

MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA

ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY

PAULA MÓRLANES GRACIA¹, TOMÁS RIPOLL-VERA².

RESUMEN

La miocardiopatía arritmogénica (MCA) es una enfermedad de carácter genético caracterizada por la sustitución fibroadiposa del músculo cardíaco, lo cual predispone al desarrollo de insuficiencia cardíaca, arritmias y muerte súbita (MS). Dentro de sus formas de presentación se incluyen la variante de afectación del ventrículo derecho (VD), la forma biventricular y la variante predominantemente izquierda. El origen de esta afección es debido con mayor frecuencia a mutaciones en genes desmosómicos. El modo de herencia más frecuente es la autosómica dominante con penetrancia incompleta, aunque existen a su vez formas autosómicas recesivas como el síndrome de Naxos y el síndrome de Carvajal-Huerta con afectación cardíaca y dermatológica. Además se han descrito otras variantes patogénicas de genes no desmosómicos.

El diagnóstico de la MCA continúa siendo un reto, debido a que comparte características similares a la miocarditis, sarcoidosis, miocardiopatía dilatada (MCD) y al corazón de atleta.

Para su diagnóstico se utilizan los criterios internacionales que fueron revisados en el año 2010, sin embargo, se ha detectado un infradiagnóstico de esta patología debido al espectro de fenotipos que incluye. De hecho, no se han establecido criterios para el diagnóstico de las variantes a predominio izquierdo.

A consecuencia de los avances en la interpretación estructural, funcional y caracterización tisular mediante el realce de contraste, la resonancia magnética cardíaca (RMC) se ha convertido en una técnica de imagen complementaria esencial en el diagnóstico de esta enfermedad. Por ello, dentro de los criterios actuales propuestos para el diagnóstico de la MCA, los "Criterios de Padua", se incluyen parámetros evaluados por RMC cardíaca, además de incorporar otras variables como son las anomalías en la repolarización/desrepolarización y arritmias ventriculares sugestivas de fenotipo con afectación del ventrículo izquierdo. Sin embargo, todavía requieren validación y evaluación futura en estudios clínicos.

La predisposición de esta enfermedad a arritmias ventriculares hace necesaria la estratificación de riesgo de MS. La colocación de cardiodesfibrilador implantable (CDI) en casos de MS resucitada y taquicardia ventricular con compromiso hemodinámico es indiscutible. También estaría indicado en casos de síncope inexplicado y taquicardia ventricular sostenida.

Para el tratamiento de las arritmias la administración de fármacos antiarrítmicos es frecuente, y la ablación podría ser factible, aunque se considera un procedimiento paliativo por la elevada recurrencia de arritmias.

En la actualidad se encuentran en desarrollo terapias de medicina molecular personalizada que parecen producir regresión fenotípica de los miocardiocitos y han aportado información acerca de la patogénesis de esta enfermedad.

Palabras clave: miocardiopatía arritmogénica, genética, miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho, arritmias ventriculares.

ABSTRACT

Arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) is a genetic disease characterized by fibrofatty replacement of the heart muscle, which predisposes to the development of heart failure, arrhythmias, and sudden death. Its forms of presentation include the right ventricular (RV) variant, the biventricular form, and the predominantly left variant. The origin of this condition is most often due to mutations in desmosomal genes. The most frequent mode of inheritance is autosomal dominant with incomplete penetrance, although there are in turn autosomal recessive forms such as Naxos disease and Carvajal-Huerta syndrome with cardiac and dermatological involvement. In addition, other pathogenic variants of non-desmosomal genes have been described.

The diagnosis of ACM continues to be a challenge, because it shares characteristics similar to myocarditis, sarcoidosis, dilated cardiomyopathy (DCM) and athlete's heart.

For its diagnosis, the international criteria that were revised in 2010 are used; however, an underdiagnosis of this pathology has been detected due to the spectrum of phenotypes it includes; in fact, no criteria have been established for the diagnosis of left-dominant variants.

As a result of advances in structural and functional interpretation, and tissue characterization using contrast enhancement, cardiac magnetic resonance imaging (CMR) has become an essential complementary imaging technique in the diagnosis of this disease. Therefore, within the current criteria proposed for the diagnosis of ACM, the "Padua Criteria", parameters evaluated by cardiac MRI are included, in addition to incorporating other variables such as abnormalities in repolarization/depolarization and ventricular arrhythmias suggestive of phenotype with left ventricular involvement. However, they still require future validation and evaluation in clinical trials.

The predisposition of this disease to ventricular arrhythmias makes it necessary to stratify the risk of sudden death. The implantation of an implantable cardioverter defibrillator (ICD) in cases of aborted SCD and ventricular tachycardia with hemodynamic compromise is indisputable. It would also be indicated in cases of unexplained syncope and sustained ventricular tachycardia.

For the treatment of arrhythmias, the administration of antiarrhythmic drugs is frequent, and ablation could be feasible, although it is considered a palliative procedure due to the high recurrence of arrhythmias.

Personalized molecular medicine therapies are currently under development that appear to produce phenotypic regression of cardiomyocytes and have provided information about the pathogenesis of this disease.

Keywords: arrhythmogenic cardiomyopathy, genetics, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ventricular arrhythmias.

REVISTA CONAREC 2021;36(159):88-96 | [HTTPS://DOI.ORG/10.32407/RCON/2021159/0088-0096](https://doi.org/10.32407/RCON/2021159/0088-0096)

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía arritmogénica (MCA) es una enfermedad del músculo cardíaco de origen genético, producida mayormente por la alteración de los desmosomas cardíacos. Esta entidad es causa de muerte súbita (MS) y de arritmias ventriculares, sobre todo en jóvenes y deportistas, pudiendo ser incluso la MS la primera manifestación de la enfermedad¹. Su prevalencia en la población general se estima en 1:3.000-5.000 habitantes, aunque existen áreas con una mayor prevalencia, como es el caso de la región del Véneto italiano².

