

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Valor pronóstico del fenotipo de cardioponancia magnética en los pacientes con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho



Giovanni Donato Aquaro, MD,<sup>a</sup> Antonio De Luca, MD,<sup>b</sup> Chiara Cappelletto, MD,<sup>b</sup> Francesca Raimondi, MD,<sup>c</sup> Francesco Bianco, MD,<sup>d</sup> Nicoletta Botto, BSc,<sup>a</sup> Pierluigi Lesizza, MD,<sup>b</sup> Crysanthos Grigoratos, MD, PhD,<sup>a</sup> Monia Minati, MD,<sup>e</sup> Matteo Dell'Omodarme, PhD,<sup>f</sup> Alessandro Pingitore, MD, PhD,<sup>g</sup> Davide Stolfo, MD,<sup>b</sup> Matteo Dal Ferro, MD,<sup>b</sup> Marco Merlo, MD,<sup>b</sup> Gianluca Di Bella, MD, PhD,<sup>h</sup> Gianfranco Sinagra, MD<sup>b</sup>

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** La cardioponancia magnética (CRM) se utiliza ampliamente para evaluar las anomalías tisulares y funcionales en la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD). Recientemente, se ha propuesto una puntuación para predecir el riesgo a 5 años de arritmias ventriculares malignas en los pacientes con MAVD. Sin embargo, no se tuvieron en cuenta las observaciones presentes en la CRM, como fibrosis, infiltración adiposa y afectación del ventrículo izquierdo (VI).

**OBJETIVOS** El objetivo de los autores es evaluar el valor pronóstico del fenotipo de CRM en los pacientes con un diagnóstico definitivo de MAVD y evaluar la efectividad de la nueva puntuación del riesgo de MAVD a 5 años para predecir los eventos cardíacos en diferentes formas de presentación en la CRM.

**MÉTODOS** Se incluyó a un total de 140 pacientes (media de edad 42 ± 17 años, 97 varones) con un diagnóstico definitivo de MAVD en este registro prospectivo multicéntrico. Según lo establecido en el diseño del estudio, se realizó una CRM en todos los pacientes en el momento de la inclusión. Se calculó retrospectivamente la nueva puntuación del riesgo de MAVD a 5 años con el empleo de las características de los pacientes en el momento de la inclusión. Durante una mediana de seguimiento de 5 años (2 a 8 años), se evaluó el criterio de valoración combinado formado por la muerte súbita cardíaca, la descarga apropiada de un desfibrilador automático implantable y el paro cardíaco abortado.

**RESULTADOS** La CRM fue completamente negativa en 14 pacientes (10%), mostró una afectación aislada del ventrículo derecho (VD) en 58 pacientes (41%), biventricular en 52 (37%) y de predominio en el VI en 16 (12%). Durante el seguimiento, 48 pacientes (34%) presentaron eventos mayores, pero no hubo ninguno en los pacientes con una CRM negativa. En el análisis de Kaplan-Meier, los pacientes con una afectación del VI (afectación predominante del VI o biventricular) presentaron un pronóstico peor que el de los pacientes con una afectación aislada del VD ( $p < 0,0001$ ). En el análisis multivariante, la afectación del VI, un fenotipo de predominio del VI y la puntuación del riesgo de MAVD a 5 años fueron factores predictivos independientes para la aparición de eventos mayores. El riesgo estimado a 5 años permitía predecir el riesgo observado en los pacientes con una afectación aislada del VD, pero infravaloraba el riesgo en los pacientes con una afectación del VI.

**CONCLUSIONES** Diferentes formas de presentación de la MAVD en la CRM se asocian a pronósticos distintos. La puntuación del riesgo de MAVD a 5 años es válida para estimar el riesgo en los pacientes con una forma de presentación consistente en una afectación aislada del VD, pero infravalora el riesgo en los casos de afectación del VI. (J Am Coll Cardiol 2020;75:2753-65) © 2020 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

**ABREVIATURAS  
Y ACRÓNIMOS**

**CRM** = cardiorresonancia magnética

**DAI** = desfibrilador automático implantable

**ESV** = extrasístole ventricular

**FEVD** = fracción de eyección ventricular derecha

**FEVI** = fracción de eyección ventricular izquierda

**IC** = intervalo de confianza

**MAVD** = miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho

**MSC** = muerte súbita cardíaca

**OR** = odds ratio

**RTG** = realce tardío de gadolinio

**TF** = Task Force (grupo de trabajo)

**TVNS** = taquicardia ventricular no sostenida

**VD** = ventrículo/ventricular derecho

**VI** = ventrículo/ventricular izquierdo

La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD) consiste fundamentalmente en una enfermedad del músculo cardíaco determinada genéticamente, y que se caracteriza, desde un punto de vista anatomopatológico, por una pérdida progresiva de miocardiocitos y una sustitución fibroadiposa, con afectación predominante del ventrículo derecho (VD) (1,2). Se ha observado la existencia de un espectro fenotípico más amplio, con la identificación de un subtipo biventricular y un subtipo de predominio izquierdo (3,4).

La MAVD se considera habitualmente una miocardiopatía hereditaria, pero tan solo la mitad de los pacientes presentan mutaciones patogénicas de genes desmosómicos que han sido identificados como causantes de la enfermedad (5). Según el *International Task Force* (TF), puede establecerse un diagnóstico definitivo cuando se cumplen ciertos criterios mayores y menores basados en signos electrocardiográficos, arrítmicos, morfológicos, histopatológicos, clínicos y genéticos (1).

Las arritmias ventriculares y la muerte súbita cardíaca (MSC) son manifestaciones graves de la enfermedad y pueden constituir la forma de presentación clínica inicial, lo cual hace que un diagnóstico correcto y la estratificación pronóstica sean esenciales para el tratamiento de los pacientes (6). Las exploraciones de imagen mediante cardiorresonancia magnética (CRM) han pasado a ser la exploración de elección para la evaluación de las anomalías ventriculares estructurales y funcionales y para la caracterización tisular no invasiva en la MAVD (2). Recientemente se ha propuesto un nuevo modelo de puntuación del riesgo de MAVD a 5 años para determinar la probabilidad de eventos arrítmicos a 5 años en la MAVD (7). Sin embargo, de entre los parámetros de CRM, tan solo se evaluó la fracción de eyección ventricular derecha (FEVD) para generar este modelo de predicción. No se incluyeron, en cambio, parámetros de CRM que valoran la caracterización tisular y el movimiento de la pared regional de ambos ventrículos. En los pacientes con MAVD pueden observarse diferentes formas de presentación en

la CRM: una CRM completamente negativa, una afectación aislada del VD, una forma biventricular y una forma de presentación con predominio en el ventrículo izquierdo (VI). La afectación del VI en la MAVD no es un hallazgo reciente, ya que se ha descrito anteriormente en estudios de ecocardiografía (8,9) o de autopsia (10). Sin embargo, tan solo recientemente se ha demostrado en estudios de CRM que la afectación del VI se da en casi un 50% de los casos de MAVD (11). En una presentación previa de la experiencia de un solo centro en pacientes con un diagnóstico definitivo, limítrofe o posible de MAVD se evaluó el rendimiento de la estratificación pronóstica adicional de un abordaje multiparamétrico mediante la CRM, con la inclusión de variables que en la actualidad no se tienen en cuenta en los criterios del TF, como las anomalías tisulares del VD o la afectación del VI (12).

El objetivo del presente estudio multicéntrico fue evaluar la trascendencia pronóstica de estas diferentes formas de presentación en la CRM en los pacientes con un diagnóstico definitivo de MAVD y evaluar la efectividad de la nueva puntuación del riesgo de MAVD a 5 años para predecir los eventos cardíacos en estas diferentes formas de presentación en la CRM (7).

**MÉTODOS**

En este registro multicéntrico se incluyó de forma prospectiva a 150 pacientes consecutivos con un diagnóstico definitivo de MAVD de 6 centros diferentes. El diagnóstico definitivo de MAVD se basó en los criterios del TF modificados (3): los pacientes tenían un diagnóstico «definitivo» cuando se cumplían 2 criterios mayores o bien 1 criterio mayor y 2 criterios menores o bien 4 criterios menores de categorías diferentes. Excluimos a todos los pacientes con contraindicaciones para realizar una CRM: filtrado glomerular < 30 ml/min, dispositivos incompatibles con la CRM y claustrofobia. El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación de cada uno de los centros participantes en el registro.

**ANÁLISIS GENÉTICO.** El análisis genético se realizó con el empleo de una secuenciación de nueva generación o una secuenciación directa de los genes candidatos para los que se ha identificado una asociación con la miocar-

<sup>a</sup>Fondazione Toscana G. Monasterio, Pisa, Italia; <sup>b</sup>Cardio-thoraco-vascular Department, University of Trieste, Trieste, Italia; <sup>c</sup>Pediatric Cardiology, Hôpital Necker-Enfants Malades, París, Francia; <sup>d</sup>Institute of Cardiology, "G. d'Annunzio" University, Chieti, Italia; <sup>e</sup>Cardiology Department, Policlinico Casilino, Roma, Italia; <sup>f</sup>Dipartimento di Fisica, "Enrico Fermi," University of Pisa, Pisa, Italia; <sup>g</sup>Institute of Clinical Physiology, National Council of Research, Pisa, Italia; y <sup>h</sup>University of Messina, Messina, Italia. Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en la página de instrucciones para autores de JACC.

Original recibido el 28 de enero de 2020; original revisado recibido el 3 de abril de 2020, aceptado el 6 de abril de 2020.

