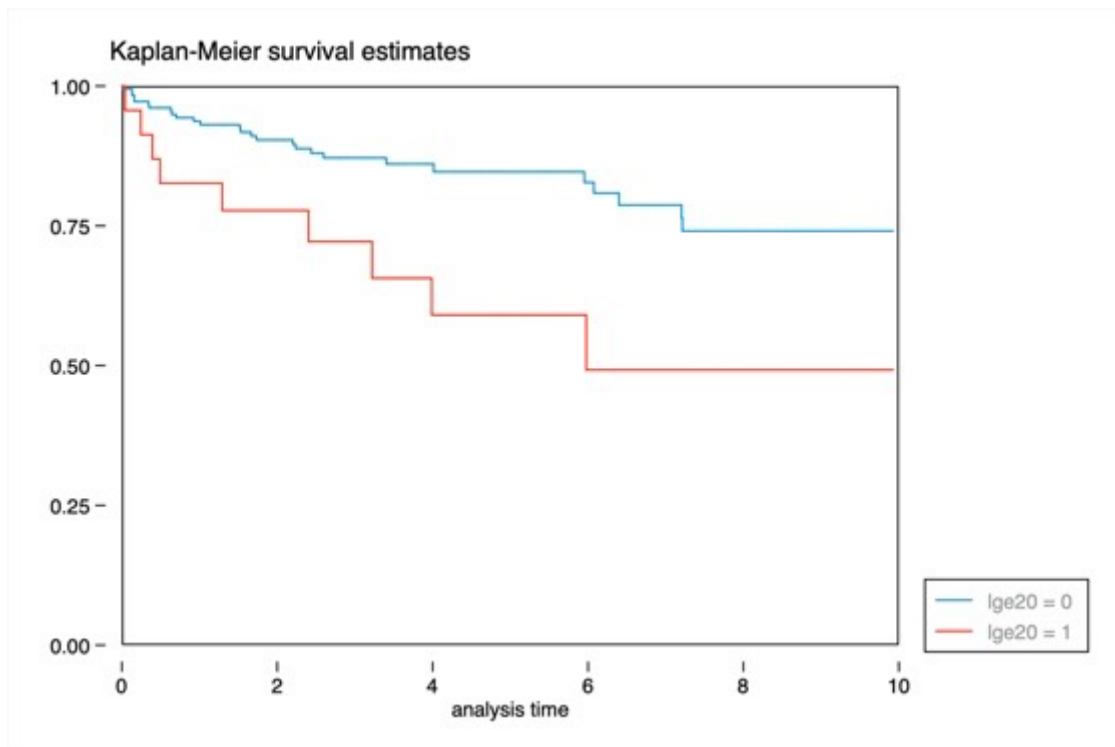


Figura 12A. Curvas de supervivencia para sexo (varon rojo, mujer azul).

12B. Curvas de supervivencia para síncope (Sí rojo, No azul).



12C. Curvas de supervivencia para N° T negativas (Sí rojo, No azul).



12D. Curvas de supervivencia para fibrosis (LGE>20% rojo, LGE<20% azul).

5.4 Calculadora de riesgo arrítmico

Tal y como se comentó previamente, uno de los principales problemas de la MCA es su asociación con fenómenos arrítmicos ventriculares y muerte súbita, por lo que la identificación de los factores de riesgo, así como la posible cuantificación de este riesgo arrítmico es fundamental para la evaluación pronóstica de estos pacientes. Tras la identificación de los factores de riesgo más fuertemente asociados con el endpoint primario de nuestro estudio, nos propusimos diseñar una calculadora de riesgo teniendo en cuenta los coeficientes de correlación de cada uno de los factores obtenidos mediante análisis de regresión de Cox (figura 13).

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
sexo	.7111794	.3507089	2.03	0.043	.0238027	1.398556
sincope	1.208121	.37413	3.23	0.001	.4748398	1.941403
ecg_tneg_n	.343213	.0529595	6.48	0.000	.2394142	.4470117
d_6_mri1	.025417	.0119778	2.12	0.034	.0019409	.0488931

Figura 13. Resultados mejor modelo del análisis multivariante

Teniendo en cuenta que la base de supervivencia de nuestra población a 3 años es de 0.960. Se obtuvo la siguiente fórmula predictiva de eventos MACE: $\text{Baseline survival} \times \exp(\text{Mujer} \times 0.711 + \text{síncope} \times 1.208 + \text{N}^\circ \text{Tnegativas} \times 0.343 + \% \text{LGE} \times 0.025)$

Mediante la fórmula precedente se pudo subdividir a nuestra población en terciles de bajo, intermedio y alto riesgo de eventos MACE, como puede verse en la figura 14.

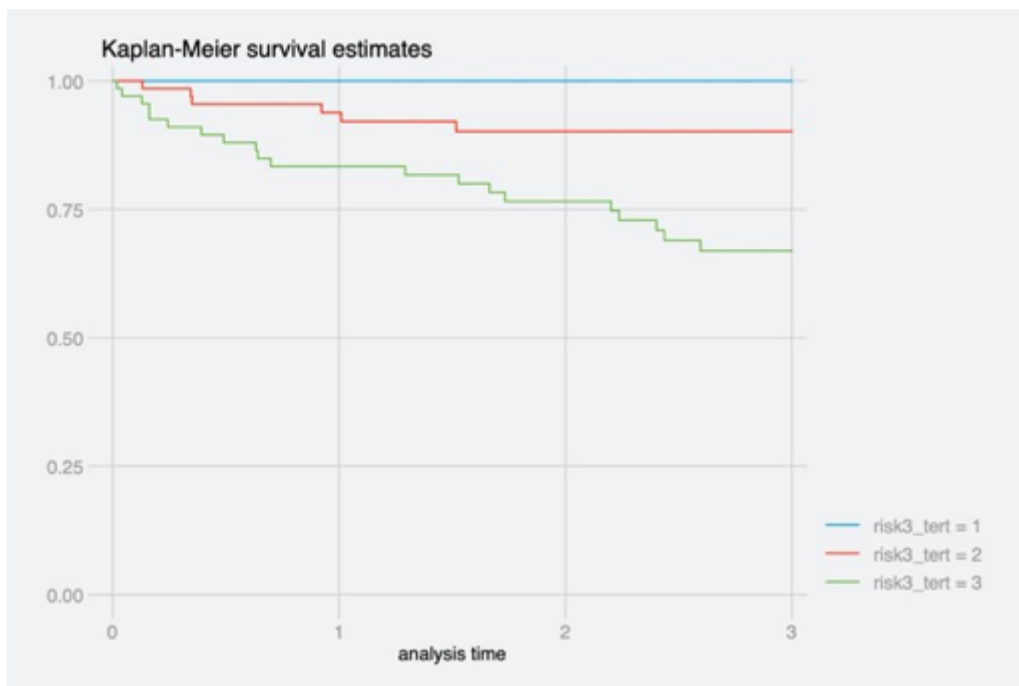


Figura 14: Kaplan Meier según probabilidad predicha por la calculadora a 3 años.

Y se analizó su capacidad predictiva por validación interna mediante bootstrapping con 500 submuestras, obteniéndose un índice de Harrell's C de 0.826, 95% CI 0.761 – 0.890) y una buena curva de calibración superponible al de la población MARPIZ. Figura 15.