Los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de la MCA son complejos y afectan a diferentes vías de señalización molecular y a las uniones intercelulares. Los síntomas clásicos son palpitations,

1. Residente de Cardiología.
2. Jefe de Servicio de Cardiología. Unidad de Cardiopatías Familiares, Hospital Universitario Son Llatzer, Palma de Mallorca, España.
3. Doctor en Medicina y especialista en Cardiología. Jefe de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid (España). Investigador del Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV) Editor Asociado del Journal of Cardiac Failure y de JACC en español.

✉ **Correspondencia:** Tomás Ripoll Vera. Carretera de Manacor, km 4. 07198 – Palma de Mallorca, España. tripoll@hsl.es

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Recibido: 20/02/2021 | Aceptado: 02/03/2021

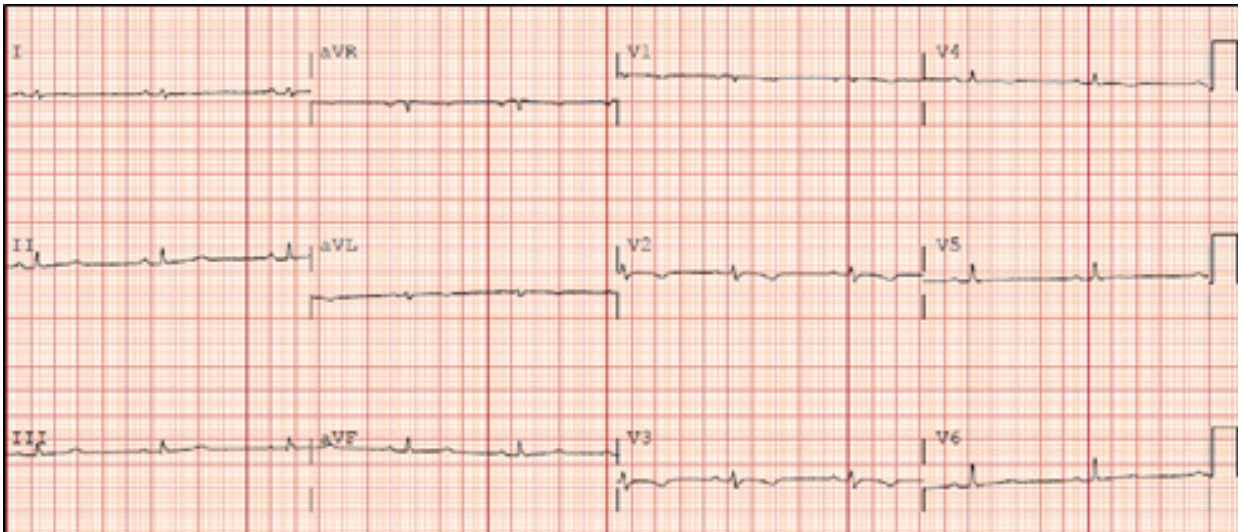


Figura 1. ECG de 12 derivaciones de un paciente con MCA de VD. Se destacan bajos voltajes del QRS y onda T negativa en precordiales derechas. No se observa onda épsilon.

síncope o presíncope e insuficiencia cardíaca en estadios más avanzados. En ocasiones, los pacientes pueden presentar un cuadro clínico similar a una miocarditis, o miopericarditis aguda o recidivante. El diagnóstico clínico es complejo debido a las características que comparte con otras enfermedades, como la miocardiopatía dilatada (MCD), la miocarditis o la sarcoidosis cardíaca. Además, en ocasiones el diagnóstico diferencial con ciertas variantes de la normalidad como el corazón de atleta o la infiltración grasa de la pared libre del ventrículo derecho (VD) genera dificultades diagnósticas³.

Las primeras series de casos publicados mostraron una afectación predominante del VD que se podía extender al ventrículo izquierdo (VI) en fases avanzadas, de ahí su antigua denominación como “displasia arritmogénica de ventrículo derecho”. Sin embargo, hoy sabemos que existen formas de MCA predominantemente izquierda y formas biventriculares claramente identificables desde estadios iniciales de la enfermedad y que pueden ser incluso más frecuentes que las formas derechas puras. Estos casos pueden ser difícilmente distinguibles de la MCD. Su diagnóstico genético es también complejo, dada la elevada prevalencia de mutaciones de significado incierto en genes desmosómicos⁴.

No existe por el momento un tratamiento específico, siendo el implante de un desfibrilador automático implantable (DAI) la única opción terapéutica eficaz para prevenir la MS. El uso de betabloqueantes, sotalol, amiodarona y la ablación de taquicardia ventricular son eficaces en la disminución de la incidencia de arritmias ventriculares y terapias frecuentes del DAI.

GENÉTICA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA

La MCA se hereda mayormente de forma autosómica dominante con una expresión fenotípica variable y una penetrancia incompleta, la cual es dependiente de la edad. Existen algunas formas raras sindrómicas transmitidas de modo autosómico recesivo, como la tríada que asocia pelo lanoso, queratodermia palmo-plantar no epidermolítica y MCA, denominada síndrome de Naxos en el caso de MCA derecha, y síndrome de Carvajal-Huerta en el caso de la MCA izquierda^{5,6}.