<b>TABLA 1. Características de la población total en la situación inicial (N = 140)</b>	
Edad, años	42 ± 17
Hombres	97 (69)
Peso, kg	71 ± 14
Altura, cm	172 ± 10
Hipertensión arterial	30 (21)
Diabetes	7 (5)
Dislipidemia	29 (21)
Antecedentes familiares de EC	9 (6)
Criterios principales de la <i>Task Force</i>	
Antecedentes familiares de MAVD/DAVD	32 (23)
Análisis genético positivo, total	54 (39)
<i>PKP2</i>	27 (20)
<i>DSP</i>	14 (10)
<i>JUP</i>	5 (4)
<i>DSG2</i>	8 (5)
<i>DSC2</i>	0 (0)
Análisis genético negativo	41 (29)
Genotipo desconocido	45 (32)
Criterio mayor de repolarización en el ECG	41 (29)
Criterio mayor de despolarización en el ECG	7 (5)
Criterio mayor de arritmias	37 (26)
Criterio mayor ecocardiográfico del TF	56 (40)
Criterio mayor de CRM	40 (29)
Criterio mayor de BEM	14 (10)
Criterios menores de la <i>Task Force</i>	
Criterio menor de antecedentes familiares	32 (23)
Criterio menor de repolarización en el ECG	38 (28)
Criterio menor de despolarización en el ECG	19 (14)
Criterio menor de arritmias	88 (63)
Criterio menor ecocardiográfico de la TF	8 (5)
Criterio menor de CRM	15 (11)
Criterio menor de BEM	6 (4)
Diagnóstico de MAVD/DAVD	
≥ 2 criterios mayores	95 (68)
1 criterio mayor y ≥ 2 criterios menores	43 (31)
≥ 4 criterios menores	2 (1)
Tratamiento	
Betabloqueantes	125 (90)
Inhibidores de la ECA	26 (19)
Fármacos antiarrítmicos	42 (30)
Diuréticos	14 (10)
DAI	51 (36)

Continúa en la columna siguiente.

diopatía arritmogénica, en función de la disponibilidad existente en cada centro. En todos los casos se evaluaron sistemáticamente los genes desmosómicos (es decir, plakofilina-2 [*PKP2*]; desmoplakina [*DSP*]; plakoglobina [*JUP*]; desmogleína-2 [*DSG2*]; y desmocolina-2 [*DSC2*]) según lo establecido en las guías actuales (13), y en todo el artículo se designan como «mutaciones» las variantes patogénicas y/o probablemente patogénicas.

**MÉTODOS DE CRM Y POST-PROCESADO.** El protocolo de adquisición de la CRM y el post-procesado se presentan en el apéndice del Suplemento. Se consideró que

<b>TABLA 1. Continuación</b>	
Resultado de la CRM	
CRM anormal	126 (82)
iVTD del VI, ml/m <sup>2</sup>	85 ± 17
FEVI, %	62 ± 8
Índice de masa VI, g/m <sup>2</sup>	70 ± 15
FEVI < 50%	10 (7)
iVTD del VD, ml/m <sup>2</sup>	84 (71-95)
FEVD (%)	53 ± 13
FEVD < 40%	16 (9)
Dilatación del VD	42 (30)
AMP del VD	97 (70)
RTG del VD	22 (16)
Infiltración adiposa del VD	57 (41)
AMP del VI	30 (21)
RTG del VI	49 (35)
Infiltración adiposa del VI	43 (31)
Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (25 - 75). AMP = anomalías del movimiento de la pared; BEM = biopsia endomiocárdica; CRM = cardiorresonancia magnética; DAI = desfibrilador automático implantable; EC = enfermedad coronaria; ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ECG = electrocardiograma; FE = fracción de eyección; FEVD = fracción de eyección ventricular derecha; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; iVTD = índice de volumen telediastólico; MAVD/DAVD = miocardiopatía/diplotasia arritmogénica del ventrículo derecho; RTG = realce tardío de gadolinio; TF = <i>Task Force</i> ; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo.	

había una afectación del VD si se daban 1 o varios de los siguientes signos en la CRM, según lo descrito anteriormente (14-16): anomalías regionales del movimiento de la pared (acinesia o discinesia, cociente del volumen telediastólico VD respecto al área de superficie corporal ≥ 110 ml/m<sup>2</sup> en los hombres o ≥ 100 ml/m<sup>2</sup> en las mujeres o una FEVD ≤ 45%, infiltración adiposa en el VD (hiperintensidad intramiocárdica en la exploración *fast spin echo* o artefacto de tinta china en la *steady-state free precession*), realce tardío de gadolinio (RTG) en el VD.

Se consideró que había una afectación del VI si se daban 1 o varios de los siguientes criterios: fracción de eyección VI (FEVI) < 50%, anomalías del movimiento de la pared del VI, infiltración adiposa en el VI (hiperintensidad intramiocárdica en la exploración *fast spin echo* o artefacto de tinta china en la *steady-state free precession*), RTG con patrón no isquémico. Se clasificó a los pacientes en función de la afectación del VD y/o el VI como sigue: solamente el VD (afectación aislada del VD), biventricular, predominante del VI (afectación aislada del VI) y CRM negativa (ausencia de signo alguno en la CRM).

**EVALUACIÓN DEL RIESGO DE MAVD.** Recientemente se ha propuesto una puntuación del riesgo de MAVD a 5 años para calcular la probabilidad a 5 años de arritmias ventriculares malignas en los pacientes con un diagnóstico definitivo de MAVD (7). Llevamos a cabo un reanálisis *post hoc* con las características de la población en el momento del diagnóstico de la MAVD, con objeto de calcular

el riesgo a 5 años según lo propuesto. Se calculó el modelo de predicción con el empleo de la siguiente fórmula:

$$\text{riesgo a 5 años} = 1 - 0,802^{\text{exp}(A)}$$

en donde A se calcula de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} A = & \text{sexo masculino} \times 0,49 + \text{edad} \times -0,022 \\ & + \text{síncope reciente} \times 0,66 + \text{TVNS} \times 0,81 \\ & + \text{Ln}(\text{número de ESV en 24 h}) \times 0,17 \\ & + \text{número de derivaciones con inversión de la onda} \\ & \text{T en el ECG inicial} \times 0,11 + \text{FEVD} \times -0,025 \end{aligned}$$

en donde, ECG = electrocardiograma, TVNS = taquicardia ventricular no sostenida y ESV = extrasístole ventricular.

A los parámetros dicotómicos, como sexo, síncope y TVNS, se les asignaron valores de 1 = positivo, 0 = negativo. La puntuación del riesgo de MAVD a 5 años se evaluó como variable continua y también con el empleo de 5 categorías de riesgo diferentes:  $\leq 5\%$ ,  $> 5\%$ ,  $> 15\%$ ,  $> 25\%$  y  $> 50\%$ .

**SEGUIMIENTO CLÍNICO.** El seguimiento se llevó a cabo en todos los pacientes durante una mediana de 5 años (centiles 25 - 75: 2 a 8 años) tras la exploración de CRM. Un médico aplicó un cuestionario clínico durante las visitas ambulatorias periódicas o mediante contacto telefónico. Dicho cuestionario clínico incluía la definición del criterio de valoración combinado formado por la MSC, el paro cardíaco recuperado y la descarga apropiada de un desfibrilador automático implantable (DAI). Las terapias de un DAI se clasificaron como apropiadas si habían sido desencadenadas por arritmias que implicaran un peligro vital: taquicardia ventricular superior al punto de corte programado del DAI (12 intervalos a  $> 180$  latidos/min) o fibrilación ventricular. El médico de referencia realizó una interrogación completa del DAI para confirmar que la descarga hubiera sido apropiada.

Registramos también la taquicardia ventricular de una duración  $\geq 30$  s a  $\geq 100$  latidos/min, que se consideró en el estudio de Cadrin-Tourigny *et al.* (7) para generar la puntuación del riesgo de MAVD. Sin embargo, dado que la taquicardia ventricular sostenida sin compromiso hemodinámico no puede considerarse un evento comparable a la MSC, no se incluyó en nuestro criterio de valoración combinado.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Los valores se presentan en forma de media  $\pm$  desviación estándar (DE) o de mediana (cuartiles 25 - 75) para las variables con una distribución normal o no, respectivamente. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . En los valores con una distribución no normal en la prueba de Kolmogorov-Smirnov se aplicó una transformación logarítmica para realizar un análisis

paramétrico. Las comparaciones de las variables cualitativas se analizaron con la prueba de  $\chi^2$  o con la prueba exacta de Fisher, según procediera. Las variables continuas se compararon con la prueba de t de Student para muestras independientes y con un análisis de la varianza o una prueba no paramétrica de Wilcoxon, según procediera. Se utilizó un análisis de Kaplan-Meier para comparar la supervivencia de los grupos. Se utilizó la comparación de la curva de características operativas del receptor (ROC) con el método de DeLong para calcular y comparar los parámetros del área bajo la curva (AUC) para la predicción del criterio de valoración combinado. Se calcularon los intervalos de confianza (IC) exactos binomiales para el AUC. Se utilizó un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox univariante y multivariante para explorar la influencia que tenía cada variable significativa en el análisis de predicción de la aparición de un evento de la variable de valoración combinada (muerte cardíaca, descarga apropiada del DAI, paro cardíaco recuperado). En el análisis multivariante, incluimos todas las variables con un valor de p significativo en el análisis univariante.