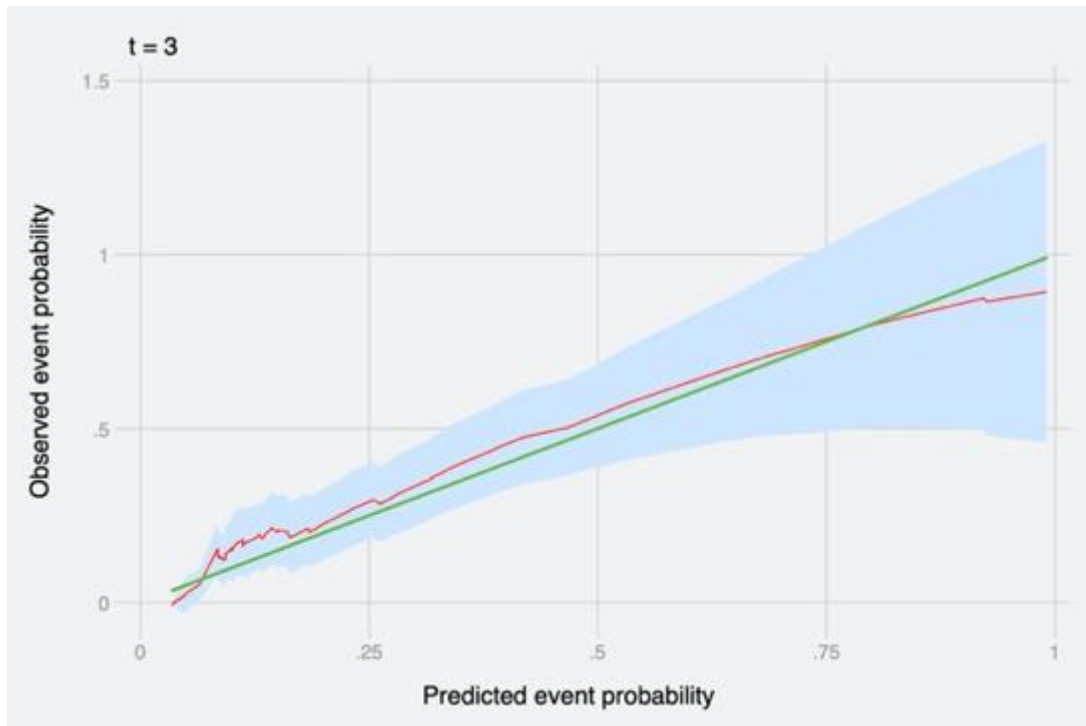


Figura 15: Validación calculadora MARPIZ.

6. DISCUSIÓN

La falta de unos criterios sólidos para el diagnóstico de las formas izquierdas de MCA, con unos criterios diagnósticos relativamente recientes (77), en comparación con las formas clásicas con afectación predominantemente derecha (75,76), hace que se dispongan de pocos datos en la literatura sobre esta entidad. Manteniendo la estructura mostrada en los resultados de la presente tesis doctoral, a continuación, procederemos a discutir las diferencias entre las formas derechas e izquierdas de esta población, así como el valor pronóstico de los diferentes factores de riesgo analizados.

6.1 Análisis descriptivo y características de la serie a estudio

6.1.1 Antecedentes, historia familiar y clínica

En cuanto a las características demográficas, nuestra serie se caracteriza por estar conformada por una población joven, con una media de alrededor de los 43 años, que es similar a las edades descritas en alguna serie de MCA con afectación predominantemente derecha como la de Peters et al. (119), y un poco más mayor que las descritas en otras series como la de Dalal D, et al. (120) cuya edad media rondaba los 33 años, o la de Hamid M, et al. (121) o Nava A, et al (12) incluso más joven alrededor de los 31 años. Por lo que parece, pese a la variabilidad en la edad de presentación de la enfermedad, las formas de predominio izquierdo en nuestra serie, se han asociado con una edad de presentación igual o ligeramente más tardía que las formas derechas y que parece

coincidir con la hipótesis sugerida en otras series como la de Tavora F, et al (122) que la MCA izquierda tiene una presentación ligeramente más tardía que la descrita para las formas clásicas de enfermedad.

La mayoría de nuestros pacientes presentaban antecedentes familiares de miocardiopatía, o incluso de muerte súbita, al interrogatorio detallado. Si bien no se disponen de muchos datos en la literatura acerca de la historia familiar, parece que la incidencia en nuestra serie, que supera la mitad de los casos, es mucho mayor a la descrita en las formas derechas, que oscilan alrededor de 1/3 de los casos (123), y que podría considerarse como un marcador indirecto de un peor pronóstico de las formas izquierdas respecto a las formas clásicas.

La presencia de factores de riesgo cardiovascular, en la mayoría de las series publicadas, y acorde con la edad media de la población a estudio, es baja, oscilando entre el 10-15%, y similar a la descrita en nuestra serie (12,120,121). Tampoco encontramos diferencias en el tratamiento farmacológico de los pacientes con MCA derecha o izquierda, los betabloqueantes, IECAs y antialdosterónicos son los fármacos más utilizados y en proporciones muy similares entre las series publicadas por diferentes grupos (124,125) .

Respecto a los síntomas de nuestra serie, la mayoría de los pacientes se encontraban asintomáticos (61%), y en buena clase funcional (NYHA I en el 81%). De forma que la mayoría podrían clasificarse dentro de una fase presintomática de la enfermedad, a diferencia de la mayoría de las series históricas que incluyen formas derechas de forma predominante (122,124,125) donde las palpitaciones, o el propio

síncope, están presentes hasta en la mitad de los casos diagnosticados, encontrándose los pacientes en una clase funcional avanzada, NYHA II o superior, en hasta un 40% de los casos. Estas diferencias, entre las diferentes series de MCA, a nuestro modo de ver, podrían justificarse, no como una diferencia clínica real entre ambas entidades, si no más bien debida al empleo de técnicas diagnósticas diferentes para alcanzar el diagnóstico, y a la existencia de unos criterios diagnósticos cambiantes a lo largo del tiempo, de forma que las series antiguas estarían conformadas por un predominio de formas clásicas que incluirían estadios más avanzados de la enfermedad, al utilizar los primeros criterios TASK FORCE de 1994 y 2010, y nuestra serie, que incluiría a una población en estadios más precoces de la enfermedad, posibilitados por el refinamiento de los criterios diagnóstico de enfermedad (Criterios de Padua), y donde el peso diagnóstico de la resonancia magnética ha sido mayor.

6.1.2. Genética

A diferencia de lo publicado con anterioridad en MCA, donde la rentabilidad de los estudios genéticos en MCA oscila entorno al 50% en las diferentes series (126,127) , en nuestra cohorte encontramos una alta tasa de positividad de los estudios genéticos practicados, que supera el umbral del 90%, incluso teniendo en cuenta únicamente los casos índices. Esta notable diferencia respecto a las series clásicas de MCA, consideramos que es debida a un sesgo de selección, debida precisamente, a que uno de los criterios diagnósticos necesarios para alcanzar el umbral de diagnóstico definitivo de enfermedad, a diferencia de lo que ocurre con las formas clásicas, es la necesidad de un estudio genético positivo, según los criterios de Padua, que fueron los criterios mayormente utilizados para la inclusión de pacientes en el registro MARPIZ; de forma que es posible

que pacientes que aun teniendo una MCA izquierda, estos no fueran incluidos, al no haberse alcanzado el diagnóstico definitivo.

Al margen de las disquisiciones, sobre el grado de rentabilidad del estudio genético, lo que queda de manifiesto al observar los resultados del presente registro, es que las bases genéticas de la MCA izquierda difieren sustancialmente de la de las formas derechas de enfermedad. De forma que la variante izquierda no puede considerarse, a diferencia de las formas derechas, como una enfermedad propia del desmosoma. Y podría considerarse como una entidad diferente, con unas bases etiológicas diferentes y por ende una fisiopatología y un pronóstico diferente.

En la MCA clásica, PKP2 puede considerarse como el gen más prevalente, seguido de DSG2, DSC2 o JUP según la serie (126), mientras que en aquellas series en las que se incluyen pacientes con variantes izquierdas y se pierde la preponderancia del fenotipo derecho como en el caso de la serie de Sen-Chowdhry (127) las variantes en DSP aumentan su preponderancia respecto a la de los otros genes desmosómicos, describiéndose genes relacionados con los filamentos intermedios o el citoesqueleto, como FLNC, que en nuestra serie suponen hasta las $\frac{3}{4}$ partes del total de las variantes causales de enfermedad. Por lo que los estudios genéticos en MCA izquierda han de incluir no solo los genes desmosómicos clásicos si no ampliarse a genes del citoesqueleto o la membrana nuclear.

Debido a la heterogeneidad genética en nuestra serie, y al diferente tipo de variantes dentro de cada gen, no se han podido establecer correlaciones genotipo-fenotipo que alcanzaran la significación estadística. Ni hemos podido comprobar en nuestra serie

que aquellos individuos con un genotipo complejo presentasen una evolución clínica más desfavorable que aquellos con un genotipo simple como se había reportado previamente en la literatura en las formas clásicas (41).

6.1.3 Electrocardiograma y holter-ECG

Las modificaciones que se van produciendo en el miocardio como consecuencia del reemplazo fibroadiposo, la disfunción ventricular y dilatación de cavidades, van generando cambios en el ECG de superficie incluso antes de que estos sean evidentes desde el punto de vista morfológico, en la llamada “fase eléctrica de la enfermedad” (51). Estos cambios eléctricos son bien reconocidos para las formas derechas de la enfermedad y forman parte de los criterios diagnósticos de la misma. No estando tan bien descritos en las formas izquierdas, aunque se presuponen unos hallazgos diferentes si lo que se afecta es el VI en vez del VD.

