

Historia natural y muerte súbita en la miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho: dos problemas sin resolver

Rafael Peinado Peinado y José Luis Merino Llorens

Unidad de Arritmias y Electrofisiología. Unidad Médico-Quirúrgica de Cardiología.
Hospital General Universitario La Paz. Madrid.

arritmias / factores pronósticos / histopatología / historia clínica / insuficiencia cardíaca / miocardiopatías / muerte súbita / ventrículo derecho

Aunque la cardiopatía isquémica es la causa más frecuente de muerte súbita cardíaca (MSC), existen otras entidades que con relativa frecuencia pueden originarla. Entre éstas se encuentra la miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho (MAVD), que se ha identificado desde hace años como una causa de MSC sobre todo en pacientes jóvenes¹. Sin embargo, su incidencia no es bien conocida, como tampoco lo son su historia natural o los marcadores de mal pronóstico en estos pacientes². Probablemente constituye una causa no infrecuente de MSC en personas jóvenes de países mediterráneos, siendo la afectación de ventrículo izquierdo un marcador de mal pronóstico. El artículo de Aguilera et al, publicado en el presente número de la REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, aporta una interesante información sobre esta enfermedad como causa de MSC en nuestro país y las características patológicas de estos casos³.

La MAVD (también denominada displasia arritmogénica de ventrículo derecho) es una enfermedad miocárdica caracterizada por atrofia y sustitución progresiva del miocardio del ventrículo derecho (VD) o de ambos ventrículos por tejido fibroadiposo. Aunque inicialmente la afectación es de VD y típicamente regional, tardíamente se produce afectación global del mismo y grados variables de afectación de ventrículo izquierdo (VI)⁴.

Con una frecuencia variable según las series (en torno al 30% de los casos) tiene una presentación familiar, con una herencia autosómica dominante y penetrancia incompleta. Recientemente se han descubierto varios defectos genéticos como causa de algunos casos. No está claro si la existencia de un componente

genético predispone a una enfermedad degenerativa o tiene un origen infeccioso o incluso una patogenia inmune determinada genéticamente. La apoptosis puede desempeñar un papel significativo. Tampoco está claro si se trata de una entidad única o el punto final común de varios procesos patológicos.

La MAVD es una miocardiopatía progresiva con un gran polimorfismo y un amplio espectro de manifestaciones clínicas y patológicas que abarca desde pacientes asintomáticos o con palpitaciones aisladas a pacientes con taquicardia ventricular monomórfica sostenida, insuficiencia cardíaca o MSC. Esta última puede producirse incluso en pacientes previamente asintomáticos. La edad media en el momento del diagnóstico se sitúa en torno a los 30 años y es más frecuente en varones. El grado de afectación miocárdica es variable, y el VI y septo interventricular están afectados entre el 50 y el 67% de los casos, a menudo en estadios finales de la enfermedad^{5,6}.

El diagnóstico definitivo de MAVD se basa en la demostración histológica de la sustitución transmural del miocardio de VD por tejido fibroadiposo. Sin embargo, dada la dificultad de valoración de la estructura y función de VD, las potenciales múltiples etiologías de las arritmias de origen en VD, la afectación segmentaria y las dificultades en la interpretación de las biopsias miocárdicas de VD, su diagnóstico ha sido estandarizado mediante unos criterios definidos por el Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology y el Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. Se basa en la demostración de disfunción global y/o regional y alteraciones estructurales de VD detectadas mediante ecocardiografía, angiografía, resonancia magnética o isótopos radiactivos; la existencia de sustitución fibroadiposa del miocardio en la biopsia endomiocárdica, de anomalías de la repolarización, despolarización o conducción en el ECG; la presencia de arritmias de origen ventricular derecho o antecedentes familiares de la enfermedad⁴. No obstante, las formas leves o los estadios iniciales de la enfermedad pueden pasar des-

Correspondencia: Dr. R. Peinado Peinado.
Unidad de Arritmias y Electrofisiología.
Unidad Médico Quirúrgica de Cardiología.
Hospital General Universitario La Paz.
P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid.
Correo electrónico: rpeinado@mx3.redestb.es

(Rev Esp Cardiol 1999; 52: 663-665)

apercibidos y en las formas avanzadas puede ser difícil de diferenciar clínicamente de la miocardiopatía dilatada.