## RESULTADOS

La población final la formaron 140 pacientes (media de edad  $42 \pm 17$  años, 97 hombres). Las características de los pacientes se presentan en la **tabla 1**. Se realizaron pruebas genéticas en un total de 96 pacientes (69% de la cohorte total): se observó un resultado positivo para una mutación genética en 54 pacientes (39%), un resultado negativo en 41 (29%) y un resultado desconocido en 45 (32%). De los 45 pacientes en los que no se realizó una prueba genética, 32 correspondían a formas familiares de MAVD. En total, se estableció un diagnóstico definitivo de MAVD en 95 pacientes en los que se cumplían  $\geq 2$  criterios mayores del TF, 43 pacientes con 1 criterio mayor y  $\geq 2$  criterios menores, y 2 pacientes con  $\geq 4$  criterios menores.

Se calculó la puntuación del riesgo de MAVD en todos los pacientes incluidos, utilizando para ello los parámetros indicados en la **tabla 2**. Doce pacientes (9%) tenían un riesgo a 5 años  $\leq 5\%$ , mientras que el riesgo era  $> 5\%$  y  $\leq 15\%$  en 33 pacientes (24%),  $> 15\%$  y  $\leq 25\%$  en 28 pacientes (20%),  $> 25\%$  y  $\leq 50\%$  en 50 pacientes (36%) y, por último,  $> 50\%$  en 17 pacientes. La mediana de riesgo a 5 años fue de un 21% (12% a 33%). En total, 128 pacientes (91,4%) tenían un riesgo estimado a 5 años  $> 5\%$ . Se cumplía el criterio mayor de CRM del TF en 40 pacientes (29%) y el criterio menor en 15 (11%).

**FENOTIPO DE CRM.** La CRM fue completamente negativa en 14 pacientes (10%). Se observó una forma de presentación con afectación aislada del VD en 58 pacientes (41%),

**TABLA 2. Puntuación de MAVD**

Parámetros de la puntuación	
Edad, años	42 ± 17
Hombres	97 (69)
Síncope cardíaco	19 (14)
TVNS	79 (56)
Número de ESV en 24 horas	3110 (265-7450)
Derivaciones con onda T invertida	1 (1-4)
Fracción de eyección del VD, %	53 (13)
Puntuación de MAVD, %	
Riesgo a 5 años	21 (12-33)
Riesgo a 2 años	10 (6-19)
Riesgo a 1 año	5 (5-14)
Riesgo a 5 años, %	
≤ 5	12 (9)
> 5-≤ 15	33 (24)
> 15-≤ 25	28 (20)
> 25-≤ 50	50 (36)
> 50	17 (12)
Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (25 - 75).	
ESV = extrasístole ventricular; MAVD = miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; TVNS = taquicardia ventricular no sostenida; VD = ventrículo derecho.	

una presentación biventricular en 52 (37%) y una forma de predominio en el VI en 16 pacientes (12%). En total, se observó una afectación del VI en 68 pacientes (49%). En las **tablas 3 y 4** se muestran las características de los pacientes con estas diferentes formas de presentación en la CRM. No se identificaron diferencias significativas entre los grupos por lo que respecta a los factores de riesgo arritmico convencionales, como la TVNS, el síncope y el paro cardíaco recuperado previo, ni las hubo tampoco en la puntuación del riesgo de MAVD a 5 años. Sin embargo, los pacientes con una afectación aislada del VD y los que tenían una forma de presentación biventricular presentaron un número de ESV en 24 horas superior al de los pacientes con una CRM negativa. Los pacientes con una forma de presentación con predominio del VI mostraron un índice de volumen telediastólico del VD significativamente inferior al de los demás pacientes. La forma de presentación biventricular se asoció a un valor de FEVD inferior al de los pacientes con un predominio de VI o con una CRM negativa, así como a un valor de FEVI inferior al observado en los pacientes con una afectación aislada del VD.

En el examen de los portadores de mutaciones, tiene interés señalar la ausencia de la mutación *PKP2* en los pacientes con un predominio izquierdo. En cambio, los pacientes con mutaciones de *DSG2* tuvieron tan solo formas de presentación biventriculares o de predominio izquierdo (afectación del VI en 8 de 8;  $p = 0,014$ ).

Los pacientes con una mutación en *PKP2* tenían un índice de volumen telediastólico del VD superior al de los demás pacientes ( $105 \pm 22 \text{ ml/m}^2$  frente a  $92 \pm 25 \text{ ml/m}^2$ ;  $p = 0,02$ ).

**SEGUIMIENTO.** Durante una mediana de seguimiento de 5 años (2 a 8 años), se implantó un DAI a 51 pacientes. La indicación para el implante se estableció con el empleo de la declaración de consenso del TF de 2015 (17). Un total de 26 pacientes fueron hospitalizados por insuficiencia cardíaca (16%) durante el seguimiento: 13 con una afectación aislada del VD (22%) y 13 con una afectación biventricular (25%). Entre los pacientes con una mutación conocida, los que presentaban mutaciones en *PKP2* tuvieron una prevalencia de insuficiencia cardíaca superior a la de los portadores de mutaciones en otros genes. A un paciente se le practicó un trasplante de corazón.

El criterio de valoración principal combinado formado por la MSC, el paro cardíaco recuperado y la descarga apropiada del DAI se documentó en 48 pacientes (34%): MSC en 3 pacientes, terapia apropiada del DAI en 33 pacientes, y 13 pacientes con un paro cardíaco abortado. En la **tabla 5** se presentan las características de los pacientes con y sin el criterio de valoración principal combinado. Tal como se pone de manifiesto en esa tabla, los pacientes con eventos del criterio de valoración principal combinado tenían con mayor frecuencia antecedentes de síncope cardíaco (*odds ratio* [OR]: 3,1; IC del 95%: 1,6 a 8,2;  $p = 0,015$ ), TVNS (OR: 3,8; IC del 95%: 1,7 a 8,4;  $p = 0,0009$ ), así como un número superior de ESV en la monitorización Holter de 24 horas ( $p = 0,03$ ). La mediana de la puntuación del riesgo de MAVD a 5 años fue del 25% (17% a 46%) en los pacientes que presentaron eventos y del 18% (10% a 32%) en los que no los presentaron ( $p = 0,001$ ). La mayoría de los pacientes (90%) recibían un tratamiento betabloqueante. Se produjeron eventos en 8 pacientes (50%) sin tratamiento con betabloqueantes y en 40 (32%) con tratamiento con betabloqueantes ( $p = 0,17$ ). No hubo diferencias en la prevalencia de eventos del criterio de valoración principal combinado entre los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca durante el seguimiento (eventos en 9 pacientes, 35%) y los pacientes que no sufrieron insuficiencia cardíaca (eventos en 39 pacientes [34%];  $p = 0,98$ ).

No se produjo ningún evento en los pacientes con una CRM completamente negativa. La forma de presentación con afectación aislada del VD fue más frecuente en los pacientes sin eventos mayores en comparación con los demás pacientes (OR: 0,3; IC del 95%: 0,2 a 0,7,  $p = 0,03$ ). En cambio, los pacientes con eventos cardíacos tenían con más frecuencia una forma de presentación con predominio del VI (OR: 4,3; IC del 95%: 1,5 a 12,0;  $p = 0,004$ ) o biventricular (OR: 2,6; IC del 95%: 1,3 a 5,4;  $p = 0,04$ ). En total, se observó una afectación del VI en 36 de 48 pacientes (75%) con eventos y en 32 de 92 pacientes (35%) sin eventos (OR: 5,6; IC del 95%: 2,6 a 12,3;  $p < 0,0001$ ).

En los pacientes con eventos mayores fue más frecuente la presencia de anomalías del movimiento de la pared del VI (OR: 2,2; IC del 95%: 1,1 a 4,9;  $p < 0,05$ ) y de