En las series que describen la afectación electrocardiográfica en MCA clásica como la de Mazzanti et al. (125), al igual que ocurre en nuestra serie, la gran mayoría de los pacientes se encontraban en ritmo sinusal con un intervalo PR normal (159 ± 26 ms) y QRS no ancho (95 ± 18 ms) medido en V1, se observaba fragmentación del QRS en el 16% de los pacientes, de forma similar a lo reportado en nuestro registro, y se observó la presencia de onda épsilon en un 5 % de los pacientes, una cifra baja y similar a la que observamos en nuestra serie (4%), y que se correspondían con aquellos casos en los que además de una afectación izquierda preponderante, existía afectación, al menos, inicial del VD. De forma diferencial y característica, la presencia de T negativas, cuando existían, estas se localizaban predominantemente en las derivaciones V1-3 (35%) en la

serie italiana y en derivaciones inferolaterales (36%) en la serie MARPIZ. De forma que la localización de las ondas T invertidas son un buen marcador de afectación ventricular y por ende del subtipo de MCA. Por su parte la presencia de bajos voltajes en el ECG parece ser un hecho distintivo de la MCA izquierda, ya que únicamente en aquellas series, como la de Sen-Chowdhry et al.(127), que incluyen variantes izquierdas describen estos hallazgos estando ausentes en series puramente derechas como la Mazzanti et al. (125) o Hamid M, et al (121).

Tanto la MCA derecha como la izquierda, se asocian como se dijo previamente con arritmias ventriculares malignas y con la muerte súbita, pero no parecen existir diferencias en cuanto a la carga arrítmica evidenciada mediante sistema de registro holter, en nuestra serie se evidenció que hasta un 30% de los pacientes presentaban episodios de TVNS y una carga de EEVV similar, que es superponible a otras series como la de Mazzanti et al. o las de Nava et al. (12). Reportándose en nuestra serie muchas menos TVNS inducidas por el ejercicio, sólo 5 en total, respecto a lo publicado en otras series como la de Mazzanti et al. (125) que pueden alcanzar un 15%. Estas diferencias podrían deberse a una sobrerrepresentación de individuos en estadíos precoces en nuestra población en detrimento de aquellos en fases más avanzadas y a los cuales no se les solicitó prueba de esfuerzo sistemática, o bien, debida a diferencias fisiopatológicas inducidas por el ejercicio en el VD y en el VI respectivamente.

6.1.4 Ecocardiograma doppler color

Tal y como se puede intuir de los propios criterios diagnósticos de la enfermedad, los hallazgos ecocardiográficos difieren en función de si nos encontramos ante una

variante clásica o una variante izquierda de enfermedad. No obstante, como se comentó previamente en la introducción de esta tesis doctoral, es difícil encontrar formas derechas o izquierdas puras, y en general, a medida que avanza la enfermedad, los pacientes suelen tener afectación de ambos ventrículos (4,5), y cuando se escogen estadíos precoces de enfermedad, el ecocardiograma puede no ser una buena técnica para detectar anomalías tanto del ventrículo derecho como del ventrículo izquierdo. Así, por ejemplo, series como las de Mazzanti et al. (125) que incluye pacientes con MCA clásica, sólo es capaz de detectar anomalías de la contractilidad del VD en un 9% de los casos, o una reducción del acortamiento circunferencial del VD en un 8%, en pacientes que presentan un diagnóstico de MCA clásica, pudiendo detectar anormalidades del VI en un 1% de los pacientes pese a ser una serie clásica. En otras series que incluyen estadíos más avanzados de la enfermedad como la de Nava et al. (12), el ecocardiograma permite detectar anomalías en un mayor porcentaje que las reportadas por Mazzanti et al. (125), incluso aunque los pacientes se clasifiquen en estadíos leves de enfermedad (FEVI 62 ± 5 , FEVD 62 ± 5) donde objetivan alteraciones en el VD en hasta el 70% de los casos y hasta en un 7% del VI, y que contrasta con las formas severas donde la afectación del VD ocurre en el 100% de los casos y la del VI puede observarse en hasta un 62% con unas FEVI y FEVD medias de 54 ± 9 y 43 ± 6 respectivamente.

Desde el punto de vista ecocardiográfico, nuestra serie sería una réplica de la serie de Mazzanti pero en la variante izquierda, ya que incluye pacientes en estadíos más precoces de la enfermedad, hecho objetivable por unos ventrículos no dilatados, diámetros telediastólicos y telesistólicos medios de 49 mm [45-54] y 34 mm [29-40] respectivamente, y una función sistólica conservada tanto del VI (media de 59.5% [46.2-65]) como del VD (TAPSE de 22 [20-24]) con un menor peso de formas avanzadas de enfermedad.

6.1.5 RM cardíaca

Como se comentó previamente, la resonancia magnética es la técnica de elección para estudiar cualquier tipo de miocardiopatía ya que nos permite estudiar con mayor precisión y detectar anomalías de forma más precoz que mediante ecocardiografía Doppler. En nuestra serie, hemos encontrado una baja tasa de dilatación ventricular, y sí en cambio la presencia de disfunción ventricular ($FEVI < 55\%$) en el 56% de nuestra población, con una media de 52 % [41.2-59.4], detectando anomalías de la contractilidad en más de la mitad de los pacientes 118 (54.3%) con una mediana de 4 segmentos alterados. Estas cifras coinciden con las previamente reportadas en series de MCA que incluían a formas no clásicas de enfermedad. En series como la de El Ghunnundi et al (128), hasta el 56% de los pacientes presentaban disfunción ventricular izquierda, o la de He et al. (129) donde incluso las funciones ventriculares son más bajas con FEVI en torno al 41.5 ± 4.5 .

La presencia de realce tardío de gadolinio como marcador subrogado de la infiltración fibroadiposa en la MCA es un hecho ampliamente reconocido en numerosos trabajos y es ya un criterio diagnóstico de enfermedad como se comentó previamente (77). La presencia de fibrosis no es constante entre las diferentes series de MCA, y se ha hipotetizado que en estas diferencias intervienen factores como el estadio de la enfermedad o el substrato genético mayoritario en la serie analizada. Así en nuestra serie el 70% de los pacientes presentaban fibrosis y que coincide con la reportada por Sen-Chowdhry et al. (128) con un 77%, o Marra et al. (130) con un 61%, y muy superior a la de otras series como la de Mazzanti et al. (125) reportada en el 31% de los pacientes, e inferior a series como la de He et al. (129) donde en el 100% de los casos incluidos presentaban realce tardío de gadolinio.

En cuanto a la localización del RTG, a nivel intramiocárdico, en la serie MARPIZ, coincide con las de las hasta ahora publicadas, como las de Sen-Chowdhry et al. (127) o He et al. (129) con un 72.5% de los pacientes en posición subepicárdica, siendo los segmentos más comúnmente afectados los inferolaterales (72%) con valores similares a los publicados por Sen-Chowdhry et al (127), un 85% de pacientes, o He et al. (129) con un 85.9%; y superior a la publicada por Marra et al donde los segmentos más afectados fueron los laterales (43%) seguidos de los inferolaterales (39%), aunque sumadas ambas zonas el porcentaje es similar, por lo que es posible, que en realidad estas diferencias se deban a una falta de estandarización en la nomenclatura utilizada, y no a verdaderas diferencias anatómicas.

6.1.6 Análisis de supervivencia

La proporción de pacientes en los que se observó un evento arrítmico en el seguimiento entre los diferentes estudios es muy variable, debido a la propia definición del evento arrítmico, y a las diferencias existentes entre las población incluidas en los mismos, de forma que tenemos cohortes de pacientes que objetivan una proporción de eventos arrítmicos del 1,0%/año, en portadores de variantes patogénicas asociadas a MCA clásica asintomáticos (99), a un 30,1%/año en una cohorte con un fenotipo severo (40).