HISTORIA NATURAL, CAUSAS DE MUERTE Y FACTORES PRONÓSTICOS

Existe poca información sobre la historia natural y marcadores pronósticos en esta miocardiopatía por diversas razones. En primer lugar, la edad de inicio de la enfermedad es desconocida y la existencia de casos asintomáticos sugiere que una fase sin síntomas precede a una fase sintomática. Sin embargo, en los sujetos asintomáticos la MSC puede ser la primera manifestación clínica. En 12 de 34 casos en la serie de Corrado et al⁶ y en 5 de los 12 casos publicados por Thiene et al¹, la MSC fue la primera manifestación de la enfermedad. Por otra parte, existe la dificultad diagnóstica a la que se hizo mención anteriormente, en especial en estadios tempranos o muy avanzados de la enfermedad. El artículo de Aguilera et al³ aunque tiene la limitación de que la información clínica de los antecedentes de los pacientes se basó en una encuesta a los familiares, apoya ambos aspectos. De los 21 casos recogidos sólo uno había sido diagnosticado en vida y sólo 8 (38%) habían tenido síntomas en alguna ocasión, de tal modo que en el 62% de los casos la muerte súbita fue la primera manifestación de la enfermedad. Además, tres de los casos habían sido sometidos a una revisión cardiológica previa que no demostró ninguna afección cardíaca.

En segundo lugar, hay pocos estudios de seguimiento a largo plazo, en general con pocos pacientes, en los que además existe el sesgo de que muchos de los casos incluidos habían sido diagnosticados tras presentar arritmias ventriculares severas. Además, los resultados son discordantes y mientras el pronóstico es favorable en series como la de Berder, con una mortalidad del 4% tras un seguimiento medio de 4,5 años⁷, en otras como la de Pinamonti et al es menos benigno, con una mortalidad del 19%, desarrollo de insuficiencia cardíaca en el 10% de los pacientes y progresión estructural de la enfermedad en el 39% de los casos tras un seguimiento medio de 8,2 años⁵.

Las principales causas de muerte en dichos estudios son la muerte súbita y la insuficiencia cardíaca. Esta última suele ser de predominio derecho y aparece durante el seguimiento en alrededor del 20% de los casos, lo que demuestra que puede ser un problema relevante en la evolución de al menos algunos casos de MAVD^{5,8}. Generalmente aparece o empeora progresivamente a lo largo de un período prolongado de tiempo y es un factor de mal pronóstico⁵. Es más frecuente en pacientes de mayor edad y debe considerarse como la consecuencia de una afectación miocárdica progresiva. La afectación de VI también debe considerarse como un signo de progresión de la enfermedad, ya que apare-

ce o empeora con frecuencia durante el seguimiento y se observa en pacientes de mayor edad y larga evolución de la enfermedad que han presentado manifestaciones clínicas (principalmente arritmias ventriculares sintomáticas o insuficiencia cardíaca). Es, además, muy frecuente en los estudios post mortem^{1,3,6}.

La MSC es la forma de muerte más frecuente^{5,8}. Sin embargo, no disponemos de claros marcadores de riesgo. Así, algunos autores no han encontrado ningún factor pronóstico de la misma, mientras que otros sugieren que el riesgo de MSC es mayor en pacientes con antecedentes de síncope, taquicardia ventricular sostenida, varias morfologías de taquicardia ventricular o afectación de ventrículo izquierdo^{5,8}. El tratamiento antiarrítmico apropiado en pacientes con taquicardia ventricular probablemente reduce la mortalidad, aunque no hay estudios controlados en este sentido^{7,9}.

Con mucha frecuencia las arritmias ventriculares y la MSC en estos pacientes se desencadenan con el esfuerzo. En las principales series que analizan la muerte súbita en estos pacientes, un porcentaje elevado de los mismos fallecieron súbitamente durante la realización de ejercicio físico^{1,6}. En la serie de Aguilera et al más de la mitad de los casos (52,3%) se produjeron realizando deporte³. Todo ello justifica la recomendación de evitar actividades deportivas, máxime de competición, en pacientes diagnosticados de MAVD.

Por último, los estudios necrópsicos se centran en la muerte súbita de sujetos jóvenes y proporcionan poca información sobre sujetos fallecidos en estadios finales de la enfermedad por insuficiencia cardíaca, lo que constituye otra limitación para el conocimiento de la historia natural de esta entidad.

MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA DE VENTRÍCULO DERECHO COMO CAUSA DE MUERTE SÚBITA

La incidencia de MAVD como causa de MSC es discordante en las diversas series publicadas. Thiene et al, en un trabajo realizado en el norte de Italia, demostraron una incidencia de MAVD como causa de muerte súbita del 20% en 60 pacientes menores de 35 años, con un claro componente familiar¹. Por el contrario, Anderson et al, en un estudio realizado en los EE.UU., no observaron ningún caso en pacientes con muerte súbita entre los 5 y los 39 años¹⁰. Existen similares disparidades entre series que analizan la incidencia de MSC en atletas de competición: mientras la incidencia se sitúa entre el 19 y el 25% en estudios realizados en Francia o en Italia, en trabajos realizados al otro lado del Atlántico, como el de Maron et al, fue la miocardiopatía hipertrófica la principal causa de MSC, mientras que la MAVD sólo causó 3 de las 158 muertes súbitas que ocurrieron entre deportistas¹¹.