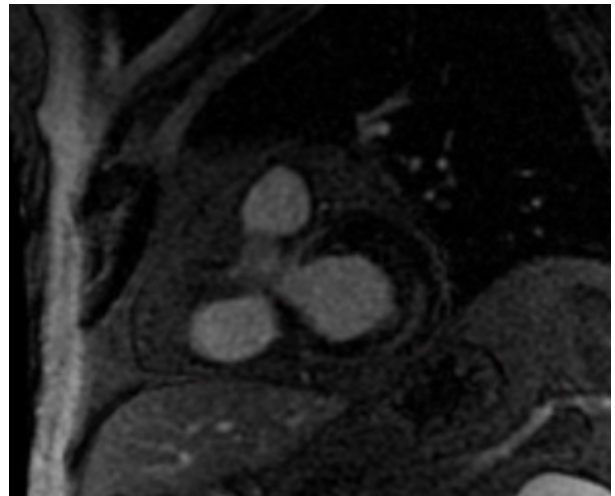


Figura 2. Resonancia Magnética Cardíaca de un paciente con MCA de VI. Se evidencian áreas de infiltración grasa epicárdica en VI, así como focos de realce tardío subepicárdico lineal en cara lateral basal.

Los mecanismos implicados en el desarrollo de la enfermedad son complejos y no del todo conocidos, e incluyen: alteraciones de los desmosomas cardíacos; alteraciones de las vías de señalización intracelular que intervienen en la regulación de diferentes procesos como la apoptosis; alteraciones de las corrientes iónicas (Na^+ , K^+ y Ca^{2+}), alteraciones de las uniones GAP (principalmente la conexina 43 [Cx43]) y de la transmisión del impulso eléctrico entre células adyacentes.

La principal causa de las alteraciones mencionadas anteriormente es una mutación a nivel de los genes que codifican proteínas desmosómicas. Los desmosomas son complejos proteicos de membrana, encargados de la adhesión intercelular y el mantenimiento de la integridad tisular, por lo que su alteración predispone a una respuesta anormal al estrés mecánico que puede activar las vías metabólicas anteriormente señaladas⁷. Los principales genes implicados son: placofilina-2 (*PKP2*), desmogleína-2 (*DSG2*), desmoplaquina (*DSP*), desmocolina-2 (*DSC2*) y la plakoglobina (*PKG*). La PKG juega un papel central en el control de

Tabla 1. Criterios diagnósticos de miocardiopatía arritmogénica (2010 Task Force Criteria for the Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy)¹⁰.

	Criterios mayores	Criterios menores
I. Disfunción global y/o regional y alteraciones estructurales	<ul style="list-style-type: none"> Por ecocardiograma bidimensional: Acinesia o discinesia regional del VD o aneurisma y 1 de los siguientes (fin de diástole): <ul style="list-style-type: none"> Eje largo paraesternal del TSVD: 32 mm (corregido por tamaño corporal [eje largo paraesternal/área de superficie corporal]: 19 mm/m²). Eje corto paraesternal del TSVD: 36 mm (corregido por tamaño corporal [eje corto paraesternal/ASC]: 21 mm/m²). Cambio de área fraccional = 33%. Por resonancia magnética: Acinesia o discinesia regional del VD o contracción disincrónica del VD y 1 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Relación de volumen diastólico final del VD con ASC = 110 ml/m² (hombres) o =100 ml/m² (mujeres). Fracción de eyección del VD = 40%. Por angiografía del VD: Acinesia o discinesia regional del VD o aneurisma. 	<ul style="list-style-type: none"> Por ecocardiograma bidimensional: Acinesia o discinesia regional del VD y 1 de los siguientes (fin de diástole): <ul style="list-style-type: none"> Eje largo paraesternal del TSVD: 29 a <32 mm (corregido por tamaño corporal [eje largo paraesternal/ASC]: 16 a <19 mm/m²). Eje corto paraesternal del TSVD: 32 a <36 mm (corregido por tamaño corporal [eje corto paraesternal/ASC]: 18 a <21 mm/m²). Cambio de área fraccional >33% a 40%. Por resonancia magnética: Acinesia o discinesia regional del VD o contracción disincrónica del VD y 1 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Relación del volumen diastólico final del VD con ASC = 100 a <110 mL/m² (hombres) o =90 a <100 mL/m² (mujeres). Fracción de eyección del VD >40% a =45%.
II. Caracterización del tejido	<ul style="list-style-type: none"> Miocitos residuales <60% por análisis morfométrico (o <50% si se calcula) con reemplazo fibroso del miocardio de la pared libre del VD en = 1 muestra, con o sin reemplazo adiposo del tejido en biopsia endomiocárdica. 	<ul style="list-style-type: none"> Miocitos residuales 60% a 75% por análisis morfométrico (o 50% a 65% si se calcula) con reemplazo fibroso del miocardio de la pared libre del VD en = 1 muestra, con o sin reemplazo adiposo del tejido en biopsia endomiocárdica.
III. Anormalidades de repolarización	<ul style="list-style-type: none"> Ondas T invertidas en las derivaciones precordiales derechas (V1, V2 y V3) o más allá en individuos >14 años (en ausencia de BCRD, QRS = 120 ms). 	<ul style="list-style-type: none"> Ondas T invertidas en derivaciones V1 y V2 en individuos >14 años (en ausencia de BCRD) o en V4, V5 o V6. Ondas T invertidas en V1, V2, V3 y V4 en individuos >14 años en presencia de BCRD.
IV. Anormalidades de despolarización/conducción	<ul style="list-style-type: none"> Onda Epsilon (señales reproducibles de baja amplitud entre el final del complejo QRS y el inicio de la onda T) en las precordiales derechas (V1 a V3). 	<ul style="list-style-type: none"> Potenciales tardíos por ECG de señal promediada en = 1 de 3 parámetros en ausencia de duración QRS de = 110 ms en ECG estándar: <ol style="list-style-type: none"> Duración QRS filtrado (QRSF) = 114 ms. Duración de QRS terminal <40 mV (duración de señal de baja amplitud) = 38 ms. Raíz media cuadrática del voltaje de la terminal 40 ms = 20 mV. Duración de la activación terminal de QRS = 55 ms medida desde el nadir de la onda S hasta al final de QRS, incluyendo R_r en V1, V2 o V3, en ausencia de BCRD.
V. Arritmias	<ul style="list-style-type: none"> Taquicardia ventricular sostenida o no, con morfología de rama izquierda con eje superior (QRS negativo o indeterminado en II, III y aVF y positivo en aVL). 	<ul style="list-style-type: none"> Taquicardia ventricular sostenida o no de configuración en el TSVD, morfología de BRI con eje inferior (QRS positivo en II, III y aVF y negativo en aVL) o de eje desconocido. >500 extrasístoles ventriculares por 24 horas (Holter).
VI. Historia familiar	<ul style="list-style-type: none"> M/DAVD confirmada en familiar de primer grado que cumple con los criterios actuales de la <i>Task Force</i>. M/DAVD confirmada patológicamente en autopsia o cirugía en familiar de primer grado. Identificación de mutación patogénica categorizada como asociada o probablemente asociada con M/DAVD en el paciente evaluado. 	<ul style="list-style-type: none"> Historia de M/DAVD en familiar de primer grado, en quien no es posible o práctico determinar si el mismo cumple con los criterios actuales de la <i>Task Force</i>. Muerte súbita prematura (<35 años) por M/DAVD sospechada en familiar de primer grado. M/DAVD confirmada patológicamente o por criterios actuales de la <i>Task Force</i> en familiar de segundo grado.