En nuestra serie, teniendo en cuenta todo el tiempo en riesgo de la cohorte, y definiendo el endpoint arrítmico como el combinado, ya mencionado previamente, de MS cardíaca, TV sostenida y/o descarga apropiada de DAI, similar a la definición empleada

en la mayoría de estudios pronósticos en MCA clásica evidenciamos una incidencia de eventos del 2.98%/año, que comparada con la de las incidencias descritas en el metaanálisis realizado por Bosman et al. (95), y que ha permitido esclarecer los principales factores pronósticos asociados a la MCA clásica, nuestra población tendría un mejor pronóstico, ya que presenta una menor incidencia de eventos arrítmicos que la de las series clásicas sintomáticas con una proporción promedio de eventos arrítmicos del 10,6%/año (rango 3,0-30,1%), y similar a la de los estudios de portadores de mutaciones patógenas, con una proporción promedio de eventos arrítmicos del 3,7%/año (rango 1,0-6,4%). Lo que podría estar reflejando un mejor pronóstico global de las formas izquierdas, o el estudio de una cohorte de pacientes con MCA en un estadio más inicial de enfermedad que el descrito en las series clásicas, ya que los datos obtenidos de las series de MCA izquierdas centradas en genotipos concretos como las de *TMEM43* (23), *FLNC* (17) o *DSP* (131) entre otras, muestran un pronóstico similar o incluso peor que el de algunas series derechas con formas avanzadas de enfermedad.

6.2 Predictores MACE

El principal objetivo de la presente tesis doctoral es dilucidar qué factores de riesgo están asociados a eventos arrítmicos malignos y a la muerte súbita en pacientes con diagnóstico de MCA izquierda. Hasta la fecha, solo se han dilucidado dichos factores para la MCA clásica, existiendo únicamente asociaciones de posibles factores de riesgo para determinados genotipos que generalmente se asocian con MCA izquierda, como para *FLNC* (17), *RBM20* (132), *TMEM43* (23), entre otros, sin que dispongamos de publicaciones que aclaren cuales son los predictores más potentes de eventos arrítmicos en el global de la población de MCA de predominio izquierdo.

Utilizando como referencia de comparación el metaanálisis realizado por Bosman et al. (95), y que ha servido como punto de partida para la creación de scores arrítmicos y muerte súbita en la MCA derecha (96,97) , comparemos a continuación las similitudes y diferencias entre los diferentes factores de riesgo analizados en las poblaciones de MCA clásicas y en nuestra población MARPIZ:

- **Edad:** Solo en 2 estudios de los 23 analizados en el metaanálisis se encuentra una asociación entre edad y riesgo de MACE arrítmico, siendo este mayor en la población joven (<40 años) con un HR de 2.90 (95% IC 1.51-5.58), no encontrándose diferencias en la mayoría de los estudios, sobre todo cuando se incluye una población más heterogénea como portadores sin fenotipo. En nuestra población encontramos resultados similares a los reportados en el metaanálisis de Bosman, con un HR para edad de 0.99 (95% IC 0.98-1.01), por lo que el riesgo de MACE parece independiente de la edad en ambas poblaciones.
- **Sexo varón:** Al igual que ocurre en otras miocardiopatías, el sexo varón parece relacionarse con un incremento del riesgo arrítmico en el metanaálisis de Bosman, al margen de que se trate de un fenotipo severo (1.83 (95%CI 1.41-2.37)) o un fenotipo poco sintomático (1.42 (95%CI 0.91-2.23)). En nuestra población, incluso, el sexo varón parece tener un peor riesgo, con un HR de 2.13 (95% IC 1.11-4.11).
- **Probando:** Cuando se observan los diferentes el análisis univariados de los estudios incluidos en el metaanálisis de Bosman, puede observarse que el estado de probando surge como un factor de riesgo para MACE arrítmico, de forma similar al encontrado en nuestra serie (3.46 (95% IC 1.02-4.04)), sin embargo, al igual que ocurre en la población MARPIZ, en el análisis multivariado se pierde la significación estadística a favor de otras variables (2.01 [95%CI 0.39-10.74]), por

lo que, más que un verdadero factor de riesgo de MACE, parece ser una variable confusora que se encuentra en relación con un retraso diagnóstico y debido a la presencia de un fenotipo más severo en los probandos.

- **Antecedentes familiares de miocardiopatía:** En nuestra población MARPIZ, la presencia de antecedentes de miocardiopatía fue un factor protector frente a eventos MACE (0.34 (95% IC 0.18-0.65)). Este factor no pudo ser probado en el metaanálisis de Bosman (1.25 (95%CI 0.86-1.8)), y al igual que ocurre con el estado de probando, nuestra impresión es que, debido a la mejora del estudio familiar de la MS en los últimos años, actualmente somos capaces de diagnosticar a los familiares en riesgo de una forma más precisa y precoz, diagnosticando fenotipos más leves.
- **Factores de riesgo cardiovascular:** Al igual que en el metaanálisis de Bosman, no hemos sido capaces de relacionar ninguna otra característica demográfica u otros factores de riesgo cardiovascular clásicos (HTA, DLP, diabetes) con eventos arrítmicos en el seguimiento, de forma que el peso que tienen los mismos en ambas patologías parece ser inexistente.
- **Genotipo positivo:** A pesar de que Bosman no comparó si existían diferencias en cuanto a eventos arrítmicos entre los individuos genotipo positivo y negativo debido a la gran heterogeneidad entre los estudios, y por lo tanto, no podemos afirmar que exista un incremento del riesgo arrítmico en los individuos genotipo positivos, como ocurre en la miocardiopatía hipertrófica (133), sí que parece existir un incremento de riesgo en los pacientes con genotipos complejos, con dos o más variantes causales, incrementando el riesgo hasta un 3.01 [95% IC 1.42-6.37]). En nuestra población no hemos sido capaces de confirmar estos hallazgos, y no hemos encontrado diferencias con los genotipos complejos o entre los

diferentes genotipos (0.99 (95% IC 0.97-1.01)). Y de forma similar a lo que ocurría con los factores de riesgo precedentes, asociamos el tener un genotipo positivo a un factor protector (0.29 (95% IC 0.14-0.61)) al permitir, como se mencionó previamente, un diagnóstico más precoz de enfermedad.

- **Síntomas:** Tanto en MCA derecha como izquierda, presentar síntomas se confirma como un marcador de riesgo de eventos, tanto para portadores sin fenotipo, como para aquellos con un fenotipo manifiesto (3.67 (95% IC 2.75-4.9)), con un incremento del riesgo similar al encontrado en nuestra población 3.82 (95% IC 1.93-7.55).
- **Síncope:** A pesar que en el metaanálisis de Bosman, existen diferencias en cuanto a los resultados según nos encontremos ante individuos con fenotipo positivo (3.67 (95% IC 2.75-4.90)) y el global de la población (2.04 (95% IC 0.39-10.74)), en la serie MARPIZ el síncope se erige como un importante predictor de eventos en el seguimiento (3.20 (95% IC 1.59-6.45)).
- **T negativas:** Como se explicó previamente en los antecedentes del tema en esta tesis doctoral, las T negativas son por sí mismas un criterio diagnóstico de enfermedad, y su localización y extensión, se relacionan con el fenotipo de MCA subyacente, así como con el grado de afectación ventricular (76,77). Aunque la presencia de T negativas en derivaciones V1-3 no alcanzó la significación estadística en el metaanálisis de Bosman (1.18 (95% IC 0.86-1.62)), sí que la afectación izquierda, evidenciada por la presencia concomitante de inversión de la onda T en derivaciones izquierdas, se relacionó con un peor pronóstico, por lo que la afectación del VI parece por sí misma ser un marcador de eventos, y reafirma nuestros resultados, al encontrar un pronóstico más desfavorable cuanto

mayor sea la extensión de la inversión de la onda T en derivaciones izquierdas (13.78 (95% IC 7.05-26.91)).