Aunque el estudio de Aguilera et al no permite, como los propios autores señalan, determinar la inci-

dencia de MAVD como causa de muerte súbita en España (se desconoce el número total de muertes súbitas y no en todos los casos se realiza autopsia ni en todos los corazones se realiza estudio histopatológico) proporciona una útil información. Los autores estudiaron 3.346 casos consecutivos de muerte súbita en personas mayores de 2 años, siendo la incidencia de MAVD como causa de MSC del 0,62%. No obstante, en este grupo la duración de los síntomas previos a la muerte no se limitó a menos de una hora. Sin embargo, se analizó a un subgrupo de 264 casos de muerte súbita en menores de 35 años, en los que además la muerte se produjo en menos de una hora desde el comienzo de los síntomas. En este grupo se produjeron 18 de los 21 casos totales de la serie, lo que supone una incidencia del 6,8%.

La discordancia en los resultados de las diversas series puede deberse, al menos en parte, como señalan Aguilera et al, a la existencia de una mayor incidencia de formas genéticamente determinadas en ciertas zonas geográficas, al hecho de que no se haga una autopsia obligatoria en todos los pacientes y a la dificultad de realizar un diagnóstico patológico si no se hace un examen exhaustivo.

El artículo de Aguilera et al también ofrece una interesante información sobre la anatomía patológica cardíaca de estos pacientes: en más de la mitad de los casos existía compromiso biventricular y en 4 casos era exclusiva de VI. Estos hallazgos concuerdan con los de otras series autópsicas, en las que la afectación de VI es frecuente. En el estudio de Thiene et al estuvo presente en todos los pacientes¹. Por su parte, Corrado et al estudiaron 42 corazones de pacientes fallecidos o sometidos a trasplante cardíaco; 34 casos (83%) habían presentado muerte súbita y 6 insuficiencia cardíaca progresiva. Sólo 10 pacientes presentaron afectación aislada de VD mientras que 15 presentaron además afectación histológica de VI y en 17 esta afectación de VI fue macroscópica⁶. Por el contrario, en series publicadas de pacientes diagnosticados en vida, el compromiso biventricular, evaluado mediante técnicas de imagen o biopsia, es menos frecuente, lo que sugiere un mayor riesgo de muerte súbita en pacientes con mayor afectación miocárdica^{5,7,8}.

En conclusión, la existencia de pacientes asintomáticos u oligosintomáticos y la dificultad de diagnóstico y estratificación de riesgo explican que la MAVD sea

una causa no despreciable de MSC. El estudio de Aguilera et al ofrece una valiosa información, hasta la fecha inexistente, sobre la frecuencia de MSC secundaria a esta enfermedad en nuestro país. Sus resultados, junto a los de otros estudios realizados en países europeos, ponen de manifiesto que dicha entidad es una causa relativamente frecuente de muerte súbita en pacientes jóvenes de países mediterráneos y destacan la necesidad de estudios encaminados a mejorar el conocimiento de la historia natural y estratificación pronóstica de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988; 318: 129-133.
2. Brugada J, Mont L, Brugada R. Displasia arritmogénica del ventrículo derecho. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 541-547.
3. Aguilera B, Suárez Mier MP, Morentin B. Miocardiopatía arritmogénica como causa de muerte súbita en España. Presentación de 21 casos. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 656-662.
4. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 71: 215-218.
5. Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Silvestri F, Bussani R, Camerini F and The Heart Muscle Disease Study Group. Long-term evolution of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995; 129: 412-415.
6. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna W, Davies M, Fontaliran F et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1.512-1.520.
7. Berder V, Vauthier M, Mabo P, De Place C, Laurent M, Almange C et al. Characteristics and outcome in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol* 1995; 75: 411-414.
8. Marcus FI, Fontaine GH, Frank R, Gallagher JJ, Reiter MJ. Long-term follow-up in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. *Eur Heart J* 1989; 10 (Supl D): 68-73.
9. Wichter T, Borggreffe M, Haverkamp W, Xu C, Breithardt G. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. *Circulation* 1992; 86: 29-37.
10. Anderson RE, Rolla BH, Broudy DW, Rey CR, Pathak D. A population-based autopsy study of sudden, unexpected deaths from natural causes among persons 5 to 39 years old during a 12-year period. *Hum Pathol* 1994; 25: 1.332-1.340.
11. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. *JAMA* 1996; 276: 199-204.