<b>TABLA 3. Características de los pacientes con diferentes formas de presentación en la CRM</b>					
	<b>Afectación aislada del VD (n = 58)</b>	<b>Biventricular (n = 52)</b>	<b>Predominio de afectación del VI (n = 16)</b>	<b>CRM negativa (n = 14)</b>	<b>Valor de p</b>
Edad, años	40 ± 17	45 ± 17	40 ± 14	37 ± 17	0,29
Hombres	40 (70)	34 (65)	11 (65)	12 (86)	0,54
Hipertensión arterial	10 (18)	16 (31)	2 (12)	2 (14)	0,47
Diabetes	4 (7)	3 (6)	0 (0)	0 (0)	0,27
Dislipidemia	10 (18)	11 (21)	4 (24)	4 (29)	0,67
Antecedentes familiares de EC	4 (7)	2 (4)	1 (6)	1 (7)	0,59
<b>Criterios principales de la Task Force</b>					
Antecedentes familiares de MAVD/DAVD	16 (28)	8 (15)	4 (24)	4 (29)	0,34
Análisis genético positivo, total	17 (30)	23 (44)	7 (41)	8 (57)	0,25
PKP2	11 (19)	11 (21)	0 (0)*	5 (36)†	0,12
DSP	5 (9)	5 (10)	3 (18)	1 (7)	0,65
JUP	1 (2)	1 (2)	1 (6)	2 (14)	0,08
DSG2	0 (0)†‡	5 (10)§	3 (18)§	0 (0)	0,014
Análisis genético negativo	6 (10)	5 (10)	0 (0)	0 (0)	0,32
Genotipo desconocido	33 (58)	26 (50)	9 (53)	7 (50)	0,59
Criterio mayor de repolarización en el ECG	12 (21)	23 (44)	5 (29)	1 (7)	0,11
Criterio mayor de despolarización en el ECG	3 (5)	4 (8)	0 (0)	0 (0)	0,44
Criterio mayor de arritmias	19 (33)	12 (23)	1 (6)	5 (36)	0,31
Criterio mayor ecocardiográfico del TF	18 (32)†	29 (56)†	0 (0)*‡§	6 (43)†	0,02
Criterio mayor de CRM	18 (32)*†	22 (42)*†	0 (0)‡§	0 (0)‡§	0,002
Criterio mayor de BEM	4 (7)†	4 (8)†	6 (35)§	0 (0)†	0,76
<b>Criterios menores de la Task Force</b>					
Criterio menor de antecedentes familiares	16 (28)	8 (15)	4 (24)	4 (28)	0,41
Criterio menor de repolarización en el ECG	17 (30)	9 (17)	5 (29)	7 (50)	0,55
Criterio menor de despolarización en el ECG	4 (7)	12 (23)	1 (6)	2 (21)	0,08
Criterio menor de arritmias	32 (56)	33 (63)	13 (77)	10 (71)	0,12
Criterio menor ecocardiográfico de la TF	4 (7)	4 (8)	0 (0)	0 (0)	0,31
Criterio menor de CRM	7 (12)	8 (15)	0 (0)	0 (0)	0,22
Criterio menor de BEM	3 (5)	1 (2)	1 (6)	1 (7)	0,73
<b>Diagnóstico de MAVD/DAVD</b>					
≥ 2 criterios mayores	39 (68)	37 (71)	12 (70)	7 (50)	0,58
1 criterio mayor y ≥ 2 criterios menores	18 (32)	14 (27)	4 (24)	7 (50)	0,13
≥ 4 criterios menores	0 (0)	1 (2)	1 (6)	0 (0)	0,66
<b>Forma de presentación clínica</b>					
Palpitaciones	17 (30)	26 (50)	6 (35)	5 (36)	0,91
Síncope cardíaco	5 (9)	10 (19)	3 (18)	1 (7)	0,36
TVNS	30 (53)	28 (54)	12 (71)	10 (71)	0,47
Número de ESV en 24 horas, n	2300 (1001-3457)*	3843 (1112-5342)*	1844 (850-2580)	600 (212-1156)‡§	0,006
Paro cardíaco abortado	6 (11)	8 (15)	3 (17)	1 (7)	0,13
Puntuación de riesgo de MAVD a 5 años, %	21 (12-33)	19 (12-36)	23 (19-29)	22 (9-33)	0,87
<b>Tratamiento</b>					
Betabloqueantes	47 (82)	47 (90)	16 (94)	14 (100)	0,35
Inhibidores de la ECA	5 (9)‡	18 (34)*§	2 (12)	1 (7)‡	0,005
Fármacos antiarrítmicos	15 (26)	30 (58)	3 (18)	4 (29)	0,52
Diuréticos	2 (4)‡	10 (19)§	1 (6)	1 (7)	0,02
DAI	13 (23)	29 (56)	7 (41)	2 (14)	0,002

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (25 - 75). \* p < 0,05 frente a CRM negativa. † p < 0,05 frente a predominio de afectación del VI. ‡ p < 0,05 frente a afectación biventricular. § p < 0,05 frente a afectación aislada del VD.

FV = fibrilación ventricular; MSC = muerte súbita cardíaca; TF = Task Force; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

infiltración adiposa del VI (OR: 2,1; IC del 95%: 1,02 a 4,50,  $p = 0,016$ ). No se observaron diferencias significativas en cuanto a las anomalías del movimiento de la pared del VD, la infiltración adiposa del VD y el RTG del miocardio del VD. Sin embargo, en los pacientes con eventos fue más frecuente una FEVD < 40% (OR: 2,7; IC del 95%: 1,02 a 7,60,  $p = 0,03$ ).

Tal como se indica en la **figura 1**, los pacientes con una afectación predominante del VI y los que tenían una forma de presentación biventricular mostraron una supervivencia sin eventos peor que la de los pacientes con una forma de presentación con afectación aislada del VD (prueba de orden logarítmico [*log rank*]  $p < 0,0001$  y  $p = 0,004$ , respectivamente) y la de los pacientes con una CRM negativa ( $p < 0,0001$  y  $p < 0,004$ , respectivamente). En cambio, no se observó una diferencia significativa en la supervivencia entre los pacientes con una afectación aislada del VD y los que tenían una CRM negativa ( $p = 0,07$ ). En términos generales, tal como se indica en la **figura 2**, los pacientes con una afectación del VI tuvieron un pronóstico peor que el de los pacientes sin ella (prueba de orden logarítmico,  $p = 0,0001$ ). La puntuación del riesgo de MAVD tuvo una sensibilidad del 83% (IC del 95%: 70% a 93%) y una especificidad del 39% (IC del 95%: 29% a 50%), con una exactitud del 55,7% (IC del 95%: 47% a 64%) en la predicción de eventos, tal como se observa en la **tabla 6**; y el mejor umbral fue el de > 15%. Sin embargo, la afectación del VI en la CRM fue el factor con un AUC más alta en comparación con todos los demás parámetros, incluida la puntuación de riesgo, con una sensibilidad del 75% (IC del 95%: 60% a 86%) y una especificidad del 67% (IC del 95%: 55% a 75%), y una exactitud del 69% (IC del 95%: 60% a 76%).

En la **tabla 7** se muestra el análisis de regresión de Cox univariante y multivariante para la predicción del criterio de valoración principal combinado. En el análisis multivariante, el riesgo de MAVD a 5 años, la forma de presentación con predominio del VI y la afectación del VI fueron factores predictivos de los eventos del criterio de valoración combinado.

**AFECTACIÓN DEL VI EN COMPARACIÓN CON LA PUNTAJACIÓN DEL RIESGO DE MAVD A 5 AÑOS.** El riesgo a 5 años predicho por la puntuación de MAVD no mostró diferencias entre los pacientes con y sin afectación del VI, con valores de mediana del 20% (13% a 36%) y del 24% (10% a 32%), respectivamente ( $p = 0,48$ ). A pesar de ello, el riesgo de eventos del criterio de valoración combinado observado a 5 años fue muy diferente: 55,8 % (IC del 95%: 41% a 70,4%) en los pacientes con afectación del VI y 17% (IC del 95%: 7% a 27%) en los pacientes sin ella ( $p = 0,0001$ ). En los pacientes con afectación del VI, el riesgo observado a 5 años fue un 28% (IC del 95%: 21% a 36%) superior al riesgo calculado. En la **figura 3** se com-

**TABLA 4. Parámetros de CRM de diferentes fenotipos**

	Afectación aislada del VD (n = 58)	Biventricular (n = 52)	Predominio de afectación del VI (n = 16)	CRM negativa (n = 14)	Valor de p
FE del VD	55 ± 12	48 ± 14*†	59 ± 7‡	60 ± 11‡	0,002
iVTD del VD	103 ± 19*	109 ± 29*	77 ± 19**‡§	92 ± 19‡	0,015
VD dilatado	20 (34)*†	19 (37)*†	0 (0)‡§	0 (0)‡§	0,03
FE del VD < 40%	4 (7)	12 (23)	0 (0)	0 (0)	0,005
AMP del VD	50 (86)*†	47 (90)*†	0 (0)‡§	0 (0)‡§	< 0,0001
Infiltración adiposa del VD	25 (43)*†	32 (62)*†	0 (0)‡§	0 (0)‡§	< 0,0001
RTG del VD	4 (7)	18 (34)*†	0 (0)‡	0 (0)‡	< 0,0001
Anomalías tisulares del VD	27 (47)*†	43 (74)*†	0 (0)‡§	0 (0)‡§	< 0,0001
FE del VI	62 ± 8†	56 ± 11 §	57 ± 7	62 ± 9	0,02
iVTD del VI	86 ± 17	87 ± 18	82 ± 17	89 ± 21	0,8
Dilatación del VI	0 (0)	8 (15)	1 (6)	0 (0)	0,37
FE del VI < 50%	0 (0)†	10 (19)*†§	0 (0)†	0 (0)†	0,04
AMP del VI	0 (0)†‡	24 (46)*§	6 (38)*§	0 (0)*‡	< 0,0001
Infiltración adiposa del VI	0 (0)*‡	36 (69)*§	7 (44)*§	0 (0)*‡	< 0,0001
RTG del VI	0 (0)*‡	35 (67)*§	14 (88)*§	0 (0)*‡	< 0,0001
Anomalías tisulares del VI	0 (0)*‡	52 (100)*§	16 (100)*§	0 (0)*‡	< 0,0001

Los valores corresponden a media ± DE o a n (%). \*  $p < 0,05$  frente a predominio de afectación de VI. †  $p < 0,05$  frente a CRM negativa. ‡  $p < 0,05$  frente a afectación biventricular. §  $p < 0,05$  frente a afectación aislada del VD. Abreviaturas como en la **tabla 1**.