- **Melladura QRS:** A diferencia de lo que ocurre en las poblaciones derechas, donde la presencia de QRS fragmentados (definidos como la presencia de melladuras al inicio, en la R o en el nadir de la onda S del QRS) son un marcador de riesgo de MACE (8.54 (95% IC 3.65-15.42)), en poblaciones izquierdas el peso de dichos hallazgos no parece incrementar el riesgo (1.33 (95% IC 0.85-2.07)).
- **Bajos voltajes:** Otros marcadores electrocardiográficos, como la presencia de bajos voltajes, que son un marcador de eventos en nuestra población (2.52 (95% IC 2.33-4.78)), no encuentran su equivalente en las poblaciones derechas, ya que parece ser un hallazgo distintivo de las formas izquierdas.
- **Biomarcadores:** No existen hasta la fecha estudios de correlación entre biomarcadores como el proBNP o las troponinas en MCA izquierda. Es de suponer que el comportamiento sea similar al de otras miocardiopatías, como la dilatada o la hipertrófica y que exista asociación como la demostrada en la serie MARPIZ entre su elevación, como el caso del BNP/proBNP (3.23 (95% IC 1.01-10.35)) y eventos arrítmicos.
- **TVNS:** Al igual que ocurre en la MCA clásica con un HR de 1.43 (95% IC 1.10-2.15), en la serie MARPIZ, las TVNS son también un marcador de riesgo para eventos con un riesgo incrementado similar de 1.37 (95% IC 1.25-1.50).
- **Parámetros morfofuncionales:** Al margen de las diferencias intrínsecas a la propia definición de enfermedad, que excluyen la afectación izquierda en las formas derechas puras, y lo contrario en las izquierdas, parece que en la MCA clásica los parámetros de función derecha, al margen que se utilice el ecocardiograma o la RM cardíaca para su obtención, no son buenos parámetros

para la predicción de eventos, 1.89 (95%CI 0.90-3.99) para la FEVD o 1.25 (95%CI 0.89-1.15) para la reducción fraccional del área del VD. Mientras que en el caso de la MCA, la FEVI tanto obtenida por ecocardiograma (0.97 (95% IC 0.94-0.99)) como la obtenida por RM (0.96 (95% IC 0.94-0.98)) se correlacionan con eventos arrítmicos, así como otros parámetros comentados en los resultados de esta tesis doctoral como la dilatación de cavidades, parámetros de disfunción diastólica o el propio diámetro de la aurícula izquierda.

- **Realce tardío de gadolinio:** A pesar de que no se incluyó en el metaanálisis de Bosman estudios de RM cardíaca, hoy sabemos por diferentes series como las de El Ghunnudi et al. (128) o Marra et al. (130), que la presencia de realce tardío de Gadolinio en MCA clásica se correlaciona con un peor pronóstico, al igual que ocurre en la MCA izquierda en series como las de He et al (129) y que corroboran nuestros hallazgos en la serie MARPIZ confirmando a la fibrosis no solo como un criterio diagnóstico de enfermedad, si no como a un marcador de riesgo del mismo (1.04 (95% IC 1.01-1.06)).

Por lo tanto, como puede deducirse de la comparativa entre los diferentes factores de riesgo de ambas entidades, es que tanto la MCA clásica como la MCA izquierda comparten un gran número de marcadores de riesgo. Y al igual que en el metaanálisis de Bosman, se identificó al síncope previo, las T negativas, la disfunción ventricular derecha y a las TVNS como los predictores más potentes de eventos en el seguimiento. En nuestra serie MARPIZ, síncope y extensión de las T negativas fueron dos de los cuatro principales predictores de riesgo de eventos junto con el sexo varón y el porcentaje de fibrosis, en cambio el peso de la disfunción ventricular o las TVNS fue menor.

7. CONCLUSIONES

1. Las variantes patogénicas en desmina y filamina C son la causa más frecuente de miocardiopatía arritmogénica izquierda en España y suponen las $\frac{3}{4}$ partes de los estudios genéticos positivos.

2. La mayoría de los pacientes que presentan un diagnóstico de MCA izquierda presentan antecedentes familiares de enfermedad, bien por diagnóstico de miocardiopatía (70%) o por antecedentes de muerte súbita (40%), y están asintomáticos en el momento del diagnóstico (61%). Presentando síntomas el 39% en forma de palpitaciones (21%), la disnea (18%) y el síncope (11%), son la clínica más frecuente.

3. El electrocardiograma de superficie suele ser patológico en la mayoría de pacientes con MCA, presentando anomalías de la despolarización o de la repolarización en prácticamente la totalidad de los pacientes, siendo los bajos voltajes y la presencia de T negativas en derivaciones inferolaterales los hallazgos más característicos. Mientras que el ecocardiograma no suele evidenciar alteraciones morfofuncionales hasta etapas avanzadas de la enfermedad, por lo que la RM cardíaca es la principal prueba para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con MCA, evidenciando la presencia de fibrosis, típicamente subepicárdica y de localización inferolateral en hasta el 70% de los pacientes.

4. Los pacientes con MCA de predominio izquierdo presentan una alta tasa de eventos arrítmicos en el seguimiento en forma de TV/FV, descarga apropiada del DAI o MS que alcanza el 18% a 3.5 años y el 30% a 10 años en nuestra población. Siendo el sexo varón, el síncope, el número de T negativas en el ECG de superficie y el porcentaje de fibrosis

medido por RM cardíaca, los predictores más potentes de eventos arrítmicos en la MCA de predominio izquierdo

5. El score de riesgo MARPIZ es una herramienta útil para predecir la probabilidad de presentar un evento arrítmico maligno, y por lo tanto, útil para la estratificación de riesgo de muerte súbita en esta población.

8. LÍNEAS DE FUTURO QUE SE DESPRENDEN DE LA INVESTIGACIÓN

La presente tesis doctoral ha puesto de manifiesto las lagunas de conocimiento sobre la historia natural y más concretamente sobre el reconocimiento de los factores de riesgo asociados a eventos arrítmicos en la variante izquierda de la miocardiopatía arritmogénica. El proyecto de investigación ha revelado los factores de riesgo asociados al desarrollo de arritmias ventriculares, pero todavía existen importantes incógnitas que resolver en la suboblación izquierda y que consideramos abren la puerta para futuras investigaciones.

En primer lugar, los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral tienen una buena validez interna, pero queda por dilucidar si se reafirman estos resultados en cortes de pacientes más amplias, por lo que la validación externa de estos resultados es una asignatura pendiente.

En segundo lugar, se han descrito los factores de riesgo que habitualmente se exploran en la práctica clínica habitual, en el seguimiento de los pacientes con cardiopatías familiares, y más concretamente con miocardiopatías. Pero se desconoce el valor que puedan tener factores de riesgo emergentes descritos para otras patologías surgidos de los avances tecnológicos en ecocardiografía, como marcadores de deformación miocárdica, o de resonancia magnética cardíaca, como las nuevas secuencias de imagen, o la integración de tecnologías “ómicas” como la radiómica obtenidas

mediante las tecnologías previas, o los parámetros de funcionalidad obtenidos mediante imagen nuclear, que pueden esclarecer el papel de la inflamación miocárdica en este tipo de patologías.

Otra línea pendiente de esclarecer, es si existen biomarcadores que añadan valor a la estratificación de riesgo de los pacientes con MCA izquierda, bien aquellos obtenidos en análisis bioquímicos convencionales, como aquellos biomarcadores más sofisticados resultado del análisis transcriptómico, metabolómico o proteómico de estos pacientes, así como una posible subestratificación de riesgo en base a la genética.

Por lo tanto, consideramos que esta tesis doctoral abre las puertas para futuras investigaciones en la materia, y ha puesto en marcha un protocolo de seguimiento no solo a nivel local, si no que ha afianzado una línea de investigación en MCA de predominio izquierdo en España, lo que consideramos facilitará el desarrollo de futuros proyectos de investigación.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 15 de septiembre de 2017;121(7):784-802.
2. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. febrero de 1982;65(2):384-98.
3. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right Ventricular Cardiomyopathy and Sudden Death in Young People. *N Engl J Med*. 21 de enero de 1988;318(3):129-33.
4. Gallo P, d'Amati G, Pelliccia F. Pathologic evidence of extensive left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Hum Pathol*. agosto de 1992;23(8):948-52.
5. McCrohon JA, John AS, Lorenz CH, Davies SW, Pennell DJ. Left Ventricular Involvement in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*. 19 de marzo de 2002;105(11):1394-1394.
6. Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Dysplasia, Dystrophy, or Myocarditis? *Circulation*. septiembre de 1996;94(5):983-91.
7. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. noviembre de 2019;16(11):e301-72.
8. Brieler J, Breeden MA, Tucker J. Cardiomyopathy: An Overview. *Am Fam Physician*. 2017;96(10):640-646.
9. Dadson K., Hauck L., Billia F. Molecular mechanisms in cardiomyopathy. *Clin. Sci*. 2017;131:1375–1392.
10. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, 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*. 12 de diciembre de 2007;29(2):270-6.
11. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *The Lancet*. abril de 2009;373(9671):1289-300.
12. Nava A, Bauce B, Basso C, Muriago M, Rampazzo A, Villanova C, et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. diciembre de 2000;36(7):2226-33.
13. Gontier Y, Taivainen A, Fontao L, Sonnenberg A, Van Der Flier A, Carpen O, et al. The Z-disc proteins myotilin and FATZ-1 interact with each other and are connected to the