Definitive diagnosis: two major, or one major and two minor or four minor criteria from different diagnostic categories.

Borderline diagnosis: one major and one minor or three minor criteria from different diagnostic categories.

Possible diagnosis: one major or two minor criteria from different diagnostic categories.

importantes vías moleculares de señalización (Wnt/ β -catenin) que activan la expresión de genes involucrados en la transdiferenciación de los cardiomiocitos en fibroblastos y adipocitos⁸.

DIAGNÓSTICO DE LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA

El diagnóstico de la MCA derecha se basa en una serie de criterios diagnósticos mayores y menores (**Tabla 1**) que se pueden resumir en la presencia de:

1. Dilatación, alteraciones de la contractilidad segmentaria y/o disfunción sistólica del VD (detectados por ecocardiograma y resonancia magnética cardíaca [RMC]).

2. Alteraciones de la repolarización en derivaciones precordiales en el electrocardiograma (ECG) (**Figura 1**).
3. Presencia de potenciales tardíos en el electrocardiograma de señal promediada.
4. Extrasistolia ventricular y arritmias ventriculares en el Holter.
5. Historia familiar de MCA.
6. Genética.
7. Hallazgos histopatológicos⁹.

El papel del realce tardío de gadolinio (RTG) como indicador de reemplazo fibrótico en la RMC desempeña un papel esencial como ayuda al diagnóstico (**Figura 2**). Si bien, no es patognómico de esta enfermedad, es sugestivo de la misma, y su utiliza-

Tabla 2. "Padua Criteria": Right ventricle (upgraded 2010 ITF diagnostic criteria) and Left ventricle (new diagnostic criteria): At least one RV or LV criterion from categories I (i.e., morpho-functional ventricular abnormalities) or II (i.e., structural myocardial abnormalities), either major or minor is mandatory to reach a diagnosis of ACM.