para el riesgo a 5 años calculado con el empleo de la puntuación del riesgo de MAVD con el riesgo a 5 años observado en los pacientes con afectación aislada del VD y los pacientes con afectación del VI. Se pone claramente de manifiesto que el riesgo observado es mayor que el riesgo calculado en los pacientes con afectación del VI, mientras que no hay una diferencia significativa en los pacientes con una afectación aislada del VD. En promedio, en los pacientes con afectación del VI, el riesgo observado a 5 años fue un 27 ± 8% superior al riesgo calculado. Tiene interés señalar que no se produjo ningún evento en los pacientes con una forma de presentación con afectación aislada del VD y que el riesgo de MAVD a 5 años fue < 15%.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio, evaluamos el valor pronóstico de diferentes formas de presentación en la CRM en los pacientes con un diagnóstico definitivo de MAVD. El principal hallazgo del estudio fue que la afectación del VI se asocia a un pronóstico peor que el de la afectación aislada del VD y que el de la forma de presentación con una CRM negativa. La puntuación del riesgo de MAVD a 5 años es capaz de predecir los eventos en los pacientes con una forma de presentación con afectación aislada del VD, pero infravalora el riesgo en los pacientes con una afecta-

**TABLA 5. Características de los pacientes con y sin eventos del criterio de valoración principal**

	Criterio de valoración		Valor de p
	Sí (n = 48)	No (n = 92)	
Edad, años	46 ± 15	40 ± 17	0,03
Hombres	32 (71)	65 (68)	0,75
Hipertensión arterial	8 (18)	22 (23)	0,74
Diabetes	1 (2)	6 (6)	0,54
Dislipidemia	9 (20)	20 (21)	0,23
Antecedentes familiares de EC	3 (7)	6 (6)	0,69
Antecedentes familiares de MAVD/DAVD	8 (18)	24 (26)	0,51
Análisis genético positivo, total	16 (36)	38 (40)	0,61
PKP2	7 (16)	20 (21)	0,44
DSP	4 (9)	10 (11)	0,76
JUP	1 (2)	4 (4)	0,55
DSG2	4 (9)	4 (4)	0,27
DSC2	0 (0)	0 (0)	
Criterio mayor de repolarización en el ECG	17 (38)	24 (25)	0,21
Criterio mayor de despolarización en el ECG	2 (5)	5 (6)	0,86
Criterio mayor de arritmias	6 (13)	31 (32)	0,74
Criterio mayor ecocardiográfico del TF	17 (38)	39 (41)	0,53
Criterio mayor de CRM	12 (26)	28 (29)	0,84
Criterio mayor de BEM	5 (11)	9 (9)	0,56
Forma de presentación clínica			
Palpitaciones	16 (36)	38 (39)	0,20
Síncope cardiaco	11 (24)	8 (8)	0,015
TVNS	37 (78)	43 (47)	0,0009
Número de ESV en 24 horas	1232 (1001-4858)	823 (223-1023)	0,001
Puntuación de riesgo de MAVD/DAVD a 5 años	25 (17-46)	18 (10-32)	0,001
Tratamiento			
Betabloqueantes	40 (89)	85 (88)	0,99
Inhibidores de la ECA	12 (27)	14 (15)	0,10
Fármacos antiarrítmicos	20 (44)	22 (23)	0,017
Diuréticos	6 (13)	8 (8)	0,38
DAI	34 (76)	17 (18)	< 0,0001
CRM			
Afectación aislada del VD	12 (27)	46 (47)	0,03
Biventricular	25 (49)	27 (31)	0,04
Predominio de afectación del VI	11 (24)	6 (5)	0,004
CRM negativa	0 (0)	14 (15)	0,005
FE del VD, %	51 ± 12	54 ± 15	0,48
FE del VD < 40%	10 (22)	8 (8)	0,03
iVTD del VD, ml/m <sup>2</sup>	104 ± 40	100 ± 32	0,54
AMP del VD	32 (71)	65 (66)	0,61
Infiltración adiposa del VD	21 (47)	36 (38)	0,33
RTG del VD	7 (16)	15 (16)	0,99
FE del VI, %	57 ± 12	60 ± 9	0,21
FE del VI < 50%	7 (16)	11 (12)	0,59
iVTD del VI, ml/m <sup>2</sup>	86 ± 17	86 ± 23	0,97
AMP del VI	15 (33)	16 (17)	0,048
Infiltración adiposa del VI	20 (44)	23 (24)	0,016
RTG del VI	21 (47)	28 (30)	0,048
Afectación del VI	36 (73)	32 (37)	< 0,0001
Alguna anomalía en la CRM	48 (100)	78 (84)	0,005

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (25 - 75). Los criterios de valoración principales son la MSC abortada, la MSC abortada y la activación apropiada del DAI.

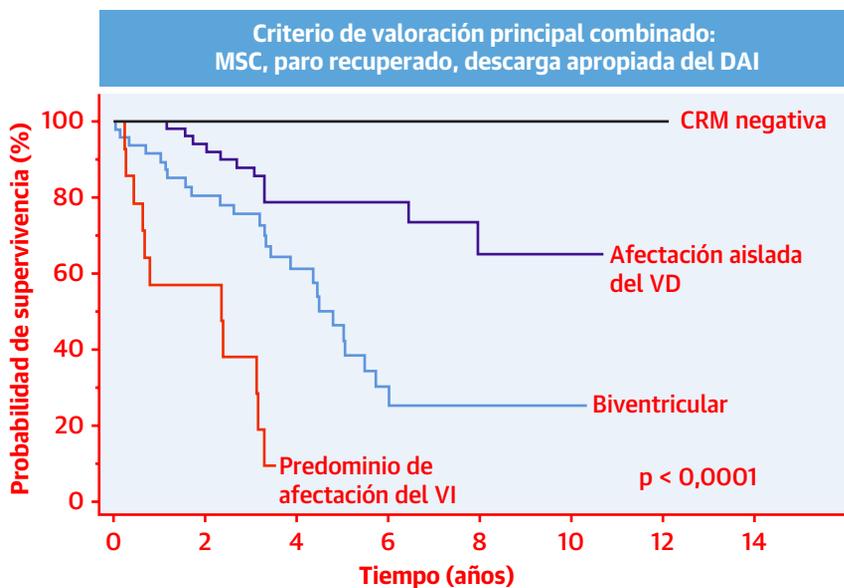
Abreviaturas como en las tablas 1 a 3.

ción del VI (biventricular o de predominio del VI) en la CRM. De hecho, la afectación del VI tuvo un valor pronóstico aditivo respecto al de la puntuación del riesgo de MAVD a 5 años según indica la reclasificación significativa del riesgo del criterio de valoración principal combinado formado por la MSC, el paro cardiaco recuperado y la descarga apropiada del DAI. En el análisis multivariante, la afectación del VI, la forma de presentación con predominio del VI y la puntuación del riesgo de MAVD a 5 años fueron factores predictivos de los eventos del criterio de valoración combinado.

En el presente estudio no se produjo ningún evento en los pacientes con un diagnóstico definitivo de MAVD pero que tenían una CRM completamente negativa, lo cual confirma que la expresión fenotípica es un requisito para la aparición de eventos cardiacos en los pacientes con MAVD. Los criterios de 2010 del TF para el diagnóstico de la MAVD se elaboraron con el objetivo explícito de aumentar la sensibilidad en el diagnóstico de esta miocardiopatía, y de facilitar el diagnóstico clínico en los familiares de primer grado, que a menudo presentan una expresión incompleta de la enfermedad (1). Algunos de los criterios diagnósticos pueden considerarse «basados en el genotipo», como la identificación de una mutación específica, los antecedentes familiares de MAVD y los antecedentes familiares de MSC. Otros criterios están «basados en el fenotipo», como la presencia de anomalías en el electrocardiograma, los episodios de taquicardia ventricular, los signos histológicos de sustitución fibroadiposa en el miocardio y las anomalías estructurales evaluadas mediante ecocardiografía y/o CRM.

Un portador de una mutación o un paciente con un familiar de primer grado al que se ha diagnosticado anteriormente una MAVD pueden tener un diagnóstico definitivo de esta miocardiopatía cumpliendo tan solo 2 criterios «fenotípicos» menores, menos específicos (como por ejemplo, anomalías menores de la onda T, > 500 ESV en la monitorización Holter). Los resultados del presente estudio ponen de manifiesto que, en una situación de este tipo, la presencia de anomalías en la CRM puede tener interés para confirmar una expresión fenotípica de esta miocardiopatía y predecir el pronóstico. Zorzi *et al.* (18) obtuvieron resultados similares y mostraron que, en una población formada por 116 portadores de mutaciones de genes desmosómicos, la inmensa mayoría de los eventos de arritmias malignas se producían en los pacientes con una expresión fenotípica manifiesta de la MAVD. En ese estudio, la prevalencia de los criterios morfológicos mayores y de una disfunción VD moderada-grave fue significativamente mayor en los pacientes con eventos cardiacos en comparación con los demás pacientes, mientras que la prevalencia del síncope inexplicado y de la TVNS no mostró diferencias, lo cual sugiere un valor pronóstico relevante de un fenotipo

**FIGURA 1.** Supervivencia sin eventos en pacientes con diferentes formas de presentación de la MAVD en la CRM



Número en riesgo:

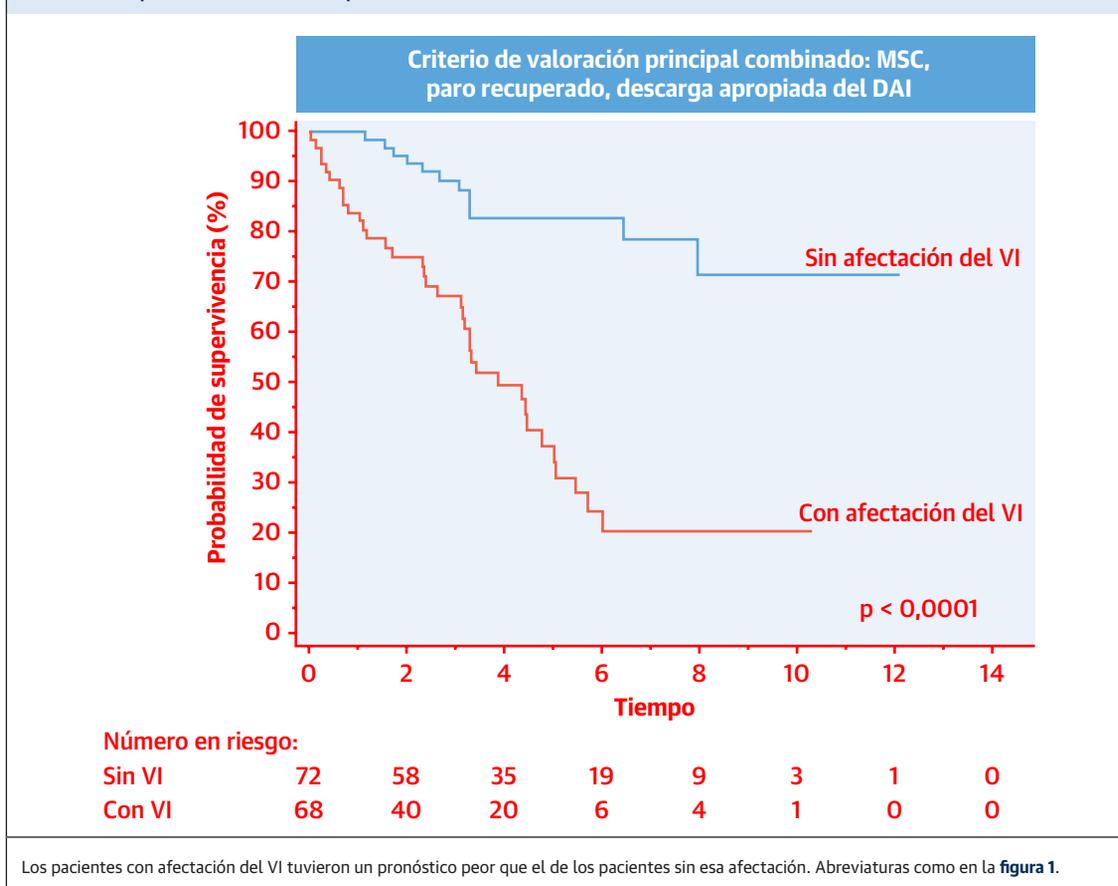
Biventricular	52	34	20	6	4	1	0	0
Predominio de afectación del VI	16	6	0	0	0	0	0	0
Afectación aislada del VD	58	47	28	15	8	2	0	0
CRM negativa	14	11	7	4	1	1	1	0

Los pacientes con formas de presentación de la MAVD en la CRM de predominio en el VI y biventriculares tuvieron un pronóstico peor que el de los pacientes con una afectación aislada del VD o una CRM negativa. El predominio de afectación del VI tuvo un pronóstico peor que el de la afectación aislada del VD ( $p < 0,0001$ ) y el de la afectación biventricular ( $p = 0,0001$ ). La afectación biventricular tuvo un pronóstico peor que el de la afectación aislada del VD ( $p = 0,0007$ ). CRM = cardiorresonancia magnética; DAI = desfibrilador automático implantable; MAVD = miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MSC = muerte súbita cardíaca; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo.

morfofuncional. Observamos una diferencia pronóstica significativa entre las 4 formas de presentación distintas de la MAVD en la CRM: CRM negativa, afectación aislada del VD, biventricular y predominio de afectación del VI. En general, cuando estaba afectado el VI, como en las formas de presentación con predominio del VI o biventricular, el pronóstico era peor (19). En nuestra población, los pacientes con una MAVD con afectación aislada del VD o biventricular tenían un volumen VD superior y una FEVI y FEVD inferiores a lo observado en los pacientes con una forma de presentación con predominio del VI. Esto puede sugerir que en la MAVD con predominio del VI, el riesgo de eventos mayores podría tener trascendencia también en ausencia de un deterioro funcional o estructural manifiesto. Esto tiene importancia clínica e incrementa el valor diagnóstico y pronóstico de la CRM, ya que en estos pacientes la ecocardiografía podría ser normal.

Se observó una relación interesante entre estas formas de presentación fenotípicas en la CRM y el genotipo

específico: las mutaciones del *DSG2* se asociaban de manera prevalente con una afectación del VI, las mutaciones del *DSP* tenían una afectación del VI en casi el 60% de los casos, mientras que las mutaciones del *PKP2* se asociaban a una presentación con afectación aislada del VD o de tipo biventricular y estaban ausentes en la forma de presentación con predominio del VI. Estas observaciones son coherentes con los resultados presentados por Syrris *et al.* (20), que demostraron que la mutación del *DSG2* se asocia de manera predominante a la afectación del VI. De forma análoga, se ha descrito también una afectación frecuente del VI en el estudio de Baucé *et al.* (21) en pacientes con mutaciones del *DSP*. En cambio, la mutación del *PKP2*, que se observó en alrededor de la mitad de nuestros pacientes con un genotipo positivo, se asoció con más frecuencia a una afectación del VD y a unos valores del índice de volumen telediastólico del VD superiores a los observados en las demás mutaciones. Estas observaciones fueron cohe-

**FIGURA 2.** Supervivencia sin eventos en pacientes con o sin afectación del VI**TABLA 6.** AUC, sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para la predicción de los eventos cardiacos mayores

	AUC	Sensibilidad, %	Especificidad, %	VPP, %	VPN, %
Riesgo de MAVD a 5 años > 5%	0,55 (0,46-0,64)*	98 (89-100)	13 (7-22)	37 (35-39)	92,3 (62-99)
Riesgo de MAVD a 5 años > 15%	0,61 (0,53-0,69)	83 (70-93)	39 (29-50)	42 (37-47)	82 (69-90)
Riesgo de MAVD a 5 años > 25%	0,54 (0,45-0,62)*	52 (37-67)	55 (45-66)	37,8 (30-46)	69 (61-76)
Riesgo de MAVD a 5 años > 50%	0,58 (0,50-0,67)*	23 (12-37)	94 (86-98)	65 (42-82)	70 (66-73)
TVNS	0,65 (0,57-0,73)	77 (63-88)	53 (43-64)	46 (40-53)	81,7 (72-89)
Síncope cardiaco	0,60 (0,51-0,68)	27 (15-42)	93 (86-97)	68 (66-84)	69 (66-74)
FE del VD < 40%	0,55 (0,48-0,65)*	21 (9-36)	90 (82-96)	50 (29-71)	74 (70-77)
AMP del VD	0,48 (0,39-0,57)	63 (47-77)	33 (24-43)	29 (24-35)	67 (55-76)
Infiltración adiposa del VD	0,52 (0,44-0,61)	44 (29-59)	61 (50-71)	37 (28-48)	67 (60-74)
RTG del VD	0,49 (0,41-0,58)	15 (6-28)	84 (74-91)	32 (17-52)	65 (62-69)
AMP del VI	0,59 (0,49-0,67)*	33 (20-48)	85 (76-91)	53,3 (37-68)	71 (66-75)
Infiltración adiposa del VI	0,63 (0,51-0,71)	48 (33-63)	78 (68-86)	53,4 (41-65)	74,3 (68-79)
RTG del VI	0,60 (0,50-0,67)	48 (33-63)	72 (61-81)	46,7 (35-58)	73 (65-76)
Alguna anomalía en la CRM	0,58 (0,49-0,66)	100 (93-100)	15 (9-24)	38 (36-41)	100 (98-100)
Afectación aislada del VD	0,38 (0,26-0,43)*	25 (14-40)	50 (39-61)	21 (13-31)	56 (50-62)
Biventricular	0,61 (0,53-0,70)	52 (37-67)	71 (60-80)	48 (38-58)	74 (67-80)
Predominio de afectación del VI	0,59 (0,50-0,67)	23 (12-37)	95 (88-98)	68 (44-86)	70 (67-73)
Afectación del VI	0,70 (0,62-0,78)	75 (60-86)	67 (55-75)	52 (45-61)	83,3 (75-89)

Los valores corresponden a *odds ratio* (intervalo de confianza del 95%). \* Diferencia significativa en comparación con el AUC de la afectación del VI.  
AUC = área bajo la curva; VPN = valor predictivo negativo; VPP = valor predictivo positivo; otras abreviaturas como en las **tablas 1 y 2**.