- sarcolemma via muscle-specific filamins. *J Cell Sci.* 15 de agosto de 2005;118(16):3739-49.
14. Philips B, Cheng A. 2015 update on the diagnosis and management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol.* enero de 2016;31(1):46-56.
 15. Pelzer T, Schumann M, Neumann M, deJager T, Stimpel M, Serfling E, et al. 17 β -Estradiol Prevents Programmed Cell Death in Cardiac Myocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* febrero de 2000;268(1):192-200.
 16. Daliento L, Turrini P, Nava A, Rizzoli G, Angelini A, Buja G, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in young versus adult patients: Similarities and differences. *J Am Coll Cardiol.* marzo de 1995;25(3):655-64.
 17. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, Zorio E, Salgado-Aranda R, Climent V, et al. Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol.* diciembre de 2016;68(22):2440-51.
 18. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *The Lancet.* junio de 2000;355(9221):2119-24.
 19. Van Lint FHM, Murray B, Tichnell C, Zwart R, Amat N, Lekanne Deprez RH, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy-Associated Desmosomal Variants Are Rarely De Novo: Segregation and Haplotype Analysis of a Multinational Cohort. *Circ Genomic Precis Med.* agosto de 2019;12(8):e002467.
 20. Walsh R, Thomson KL, Ware JS, Funke BH, Woodley J, McGuire KJ, et al. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. *Genet Med.* febrero de 2017;19(2):192-203.
 21. Haas J, Frese KS, Peil B, Kloos W, Keller A, Nietsch R, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 7 de mayo de 2015;36(18):1123-35.
 22. Gigli M, Merlo M, Graw SL, Barbati G, Rowland TJ, Slavov DB, et al. Genetic Risk of Arrhythmic Phenotypes in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* septiembre de 2019;74(11):1480-90.
 23. Hodgkinson KA, Howes AJ, Boland P, Shen XS, Stuckless S, Young TL, et al. Long-Term Clinical Outcome of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Individuals With a p.S358L Mutation in *TMEM43* Following Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* marzo de 2016;9(3):e003589.
 24. Van Der Zwaag PA, Van Rijsingen IAW, Asimaki A, Jongbloed JDH, Van Veldhuisen DJ, Wiesfeld ACP, et al. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* noviembre de 2012;14(11):1199-207.
 25. James CA, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Progress Toward Personalized Management. *Annu Rev Med.* 27 de enero de 2019;70(1):1-18.

26. James CA, Syrris P, Van Tintelen JP, Calkins H. The role of genetics in cardiovascular disease: arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 7 de abril de 2020;41(14):1393-400.
27. Grossmann KS, Grund C, Huelsken J, Behrend M, Erdmann B, Franke WW, et al. Requirement of plakophilin 2 for heart morphogenesis and cardiac junction formation. *J Cell Biol*. 11 de octubre de 2004;167(1):149-60.
28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>.
29. Liang W, Mitsuhashi H, Keduka E, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I, et al. *TMEM43* mutations in emery-dreifuss muscular dystrophy-related myopathy. *Ann Neurol*. junio de 2011;69(6):1005-13.
30. Te Riele ASJM, Bhonsale A, Burt JR, Zimmerman SL, Tandri H. Genotype-Specific Pattern of LV Involvement in ARVD/C. *JACC Cardiovasc Imaging*. agosto de 2012;5(8):849-51.
31. Mattesi G, Cipriani A, Bauce B, Rigato I, Zorzi A, Corrado D. Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy: Genotype-Phenotype Correlations and New Diagnostic Criteria. *J Clin Med*. 20 de mayo de 2021;10(10):2212.
32. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, Aubert G, Mazzanti A, McCanta AC, et al. Desmoplakin Cardiomyopathy, a Fibrotic and Inflammatory Form of Cardiomyopathy Distinct From Typical Dilated or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*. 9 de junio de 2020;141(23):1872-84.
33. Dominguez F, Zorio E, Jimenez-Jaimez J, Salguero-Bodes R, Zwart R, Gonzalez-Lopez E, et al. Clinical characteristics and determinants of the phenotype in *TMEM43* arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5. *Heart Rhythm*. junio de 2020;17(6):945-54.
34. Bermúdez-Jiménez FJ, Carriel V, Brodehl A, Alaminos M, Campos A, Schirmer I, et al. Novel Desmin Mutation p.Glu401Asp Impairs Filament Formation, Disrupts Cell Membrane Integrity, and Causes Severe Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circulation*. 10 de abril de 2018;137(15):1595-610.
35. Posch MG, Perrot A, Geier C, Boldt LH, Schmidt G, Lehmkuhl HB, et al. Genetic deletion of arginine 14 in phospholamban causes dilated cardiomyopathy with attenuated electrocardiographic R amplitudes. *Heart Rhythm*. abril de 2009;6(4):480-6.
36. Taylor M, Graw S, Sinagra G, Barnes C, Slavov D, Brun F, et al. Genetic Variation in Titin in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy–Overlap Syndromes. *Circulation*. 23 de agosto de 2011;124(8):876-85.
37. Tiso N. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet*. 1 de febrero de 2001;10(3):189-94.
38. Erkapic D, Neumann T, Schmitt J, Sperzel J, Berkowitsch A, Kuniss M, et al. Electrical storm in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and *SCN5A* mutation. *Europace*. 30 de mayo de 2008;10(7):884-7.

39. Quarta G, Syrris P, Ashworth M, Jenkins S, Zuborne Alapi K, Morgan J, et al. Mutations in the Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. mayo de 2012;33(9):1128-36.
40. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, Te Riele AS, Dooijes D, Tichnell C, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet*. junio de 2015;8(3):437-46.
41. Chen K, Rao M, Guo G, Duru F, Chen L, Chen X, et al. Recessive variants in plakophilin-2 contributes to early-onset arrhythmogenic cardiomyopathy with severe heart failure. *EP Eur*. 1 de junio de 2019;21(6):970-7.
42. Rigato I, Bauce B, Rampazzo A, Zorzi A, Pilichou K, Mazzotti E, et al. Compound and Digenic Heterozygosity Predicts Lifetime Arrhythmic Outcome and Sudden Cardiac Death in Desmosomal Gene-Related Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. diciembre de 2013;6(6):533-42.
43. Quarta G, Muir A, Pantazis A, Syrris P, Gehmlich K, Garcia-Pavia P, et al. Familial Evaluation in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Impact of Genetics and Revised Task Force Criteria. *Circulation*. 14 de junio de 2011;123(23):2701-9.
44. Carruth ED, Young W, Beer D, James CA, Calkins H, Jing L, et al. Prevalence and Electronic Health Record-Based Phenotype of Loss-of-Function Genetic Variants in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy-Associated Genes. *Circ Genomic Precis Med*. noviembre de 2019;12(11):e002579.
45. Prior D, La Gerche A. Exercise and Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ*. abril de 2020;29(4):547-55.
46. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 21 de octubre de 2022;43(40):3997-4126.
47. Casella M, Gasperetti A, Sicuso R, Conte E, Catto V, Sommariva E, et al. Characteristics of Patients With Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy: Combining Genetic and Histopathologic Findings. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. diciembre de 2020;13(12):e009005.
48. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, et al. Spectrum of Clinicopathologic Manifestations of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: A Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. noviembre de 1997;30(6):1512-20.
49. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. mayo de 2015;17(5):405-24.
50. Rizzo S, Pilichou K, Thiene G, Basso C. The changing spectrum of arrhythmogenic (right ventricular) cardiomyopathy. *Cell Tissue Res*. mayo de 2012;348(2):319-23.