Categoría	Ventrículo derecho (criterios diagnósticos actualizados de la Task Force internacional 2010)	Ventrículo izquierdo (nuevos criterios diagnósticos)
I. Anomalías morfofuncionales del ventrículo	<p>Por ecocardiografía, resonancia magnética cardíaca (RMC) o angiografía:</p> <p>Mayores</p> <ul style="list-style-type: none"> Acinesia o discinesia regional del VD, o protuberancia más uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> dilatación global del VD (aumento del volumen diastólico final del VD según nomogramas específicos de prueba de imagen) disfunción sistólica global del VD (reducción de FEVD según nomogramas específicos de prueba de imagen) 	<p>Por ecocardiografía, resonancia magnética cardíaca (RMC) o angiografía:</p> <p>Menores</p> <ul style="list-style-type: none"> Disfunción sistólica global del VI (depresión de FEVI o reducción de <i>strain</i> longitudinal global ecocardiográfico), con o sin dilatación del VI (aumento del volumen diastólico final del VI según nomogramas específicos de prueba de imagen para edad, sexo y ASC) <p>Menores</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipocinesia regional del VI o acinesia de la pared libre, el septo o ambos del VI.
II. Anomalías miocárdicas estructurales	Menores	<p>Por RMC con contraste:</p> <p>Mayores</p> <ul style="list-style-type: none"> Realce tardío con gadolinio (RTG) del VI (patrón <i>strain</i>) de ≥ 1 segmento/s en mapa polar (en 2 vistas ortogonales) de la pared libre (subepicárdica o miocárdica media), septal o ambos (excluyendo RTG septal unional).
III. Anomalías de repolarización	<p>Mayores</p> <ul style="list-style-type: none"> Ondas T invertidas en precordiales derechas (V1, V2 y V3) o más allá en individuos con desarrollo puberal completo (en ausencia de BCRD) <p>Menores</p> <ul style="list-style-type: none"> Ondas T invertidas en V1 y V2 en individuos con desarrollo puberal completo (en ausencia de BCRD) Ondas T invertidas en V1, V2, V3 y V4 en individuos con desarrollo puberal completo en presencia de BCRD. 	Menores <ul style="list-style-type: none"> Ondas T invertidas en derivaciones precordiales izquierdas (V4-V6) (en ausencia de BCRD).
IV. Anomalías de despolarización	Menores <ul style="list-style-type: none"> Onda Epsilon (señales reproducibles de baja amplitud entre el final del complejo QRS al inicio de la onda T) en las precordiales derechas (V1 a V3) Duración de activación terminal de QRS ≥ 55 ms medidos desde el nadir de la onda S hasta el final de QRS, incluyendo R' en V1, V2 o V3 (en ausencia de BCRD). 	Menores <ul style="list-style-type: none"> Voltajes QRS bajos (menos de 0,5 mV de pico a pico) en derivaciones de las extremidades (en ausencia de obesidad, enfisema o derrame pericárdico).
V. Arritmias ventriculares	<p>Mayores</p> <ul style="list-style-type: none"> Frecuentes extrasístoles ventriculares (N 500 cada 24 h), taquicardia ventricular sostenida o no, de morfología de BRI <p>Menores</p> <ul style="list-style-type: none"> Frecuentes extrasístoles ventriculares (N 500 cada 24 h), taquicardia ventricular sostenida o no, de morfología de BRI con eje inferior ("patrón TSVD") 	Menores <ul style="list-style-type: none"> Frecuentes extrasístoles ventriculares (N 500 cada 24 h), taquicardia ventricular sostenida o no, con morfología de BRD (excluyendo "patrón fascicular")
VI. Historia/genética familiar	<p>Mayores</p> <ul style="list-style-type: none"> Miocardiopatía arritmogénica (MCA) confirmada en familiar de primer grado que cumple con los criterios diagnósticos MCA confirmada patológicamente en autopsia o cirugía en familiar de primer grado Identificación de mutación MCA patogénica o probablemente patogénica en paciente bajo evaluación <p>Menores</p> <ul style="list-style-type: none"> Historia de MCA en familiar de primer grado, en quien no es posible o práctico determinar si el mismo cumple con los criterios diagnósticos Muerte súbita prematura (menos de 35 años) por MCA sospechada en familiar de primer grado MCA confirmada patológicamente o por criterios diagnósticos en familiar de segundo grado. 	

At least one RV or LV criterion from categories I (i.e., morpho-functional ventricular abnormalities) or II (i.e., structural myocardial abnormalities), either major or minor is mandatory to reach a diagnosis of ACM.

ción aumenta la sensibilidad en la identificación de variantes izquierdas y biventriculares, por lo que se ha propuesto como criterio adicional por el equipo multidisciplinario de la Facultad de Medicina de la Universidad de Padua ("Padua Criteria"). Dentro de estos criterios se incluyen variables morfológicas y funcionales indicativas de afectación de VI (Tabla 2). Las variantes biventriculares podrían diagnosticarse en caso de cumplir dichos criterios y los del fenotipo clásico de VD. En pacientes con hallazgos clínicos que sugieran MCA izquierda y sin afectación del VD, las pruebas genéticas para la detección de mutaciones de genes relacionados

pueden confirmar el diagnóstico. Sin embargo, todavía requieren ser validadas mediante estudios clínicos¹⁰.

Mediante RMC puede visualizarse infiltración adiposa subepicárdica con un patrón "digitiforme" y adelgazamiento del miocardio que se ha definido como "signo de la mordedura de rata" muy sugerente de MCA. Sin embargo, la ausencia de infiltración grasa en algunas formas como en el síndrome de Carvajal reduce su sensibilidad diagnóstica en la MCA¹². Recientemente se han descrito otros signos típicos sugestivos de MCA: el signo del acordeón (típica ondulación sistólica de la región subtricuspidéa y

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de corazón de atleta vs miocardiopatía arritmogénica.

	Corazón de atleta	MCA
Criterios clínicos		<ul style="list-style-type: none"> • Síncope (no neuromediado). • Síntomas cardiológicos durante ejercicio. • Historia familiar de MCA. • Realización de <12 minutos de ejercicio físico en la prueba de esfuerzo. • Respuesta presora plana o + hipotensión durante la prueba de esfuerzo.
ECG	<ul style="list-style-type: none"> • Criterios de hipertrofia VD/VI. • Ondas T bifásicas. • Inversión de ondas T precedidas por una morfología cóncava del segmento ST. • Patrón de repolarización precoz en derivaciones inferolaterales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ondas Q patológicas; Inversión de ondas T (en ausencia de patrón de repolarización precoz y morfología aplanada del segmento ST). • >1 extrasístole ventricular en ECG de 12 derivaciones. • Potenciales Tardíos (3/3).
Arritmias		<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la densidad de extrasístolia ventricular durante el esfuerzo. • Taquicardia ventricular no sostenida o sostenida en Holter. • >500 extrasístoles ventriculares en 24 horas (morfología no sugestiva de tracto de salida de VD). • >1000 extrasístoles ventriculares en 24 horas (cualquier morfología).
Imagen	<ul style="list-style-type: none"> • Cociente diámetro telediastólico basal VD/VI <0.9. • Cociente volumen telediastólico VD/VI <1,2. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pared libre de VD <3 mm. • Área de acortamiento fraccional <30% en ecocardiograma. • Presencia de alteraciones de la contractilidad segmentaria de VD en la CRM. • Realce tardío de gadolinio.

del tracto de salida del VD) y la presencia de realce tardío en el septo interventricular y en VI¹¹.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA

Como se ha mencionado previamente, existe cierto solapamiento clínico y anatomopatológico con otras miocardiopatías, como la MCD, la miocarditis (principalmente la de células gigantes), la sarcoidosis o con procesos adaptativos fisiológicos (corazón de atleta)^{13,14}. En el caso de la miocarditis, el diagnóstico diferencial se debe realizar ante la sospecha de un proceso inflamatorio subyacente (infección previa reciente, marcadores de autoinmunidad elevados, adenopatías mediastínicas, hipercalcemia, niveles elevados de renina plasmática, etc.), y para ello será de utilidad la realización de una tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG TC-PET) o resonancia magnética nuclear por emisión de positrones (o RMN-PET) asociada o no a biopsia endomiocárdica de VD o VI¹³.