rentes con las de la evidencia previa (22). En un modelo de ratones *knockout* para el *PKP2*, Cerrone et al. (23) demostraron que el fenotipo cardiaco de esta mutación empezaba con un corazón normal que daba paso a una miocardiopatía VD prevalente con dilatación y disfunción, y finalmente a una afectación biventricular e insuficiencia cardiaca. La asociación entre la mutación del *PKP2* y la insuficiencia cardiaca fue demostrada también en el ser humano por Visser et al. (24), que observaron la presencia de esa mutación en el 62,5% de los pacientes con MAVD e insuficiencia cardiaca. Nuestros resultados confirmaron estas observaciones al indicar que la insuficiencia cardiaca se produjo con más frecuencia en los pacientes con mutaciones del *PKP2* que en los que tenían otras mutaciones, y fue más común en los pacientes con una forma de presentación con afectación aislada del VD o biventricular que en los que tenían una presentación con predominio de VI. En cambio, el predominio del VI se asoció con más frecuencia a los eventos arrítmicos ventriculares como la MSC, la descarga apropiada del DAI y el paro cardiaco recuperado. Podríamos plantear la hipótesis de que el mayor riesgo de eventos asociado a la afectación del VI podría ser determinado en la MAVD biventricular por el hecho de que puede considerarse que ésta constituye una evolución o un estadio más avanzado que la forma de presentación con afectación aislada del VD, y en la MAVD con predominio de VI por el hecho de que puede considerarse una enfermedad completamente diferente, con un genotipo subyacente, un fenotipo en las exploraciones de imagen y un perfil de riesgo con mayor carácter arritmogénico pero con un menor deterioro funcional. Dada esta diferencia en el perfil de riesgo de las distintas formas de MAVD, es probable que sea necesario un tratamiento diferente. La puntuación del riesgo de MAVD fue propuesta recientemente por Cadrin-Tourigny et al. (7) para la predicción del riesgo de arritmias ventriculares malignas a 5 años. Sin embargo, de los 340 pacientes con mutaciones evaluados en el estudio de Cadrin-Tourigny et al. (7), 258 pacientes (76%) tenían una mutación del *PKP2*, mientras que el *DSP* estaba afectado en un 7% y el *DSG2* en un 5% de los pacientes. Esta distribución asimétrica de los genes mutados podría explicar la ausencia de todas las anomalías del VI incluidas en el modelo de riesgo de MAVD a 5 años. De hecho, los resultados del presente estudio indicaron que el riesgo a 5 años calculado con la puntuación de MAVD mostraba una buena correspondencia con el riesgo observado en la forma de presentación con afectación aislada del VD, y esto se confirma también por la evidencia de que no se produjo ningún evento en los pacientes con una afectación aislada del VD con una puntuación del riesgo de MAVD a 5 años < 15%, que fue el valor de corte de esta puntuación para la predicción de los eventos. En cambio, tal como

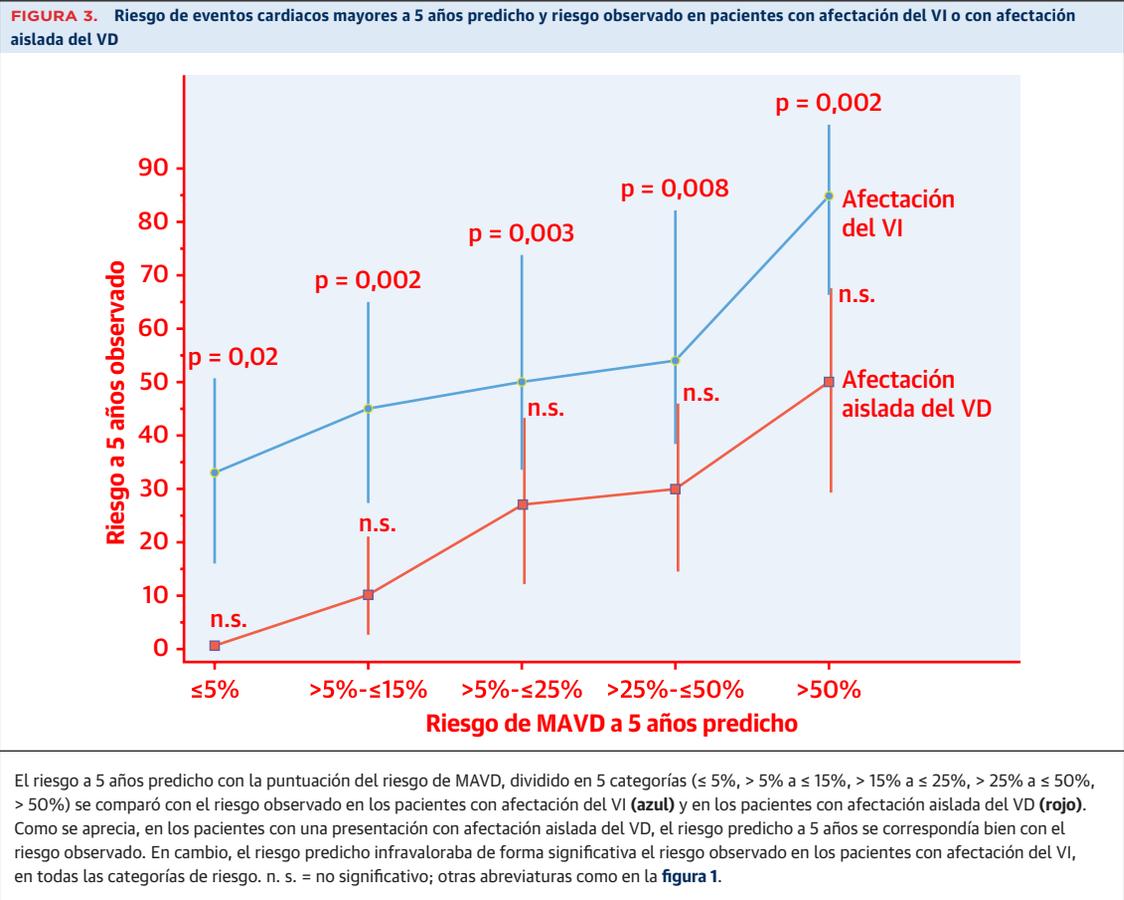
**TABLA 7. Análisis de regresión de Cox univariante y multivariante para la predicción del criterio de valoración combinado**

	Univariante			Multivariante*		
	HR	IC del 95%	Valor de p	HR	IC del 95%	Valor de p
Edad	1,03	1,01-1,04	0,0018			
Sexo	1,2	0,7-2,3	0,54			
Número de ESV en 24 horas	2,9	0,9-7,2	0,08			
FE del VD	2,2	1,1-4,9	0,044			
Inversión de la onda T, n	1,2	1,1-1,5	0,032			
TVNS	2,5	1,3-5,1	0,01			
Síncope	2,1	1,05-4,1	0,036			
Riesgo de MAVD a 5 años	1,02	1,1-1,1	0,0034	1,02	1,01-1,04	0,03
Mutación genética, <i>DSG2</i>	4,6	1,6-13,5	0,005			
Resultado de la CRM						
iVTD del VD	3,0	0,9-9,7	0,07			
AMP del VD	0,9	0,5-1,8	0,83			
Infiltración adiposa del VD	1,2	0,6-2,1	0,62			
RTG del VD	1,6	0,6-4,2	0,36			
FE del VI	1,9	0,7-5,2	0,20			
iVTD del VI	0,8	0,3-1,9	0,62			
AMP del VI	2,1	1,0-4,3	0,057			
Infiltración adiposa del VI	2,1	1,15-3,73	0,015			
RTG del VI	2,0	1,1-3,6	0,02			
Anomalías tisulares totales	0,3	0,2-0,7	0,007			
Forma de presentación de la MAVD, predominio izquierdo	15	6,3-36,5	< 0,0001	3,4	1,6-7,3	0,0014
Afectación del VI	4,9	2,5-9,5	< 0,0001	4,2	2,1-8,4	0,0001

El criterio de valoración combinado está formado por la MSC, el paro cardiaco recuperado y la descarga apropiada del DAI. \* En el análisis multivariante se incluyeron tan solo las variables con un valor de p significativo en el análisis univariante.  
HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

muestra claramente la **figura 3**, la puntuación del riesgo de MAVD a 5 años infravaloraba de manera significativa el riesgo de los pacientes con afectación del VI. Estos resultados sugieren que la puntuación del riesgo de MAVD puede ser válida tan solo para la forma de presentación con afectación aislada del VD, pero no cuando hay una afectación del VI.

Además, la FEVI y la FEVD fueron los únicos parámetros de exploraciones de imagen analizados para generar la puntuación del riesgo de MAVD. La inclusión de las anomalías tisulares y las anomalías del movimiento de la pared, así como del volumen del VD y el VI, podría haber modificado la puntuación final. En nuestro estudio, las anomalías del movimiento de la pared del VD y las anomalías tisulares no se asociaron a los eventos del criterio de valoración principal, mientras que sí se observó una asociación significativa con las anomalías del movimiento de la pared, la infiltración adiposa y el RTG del VI. Tiene interés señalar que ninguna de estas anomalías del VI, considerada de forma aislada, era suficiente para predecir los eventos mayores, pero su combinación, es decir,



la afectación del VI, fue el mejor predictor independiente para el criterio de valoración principal combinado. La afectación del VI permitió realizar una reclasificación del riesgo de eventos a 5 años en comparación con la puntuación de la MAVD, y ello condujo a una reclasificación significativa del riesgo de los pacientes. Por último, en el estudio de Cadrin-Tourigny *et al.* (7), se incluyeron en el criterio de valoración combinado los episodios de taquicardia ventricular con una duración de  $\geq 30$  s a  $\geq 100$  latidos/min y sin compromiso hemodinámico, que no pueden considerarse un indicador sustitutivo de la MSC. Para superar esta limitación, nosotros evaluamos la puntuación de riesgo a 5 años con el empleo de la muerte súbita o su indicador sustitutivo.