51. Pilichou K, Remme CA, Basso C, Campian ME, Rizzo S, Barnett P, et al. Myocyte necrosis underlies progressive myocardial dystrophy in mouse *dsg2* -related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Exp Med*. 3 de agosto de 2009;206(8):1787-802.
52. Calabrese F, Basso C, Carturan E, Valente M, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: is there a role for viruses? *Cardiovasc Pathol*. enero de 2006;15(1):11-7.
53. Casella M, Bergonti M, Dello Russo A, Maragna R, Gasperetti A, Compagnucci P, et al. Endomyocardial Biopsy: The Forgotten Piece in the Arrhythmogenic Cardiomyopathy Puzzle. *J Am Heart Assoc*. 5 de octubre de 2021;10(19):e021370.
54. Grumbach IM, Heim A, Vonhof S, Stille-Siegener M, Mall G, Gonska BD, et al. Coxsackievirus Genome in Myocardium of Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Cardiology*. 1998;89(4):241-5.
55. Matsumori A, Kawai C. Coxsackie virus B3 perimyocarditis in BALB/c mice: Experimental model of chronic perimyocarditis in the right ventricle. *J Pathol*. junio de 1980;131(2):97-106.
56. Basso C. Ultrastructural evidence of intercalated disc remodelling in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an electron microscopy investigation on endomyocardial biopsies. *Eur Heart J*. 1 de agosto de 2006;27(15):1847-54.
57. Noorman M, Hakim S, Kessler E, Groeneweg JA, Cox MGPJ, Asimaki A, et al. Remodeling of the cardiac sodium channel, connexin43, and plakoglobin at the intercalated disk in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. marzo de 2013;10(3):412-9.
58. Kant S, Krull P, Eisner S, Leube RE, Krusche CA. Histological and ultrastructural abnormalities in murine desmoglein 2-mutant hearts. *Cell Tissue Res*. mayo de 2012;348(2):249-59.
59. Asimaki A, Syrris P, Wichter T, Matthias P, Saffitz JE, McKenna WJ. A Novel Dominant Mutation in Plakoglobin Causes Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*. noviembre de 2007;81(5):964-73.
60. Oxford EM, Musa H, Maass K, Coombs W, Taffet SM, Delmar M. Connexin43 Remodeling Caused by Inhibition of Plakophilin-2 Expression in Cardiac Cells. *Circ Res*. 28 de septiembre de 2007;101(7):703-11.
61. Rizzo S, Lodder EM, Verkerk AO, Wolswinkel R, Beekman L, Pilichou K, et al. Intercalated disc abnormalities, reduced Na⁺ current density, and conduction slowing in desmoglein-2 mutant mice prior to cardiomyopathic changes. *Cardiovasc Res*. 1 de septiembre de 2012;95(4):409-18.
62. Garcia-Gras E. Suppression of canonical Wnt/ -catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 3 de julio de 2006;116(7):2012-21.
63. Chelko SP, Asimaki A, Andersen P, Bedja D, Amat-Alarcon N, DeMazumder D, et al. Central role for GSK3 β in the pathogenesis of arrhythmogenic cardiomyopathy. *JCI*

Insight [Internet]. 21 de abril de 2016 [citado 22 de enero de 2024];1(5). Disponible en: <https://insight.jci.org/articles/view/85923>

64. Hu Y, Pu WT. Hippo Activation in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 31 de enero de 2014;114(3):402-5.
65. Gurha P, Chen X, Lombardi R, Willerson JT, Marian AJ. Knockdown of Plakophilin 2 Downregulates miR-184 Through CpG Hypermethylation and Suppression of the E2F1 Pathway and Leads to Enhanced Adipogenesis In Vitro. *Circ Res*. 2 de septiembre de 2016;119(6):731-50.
66. Akdis D, Medeiros-Domingo A, Gaertner-Rommel A, Kast JJ, Enseleit F, Bode P, et al. Myocardial expression profiles of candidate molecules in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia compared to those with dilated cardiomyopathy and healthy controls. *Heart Rhythm*. marzo de 2016;13(3):731-41.
67. Fujita M, Mitsuhashi H, Isogai S, Nakata T, Kawakami A, Nonaka I, et al. Filamin C plays an essential role in the maintenance of the structural integrity of cardiac and skeletal muscles, revealed by the medaka mutant zacro. *Dev Biol*. enero de 2012;361(1):79-89.
68. MacLennan DH, Kranias EG. Phospholamban: a crucial regulator of cardiac contractility. *Nat Rev Mol Cell Biol*. julio de 2003;4(7):566-77.
69. Frank K, Kranias EG. Phospholamban and cardiac contractility. *Ann Med*. enero de 2000;32(8):572-8.
70. Haghghi K, Pritchard T, Bossuyt J, Waggoner JR, Yuan Q, Fan GC, et al. The human phospholamban Arg14-deletion mutant localizes to plasma membrane and interacts with the Na/K-ATPase. *J Mol Cell Cardiol*. marzo de 2012;52(3):773-82.
71. Meinke P, Nguyen TD, Wehnert MS. The LINC complex and human disease. *Biochem Soc Trans*. 1 de diciembre de 2011;39(6):1693-7.
72. Mattesi G, Zorzi A, Corrado D, Cipriani A. Natural History of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 23 de marzo de 2020;9(3):878.
73. Haugaa KH, Haland TF, Leren IS, Saberniak J, Edvardsen T. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, clinical manifestations, and diagnosis. *Europace*. julio de 2016;18(7):965-72.
74. Nasir K, Bomma C, Tandri H, Roguin A, Dalal D, Prakasa K, et al. Electrocardiographic Features of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy According to Disease Severity: A Need to Broaden Diagnostic Criteria. *Circulation*. 21 de septiembre de 2004;110(12):1527-34.
75. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Heart*. 1 de marzo de 1994;71(3):215-8.

76. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: Proposed Modification of the Task Force Criteria. *Circulation*. 6 de abril de 2010;121(13):1533-41.
77. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari MD, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. noviembre de 2020;319:106-14.
78. Van Spaendonck-Zwarts K, Van Hessem L, Jongbloed J, De Walle H, Capetanaki Y, Van Der Kooi A, et al. Desmin-related myopathy. *Clin Genet*. octubre de 2011;80(4):354-66.
79. Van Tintelen JP, Hofstra RMW, Katerberg H, Rossenbacker T, Wiesfeld ACP, Du Marchie Sarvaas GJ, et al. High yield of LMNA mutations in patients with dilated cardiomyopathy and/or conduction disease referred to cardiogenetics outpatient clinics. *Am Heart J*. diciembre de 2007;154(6):1130-9.
80. Cox MG PJ, Nelen MR, Wilde AAM, Wiesfeld AC, Smagt J Jvd, Loh P, et al. Activation Delay and VT Parameters in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy: Toward Improvement of Diagnostic ECG Criteria. *J Cardiovasc Electrophysiol*. agosto de 2008;19(8):775-81.
81. Wang J, Yang B, Chen H, et al. Epsilon waves detected by various electrocardiographic recording methods: in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J*. 2010;37(4):405-411.
82. Gallo C, Blandino A, Giustetto C, Anselmino M, Castagno D, Richiardi E, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: ECG progression over time and correlation with long-term follow-up. *J Cardiovasc Med*. junio de 2016;17(6):418-24.
83. Canpolat U, Kabakçi G, Aytemir K, Dural M, Şahiner L, Yorgun H, et al. Fragmented QRS Complex Predicts the Arrhythmic Events in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. noviembre de 2013;24(11):1260-6.
84. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and Prognostic Significance of Low QRS Voltage Among the Three Main Types of Cardiac Amyloidosis. *Am J Cardiol*. octubre de 2014;114(7):1089-93.
85. Argula RG, Negi SI, Banchs J, Yusuf SW. Role of a 12-Lead Electrocardiogram in the Diagnosis of Cardiac Tamponade as Diagnosed by Transthoracic Echocardiography in Patients With Malignant Pericardial Effusion. *Clin Cardiol*. marzo de 2015;38(3):139-44.
86. Mango F, Caselli S, Luchetti A, Pelliccia A. Low QRS voltages in Olympic athletes: Prevalence and clinical correlates. *Eur J Prev Cardiol*. septiembre de 2020;27(14):1542-8.
87. Corrado D, Van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastakis A, Asimaki A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J*. 7 de abril de 2020;41(14):1414-29.
88. Belhassen B, Laredo M, Roudijk RW, Peretto G, Zahavi G, Sen-Chowdhry S, et al. The prevalence of left and right bundle branch block morphology ventricular tachycardia amongst patients with arrhythmogenic cardiomyopathy and sustained ventricular

tachycardia: insights from the European Survey on Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *EP Eur*. 2 de febrero de 2022;24(2):285-95.