En cuanto al corazón del atleta, la distinción entre los hallazgos secundarios a la adaptación fisiológica al ejercicio físico y las alteraciones patológicas propias de la MCA puede ser difícil de establecer. Alcanzar un diagnóstico correcto es crucial en la valoración de atletas profesionales con sospecha de MCA (en los que el diagnóstico de esta enfermedad obligaría a suspender su carrera profesional) y en deportistas amateurs, en los que el ejercicio físico puede actuar como modulador y acelerador del fenotipo de la enfermedad, así como desencadenar arritmias¹⁴. Ciertas claves diagnósticas que pueden ayudar al diagnóstico se resumen en la **Tabla 3**. Se estima que alrededor de un 10% de atletas afroamericanos y un 4% de atletas caucásicos de competición pueden presentar inversión de la onda T en cara anterior en el electrocardiograma. Dado que este es uno de los signos cardinales en el diagnóstico de la MCA, establecer criterios correctos es especialmente importante. La presencia de elevación del punto J (>1 mm) asociada a una morfología cóncava del segmento ST en cara anterior sugiere que las alteraciones son secundarias a la

adaptación fisiológica al ejercicio físico. Por el contrario, la presencia de un punto J no elevado (o elevaciones <1 mm) son sugestivas de miocardiopatía¹⁵.

Otras patologías que podríamos incluir en el diagnóstico diferencial de la MCA, especialmente en la forma derecha, serían la comunicación interauricular con sobrecarga de cavidades derechas, malformaciones torácicas y los defectos congénitos del pericardio¹⁶.

Asimismo, ciertas variantes de la normalidad detectadas en la RMC pueden generar errores diagnósticos, como la infiltración de la grasa epicárdica en VD, que puede estar presente en personas obesas (*adipositas cordis*); el *tethering* de la pared libre del VD; anomalías de la contractilidad segmentaria del VD a nivel de la inserción de la banda moderadora; y la presencia de un *pectus excavatum*¹¹.

UTILIDAD DE LA GENÉTICA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA

Con las nuevas técnicas de secuenciación masiva disponibles en la actualidad, es posible identificar una mutación causal en aproximadamente el 50% de los individuos afectados por MCA. A pesar de ser considerada una enfermedad del desmosoma, la presencia de mutaciones en genes no desmosómicos (*TMEM43*, *LMNA A/C*, *TTN*, *TGF-β*, *PLN*, *α-CTN* y *LDB3*) también son causa de la enfermedad y van en aumento. Recientemente se han descrito mutaciones causales del gen de la N-cadherina (*CDH2*)^{7,17}.

La interpretación de los estudios genéticos continúa siendo un desafío en el diagnóstico de la MCA, dada la elevada prevalencia de mutaciones *missense* o variantes de significado incierto en genes desmosómicos detectados en la población general (particularmente en *PKP-2*)¹⁸.

CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO Y RED FLAGS

Los pacientes con mutaciones en la desmoplaquina (DSP) (proteína de unión de los filamentos intermedios de desmina con otras proteínas desmosómicas) se asocian frecuentemente a MCA de predominio izquierdo¹⁹. Dentro de las mutaciones en la DSP, aquellas variantes que producen el truncamiento de la proteína se asocian en general con fenotipos agresivos y a una elevada incidencia de arritmias

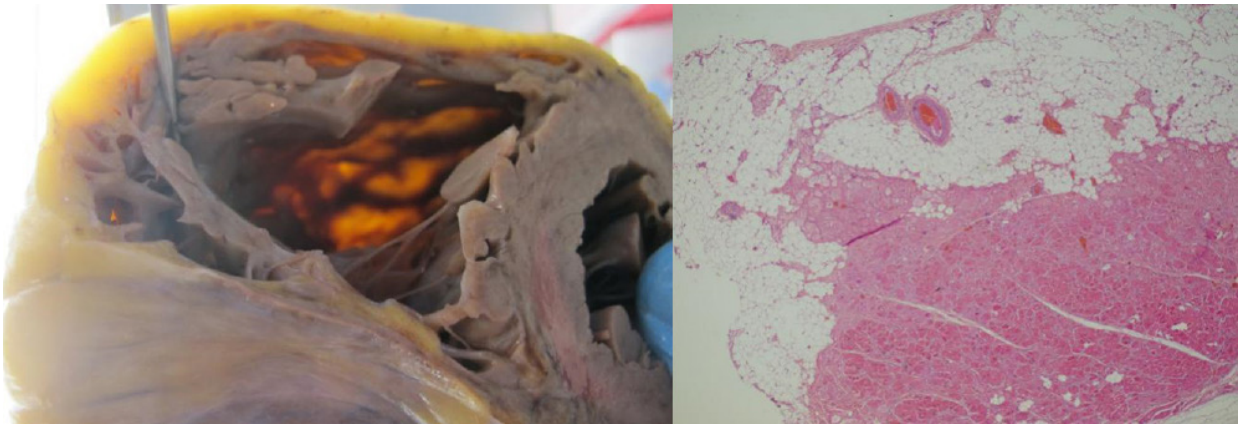


Figura 3. Biopsia macroscópica y microscópica de MCA derecha. Se observa dilatación del ventrículo derecho con adelgazamiento de su pared libre y extensa sustitución fibroadiposa subepicárdica con atrapamiento de miofibras.