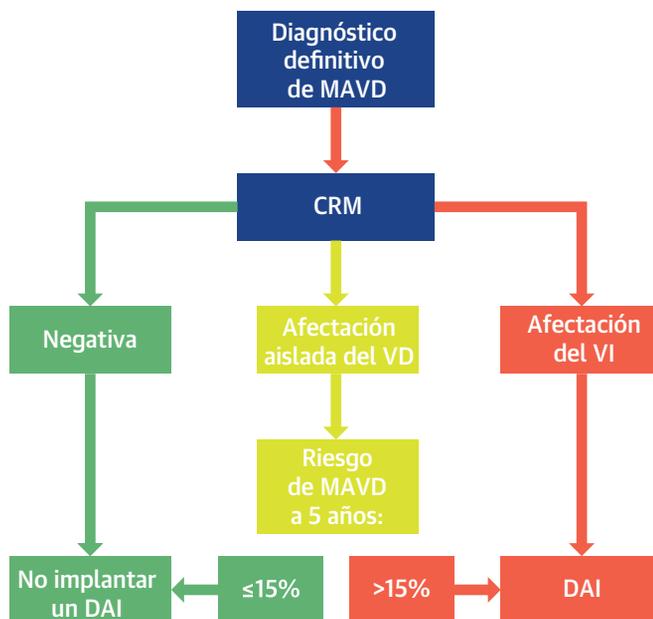
Proponemos el algoritmo que se muestra en la **ilustración central**, según el cual la decisión de implantar un DAI en los pacientes con un diagnóstico definitivo de MAVD se basa en el fenotipo observado en la CRM. En caso de afectación del VI, el riesgo medio era siempre  $> 15\%$ , por lo que debe recomendarse el implante. En caso de afectación aislada del VD, debe usarse la puntuación del riesgo de MAVD a 5 años para evaluar el riesgo y se sugiere el implante cuando el riesgo es  $> 15\%$ . Por últi-

mo, no debe realizarse el implante de un DAI en los pacientes con una CRM completamente negativa. Con el empleo de este algoritmo, en nuestra población, se habrían predicho 48 de 48 eventos cardíacos y se hubiera implantado un DAI en 106 pacientes. Sin embargo, teniendo en cuenta el número sustancial de pacientes con afectación del VI y sin ningún evento, serán necesarios nuevos estudios para evaluar los factores predictivos de los eventos cardíacos mayores en los pacientes con afectación del VI.

El tratamiento con betabloqueantes está indicado para la prevención de los eventos arrítmicos en la MAVD. En nuestro estudio, en el que el 90% de los pacientes estaban siendo tratados con fármacos betabloqueantes en el momento de la inclusión, la prevalencia de eventos fue mayor en los pacientes no tratados con estos fármacos (50% frente a 32%), pero esta diferencia no era significativa, debido probablemente al bajo número de pacientes sin tratamiento con betabloqueantes.

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** La principal limitación de este estudio es el pequeño tamaño de la población evaluada. Sin embargo, teniendo en cuenta la prevalencia

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Algoritmo propuesto para el implante de un desfibrilador automático implantable en pacientes con miocardiopatía ventricular derecha arritmogénica en función de las diferentes formas de presentación en la cardiorresonancia magnética



Aquaro, G.D. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(22):2753-65.

Los resultados de este estudio pusieron de manifiesto una diferencia de pronóstico con las distintas formas de presentación de la MAVD en la CRM. En los pacientes con una CRM negativa, el pronóstico fue bueno, y no podía recomendarse el uso de un DAI. En los pacientes con una afectación aislada del VD, la puntuación del riesgo de MAVD a 5 años es válida, y el valor de corte de > 15% fue el que predijo con mayor exactitud los eventos del criterio de valoración. En el caso de la afectación del VI, el riesgo a 5 años observado fue siempre > 15%, por lo que se recomienda el empleo de un DAI. CRM = cardiorresonancia magnética; DAI = desfibrilador automático implantable; MAVD = miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo.

de esta miocardiopatía en la población general, este es el estudio más amplio realizado con CRM en la MAVD.

En el momento de la inclusión, tan solo en la mitad de los pacientes se había realizado una evaluación genética. Sin embargo, la prevalencia de mutaciones en esta población es coherente con la experiencia previa existente (2).

Por último, un estudio reciente ha puesto de manifiesto un aumento de T1 nativa en el miocardio del VI en los pacientes con MAVD (25). En nuestro estudio no realizamos un mapeo de T1 en nuestros pacientes, ya que en el momento de la inclusión no se disponía de esta técnica en todos los laboratorios de CRM. Serán necesarios nuevos estudios para evaluar el valor diagnóstico y pronóstico del mapeo de T1 en la MAVD.

## CONCLUSIONES

La evaluación del fenotipo de CRM en la MAVD tiene interés clínico y pronóstico. Los pacientes con una CRM completamente negativa tienen un buen pronóstico, con

independencia de la puntuación del riesgo de MAVD a 5 años. La afectación del VI se asoció a un pronóstico peor que el de la forma de presentación con afectación aislada del VD, y junto con el patrón de predominio del VI y la puntuación del riesgo de MAVD a 5 años constituye un factor predictivo independiente para el criterio principal de valoración (muerte súbita, descarga apropiada del DAI o paro cardíaco recuperado). La puntuación del riesgo de MAVD a 5 años es válida para predecir el riesgo en los pacientes con una forma de presentación con afectación aislada del VD, pero infravalora el riesgo en caso de afectación del VI. Sin embargo, los resultados de este análisis exploratorio deberán confirmarse en futuros estudios.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Giovanni Donato Aquaro, Fondazione Toscana G. Monasterio, Via Giuseppe Moruzzi, 1, 56124 Pisa, Italia. Correo electrónico: [aquaro@ftgm.it](mailto:aquaro@ftgm.it). Twitter: [@gdaqua](https://twitter.com/gdaqua).

## PERSPECTIVAS

**COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE**

**APLICACIÓN DE TÉCNICAS:** Las imágenes de CRM permiten diferenciar la MAVD que afecta solamente al ventrículo derecho de las de la MAVD con afectación predominante del VI y las de los pacientes con una afectación biventricular. Cada una de ellas se caracteriza por unas mutaciones desmosómicas y un

pronóstico diferente, y la afectación del VI se asocia a un pronóstico peor que el de la enfermedad con afectación aislada del VD.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** Deberán realizarse nuevas investigaciones para identificar factores predictivos de arritmias malignas en los pacientes con MAVD y afectación del VI.

## BIBLIOGRAFÍA

- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010;121:1533-41.
- Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2017;376:61-72.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2175-87.
- Bennett RG, Haqqani HM, Berrueto A, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy in 2018-2019: ARVC/ALVC or both? *Heart Lung Circ* 2019;28:164-77.
- Marcus FI, Edson S, Towbin JA. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a practical guide for physicians. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1945-8.
- Calkins H, Corrado D, Marcus F. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2017;136:2068-82.
- Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2019;40:1850-8.
- Miani D, Pinamonti B, Bussani R, Silvestri F, Sinagra G, Camerini F. Right ventricular dysplasia: a clinical and pathological study of two families with left ventricular involvement. *Br Heart J* 1993;69:151-7.
- Pinamonti B, Sinagra G, Salvi A, et al. Left ventricular involvement in right ventricular dysplasia. *Am Heart J* 1992;123:711-24.
- Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, et al. Etiology of sudden death in sports: insights from a United Kingdom regional registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2108-15.
- Te Riele AS, James CA, Philips B, et al. Mutation-positive arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: the triangle of dysplasia displaced. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:1311-20.
- Aquaro GD, Pingitore A, Di Bella G, et al. Prognostic role of cardiac magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2018;122:1745-53.
- Richards S, Aziz N, Bale S, 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* 2015;17:405-24.
- Todiè G, Neglia D, Ghione S, et al. Right ventricular remodelling in systemic hypertension: a cardiac MRI study. *Heart* 2011;97:1257-61.
- Aquaro GD, Camastra G, Monti L, et al. Reference values of cardiac volumes, dimensions, and new functional parameters by MR: a multicenter, multivendor study. *J Magn Reson Imaging* 2017;45:1055-67.
- Aquaro GD, Barison A, Todiè G, et al. Usefulness of combined functional assessment by cardiac magnetic resonance and tissue characterization versus task force criteria for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;118:1730-6.
- Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Circulation* 2015;132:441-53.
- Zorzi A, Rigato I, Pilichou K, et al. Phenotypic expression is a prerequisite for malignant arrhythmic events and sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2016;18:1086-94.
- Pinamonti B, Dragos AM, Pyxaras SA, et al. Prognostic predictors in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from a 10-year registry. *Eur Heart J* 2011;32:1105-13.
- Syrris P, Ward D, Asimaki A, et al. Desmoglein-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a genotype-phenotype characterization of familial disease. *Eur Heart J* 2007 Mar;28:581-8.
- Bauce B, Basso C, Rampazzo A, et al. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations. *Eur Heart J* 2005;26:1666-75.
- Jacob KA, Noorman M, Cox MG, Groeneweg JA, Hauer RN, van der Heyden MA. Geographical distribution of plakophilin-2 mutation prevalence in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Neth Heart J* 2012;20:234-9.
- Cerrone M, Montnach J, Lin X, et al. Plakophilin-2 is required for transcription of genes that control calcium cycling and cardiac rhythm. *Nat Commun* 2017;8:106.
- Vischer AS, Castelletti S, Syrris P, McKenna WJ, Pantazis A. Heart failure in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: genetic characteristics. *Int J Cardiol* 2019;286:99-103.
- Bourfiss M, Prakken NHJ, van der Heijden JF, et al. Diagnostic value of native T1 mapping in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12 Pt 1:1580-2.

**PALABRAS CLAVE** miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, puntuación del riesgo de MAVD, cardiorresonancia magnética, afectación izquierda, pronóstico

**APÉNDICE** Consúltense el apartado de Métodos ampliado en la versión *online* de este artículo.