89. Caforio ALP. Myocarditis: endomyocardial biopsy and circulating anti-heart autoantibodies are key to diagnosis and personalized etiology-directed treatment. *Eur Heart J*. 21 de abril de 2021;42(16):1618-20.
90. Haugaa KH, Basso C, Badano LP, Bucciarelli-Ducci C, Cardim N, Gaemperli O, et al. Comprehensive multi-modality imaging approach in arrhythmogenic cardiomyopathy— an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 de marzo de 2017;18(3):237-53.
91. Teske AJ, Cox MG, De Boeck BW, Doevendans PA, Hauer RN, Cramer MJ. Echocardiographic Tissue Deformation Imaging Quantifies Abnormal Regional Right Ventricular Function in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. agosto de 2009;22(8):920-7.
92. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Board of Trustees Task Force on Standardized Post Processing. *J Cardiovasc Magn Reson*. diciembre de 2013;15(1):35.
93. Desai M, Gupta S, Bomma C, Tandri H, Foo T, Lima J, et al. The Apparent Inversion Time For Optimal Delayed Enhancement Magnetic Resonance Imaging Differs Between the Right and Left Ventricles. *J Cardiovasc Magn Reson*. 1 de abril de 2005;7(2):475-9.
94. Protonotarios A, Wicks E, Ashworth M, Stephenson E, Guttman O, Savvatis K, et al. Prevalence of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography abnormalities in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. junio de 2019;284:99-104.
95. Bosman LP, Sammani A, James CA, Cadrin-Tourigny J, Calkins H, Van Tintelen JP, et al. Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. julio de 2018;15(7):1097-107.
96. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, et al. Retracted and Republished: A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 14 de junio de 2019;40(23):1850-8.
97. Protonotarios A, Bariani R, Cappelletto C, Pavlou M, García-García A, Cipriani A, et al. Importance of genotype for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the 2019 ARVC risk calculator. *Eur Heart J*. 21 de agosto de 2022;43(32):3053-67.
98. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Tadros R, Talajic M, Rivard L, James CA, et al. Risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2 de septiembre de 2019;17(9):645-51.

99. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Madhavan S, Philips B, et al. Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy–Associated Desmosomal Mutation Carriers. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* junio de 2013;6(3):569-78.
100. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer RNW, Marchlinski FE, Anastasakis A, et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation.* 4 de agosto de 2015;132(5):441-53.
101. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation [Internet].* 25 de septiembre de 2018 [citado 22 de enero de 2024];138(13). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000548>
102. Zghaib T, Ghasabeh MA, Assis FR, Chrispin J, Keramati A, Misra S, et al. Regional Strain by Cardiac Magnetic Resonance Imaging Improves Detection of Right Ventricular Scar Compared With Late Gadolinium Enhancement on a Multimodality Scar Evaluation in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* septiembre de 2018;11(9):e007546.
103. Akdis D, Saguner AM, Shah K, Wei C, Medeiros-Domingo A, Von Eckardstein A, et al. Sex hormones affect outcome in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: from a stem cell derived cardiomyocyte-based model to clinical biomarkers of disease outcome. *Eur Heart J.* 14 de mayo de 2017;38(19):1498-508.
104. Chatterjee D, Fatah M, Akdis D, Spears DA, Koopmann TT, Mittal K, et al. An autoantibody identifies arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and participates in its pathogenesis. *Eur Heart J.* 21 de noviembre de 2018;39(44):3932-44.
105. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 21 de septiembre de 2021;42(36):3599-726.
106. Ruwald AC, Marcus F, Estes NAM, Link M, McNitt S, Polonsky B, et al. Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 14 de julio de 2015;36(27):1735-43.
107. Wichter T, Milberg P, Wichter HD, Dechering DG. Pregnancy in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Herzschrittmachertherapie Elektrophysiologie.* junio de 2021;32(2):186-98.
108. Corrado D, Leoni L, Link MS, Bella PD, Gaita F, Curnis A, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy for Prevention of Sudden Death in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circulation.* 23 de diciembre de 2003;108(25):3084-91.

109. Wichter T, Paul TM, Eckardt L, Gerdes P, Kirchhof P, Böcker D, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Antiarrhythmic Drugs, Catheter Ablation, or ICD? *Herz Kardiovaskuläre Erkrank.* febrero de 2005;30(2):91-101.
110. Bai R, Di Biase L, 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.* agosto de 2011;4(4):478-85.
111. Scheel PJ, Giuliano K, Tichnell C, James C, Murray B, Tandri H, et al. Heart transplantation strategies in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a tertiary ARVC centre experience. *ESC Heart Fail.* abril de 2022;9(2):1008-17.
112. Rigato I, Corrado D, Basso C, Zorzi A, Pilichou K, Bauce B, et al. Pharmacotherapy and Other Therapeutic Modalities for Managing Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther.* abril de 2015;29(2):171-7.
113. Steriotis AK, Bauce B, Daliento L, Rigato I, Mazzotti E, Folino AF, et al. Electrocardiographic Pattern in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* mayo de 2009;103(9):1302-8.
114. Nunes De Alencar Neto J, Baranchuk A, Bayés-Genís A, Bayés De Luna A. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: an electrocardiogram-based review. *EP Eur.* 1 de junio de 2018;20(F11):f3-12.
115. G F, R F, L T, G G, C C, G C, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia a clinical model for the study of chronic ventricular tachycardia. *Jpn Circ J.* 1984;48(6):515-38.
116. Hecht I, Arad M, Freimark D, Klempfner R. Blood pressure dynamics during exercise rehabilitation in heart failure patients. *Eur J Prev Cardiol.* mayo de 2017;24(8):818-24.
117. Katritsis DG, Zareba W, Camm AJ. Nonsustained Ventricular Tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* noviembre de 2012;60(20):1993-2004.
118. Perrin MJ, Angaran P, Laksman Z, Zhang H, Porepa LF, Rutberg J, et al. Exercise Testing in Asymptomatic Gene Carriers Exposes a Latent Electrical Substrate of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* noviembre de 2013;62(19):1772-9.
119. Peters S, Trümmel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *Int J Cardiol.* diciembre de 2004;97(3):499-501.
120. Dalal D, Nasir K, Bomma C, Prakasa K, Tandri H, Piccini J, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia: A United States Experience. *Circulation.* 20 de diciembre de 2005;112(25):3823-32.
121. Hamid MS, Norman M, Quraishi A, Firoozi S, Thaman R, Gimeno JR, et al. Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol.* octubre de 2002;40(8):1445-50.

122. Tavora F, Zhang M, Franco M, Oliveira JB, Li L, Fowler D, et al. Distribution of biventricular disease in arrhythmogenic cardiomyopathy: an autopsy study. *Hum Pathol*. abril de 2012;43(4):592-6.
123. Mu J, Zhang G, Xue D, Xi M, Qi J, Dong H. Sudden cardiac death owing to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Two case reports and systematic literature review. *Medicine (Baltimore)*. noviembre de 2017;96(47):e8808.
124. Schinkel AFL. Implantable Cardioverter Defibrillators in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy: Patient Outcomes, Incidence of Appropriate and Inappropriate Interventions, and Complications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. junio de 2013;6(3):562-8.
125. Mazzanti A, Ng K, Faragli A, Maragna R, Chiodaroli E, Orphanou N, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. diciembre de 2016;68(23):2540-50.
126. Groeneweg JA, Van Der Zwaag PA, Olde Nordkamp LRA, Bikker H, Jongbloed JDH, Jongbloed R, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy According to Revised 2010 Task Force Criteria With Inclusion of Non-Desmosomal Phospholamban Mutation Carriers. *Am J Cardiol*. octubre de 2013;112(8):1197-206.
127. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, et al. Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. diciembre de 2008;52(25):2175-87.
128. Ghannudi SE, Nghiem A, Germain P, Jeung MY, Gangi A, Roy C. Left Ventricular Involvement in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy – A Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study. *Clin Med Insights Cardiol*. enero de 2014;8s4:CMC.S18770.
129. He J, Xu J, Li G, Zhou D, Li S, Zhuang B, et al. Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy: A Clinical and CMR Study. *Sci Rep*. 17 de enero de 2020;10(1):533.
130. Marra MP, Leoni L, Bauce B, Corbetti F, Zorzi A, Migliore F, et al. Imaging Study of Ventricular Scar in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Comparison of 3D Standard Electroanatomical Voltage Mapping and Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. febrero de 2012;5(1):91-100.
131. López-Ayala JM, Gómez-Milanés I, Sánchez Muñoz JJ, Ruiz-Espejo F, Ortíz M, González-Carrillo J, et al. Desmoplakin truncations and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: characterizing a phenotype. *EP Eur*. diciembre de 2014;16(12):1838-46.
132. Hey TM, Rasmussen TB, Madsen T, Aagaard MM, Harbo M, Mølgaard H, et al. Pathogenic *RBM20* -Variants Are Associated With a Severe Disease Expression in Male Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. marzo de 2019;12(3):e005700.
133. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Tugrul OF, Lai A, Amr A, Haas J, et al. Clinical outcomes associated with sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis on 7675 individuals. *Clin Res Cardiol*. enero de 2018;107(1):30-41.