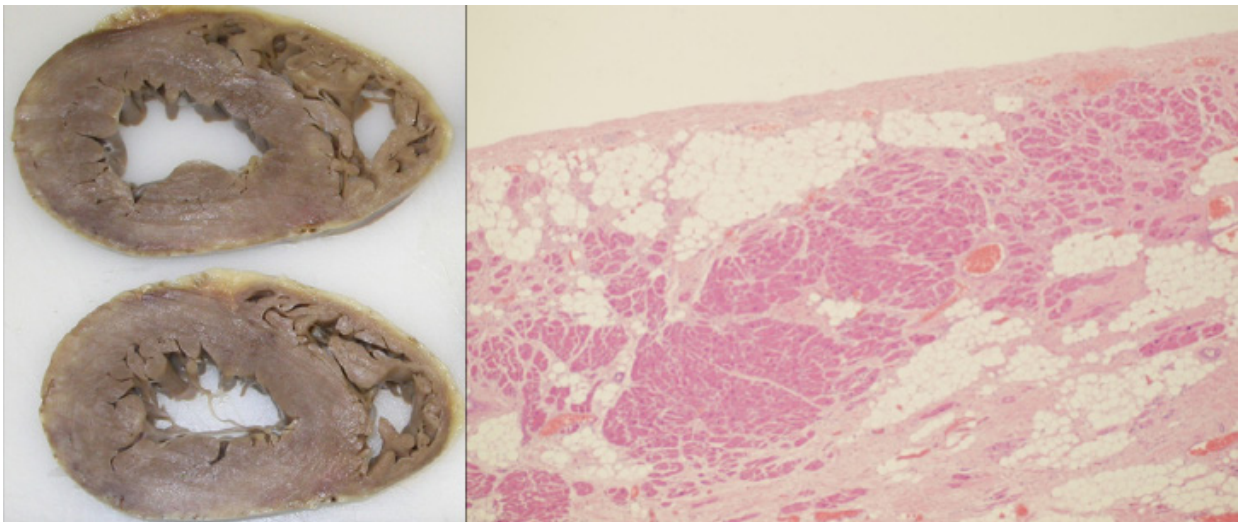


Figura 4. Biopsia de VI en un paciente con MCA izquierda. Se observa macroscópicamente focos de fibrosis, e histológicamente la sustitución fibroadiposa subepicárdica.

ventriculares y MS. Estudios observacionales sugieren que la identificación de una de estas mutaciones, en presencia de disfunción sistólica moderada e historia familiar de MS o arritmias ventriculares justificaría el implante de DA¹⁰.

La presencia de bajos voltajes en el ECG o la presencia de escasa progresión de la onda R en derivaciones precordiales es una *red flag* que sugiere una mutación en fosfolamban (PLN) (proteína reguladora del transportador de calcio en el retículo sarcoplásmico). Aunque el fenotipo de MCA puede ser variable en presencia de mutaciones en PLN (como ocurre en la MCA en general), estas se asocian de forma característica a disfunción sistólica severa del VI, insuficiencia cardíaca y arritmias ventriculares²¹.

La presencia de arritmias supraventriculares (fundamentalmente fibrilación y *flutter* auricular) y trastornos de la conducción (bloqueos auriculoventriculares, bloqueo de rama izquierda) obliga a descartar una mutación en lámina A/C (*LMNA A/C*). Factores de mal pronóstico asociados a mutaciones en este gen son mutaciones de truncamiento, disfunción sistólica moderada o severa, taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) y el sexo masculino²².

En el registro REDLAMINA (Registro Español de Cardiopatías en Adultos), los predictores asociados de forma independiente a eventos arrítmicos mayores fueron la TVNS ($p < 0,01$) y la FEVI $< 45\%$ ($p = 0,01$), con *hazard ratio* (HR)=3,29 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,32-8,19) y HR=8,29 (IC95%: 2,72-25,3), respectivamente. Las variantes genéticas *missense* no se asociaron necesariamente a un mejor pronóstico, ni hubo diferencias entre ambos sexos en muerte por insuficiencia cardíaca ni eventos arrítmicos mayores. Por ello, se debe individualizar el riesgo de estos pacientes, y parece razonable no considerar como grupo de bajo riesgo a portadoras de variaciones *missense* con FEVI $< 45\%$ o TVNS²³.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Histológicamente, la lesión fundamental es la sustitución fibroadiposa del músculo cardíaco asociada a la degeneración de las células cardíacas, infiltrados linfocíticos, necrosis y apoptosis (**Figuras 3 y 4**). En fases iniciales de la enfermedad, los hallazgos histológicos pueden ser muy similares a los observados en una miocarditis linfocítica. La proliferación de tejido fibroso forma regiones de "escara eléctrica" que constituyen el sustrato para la aparición y mantenimiento de arritmias ventriculares².

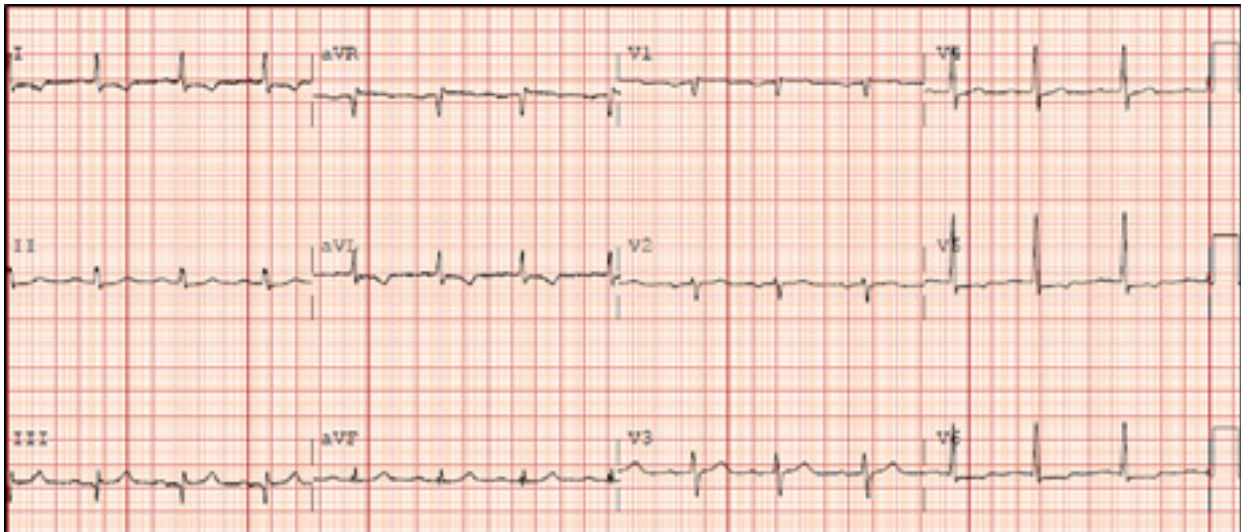


Figura 5. ECG de 12 derivaciones en paciente con MAC del VI. Se aprecia la onda T negativa en cara lateral.

A pesar de que el estudio anatomopatológico es el *gold standard* para el diagnóstico de la enfermedad, su sensibilidad y especificidad no es muy elevada. En ocasiones, los hallazgos histológicos típicos de la MCA son muy difíciles de distinguir de otras patologías como la miocarditis (especialmente en casos de miocarditis crónica)³.

El estudio inmunohistoquímico del patrón de distribución de la PKG (una de las proteínas desmosómicas y de la Cx43) puede ayudar en el diagnóstico de la MCA derecha²⁴. Además es importante conocer el hecho de que en el caso de pacientes fallecidos por síndrome de Brugada puede observarse fibrosis intramiocárdica y remodelado de la Cx43 a nivel del tracto de salida del VD²⁵.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE MUERTE SÚBITA

La estratificación del riesgo de MS en la MCA es uno de los retos de la cardiología actual. Es importante remarcar la falta de consistencia entre los factores asociados con mayor riesgo de MS y/o arritmias ventriculares entre los diferentes estudios. Además, los pacientes incluidos en estos estudios presentan por lo general fenotipos agresivos con elevada incidencia de arritmias ventriculares (han precisado implante de DAI, ablación de taquicardia ventricular, etc.) por lo que la generalización de estos resultados debe hacerse con cautela dado el sesgo de selección. En general, la incidencia de arritmias ventriculares es menor entre los familiares diagnosticados durante el cribado familiar en comparación con el probando²⁷.

Aunque los primeros estudios publicados describen una elevada tasa de mortalidad anual (en torno al 4%), estudios posteriores realizados sobre muestras más amplias con mayor variedad fenotípica muestran una mortalidad anual inferior al 1%^{26,27}.

En general, la progresión fenotípica de la MCA se produce en varias etapas, presentando los individuos más jóvenes un mayor riesgo arrítmico y de MS. La primera fase es la llamada fase silente o *concealed disease*, que se caracteriza por la ausencia de alteraciones en el ECG y en las pruebas de imágenes. La histolo-

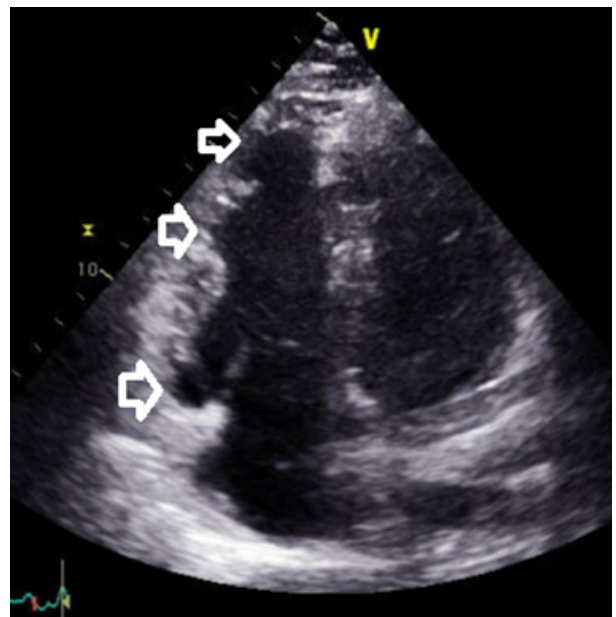


Figura 6. Ecocardiograma bidimensional en un vista de 4 cámaras. Se observa ventrículo derecho dilatado con aneurismas (flechas) en su pared libre.

gía convencional puede ser incluso normal pero existen alteraciones microscópicas a nivel desmosómico, en las *GAP junctions* y en los canales iónicos. La "fase eléctrica" se caracteriza por la presencia de alteraciones electrocardiográficas (prolongación del QRS y de su porción terminal, presencia de potenciales tardíos, alteraciones de la repolarización, extrasistolia ventricular y taquicardia ventricular), y las pruebas de imágenes pueden mostrar un corazón estructuralmente normal (Figura 5). La tercera fase, denominada "fase estructural", se caracteriza por la presencia de dilatación ventricular, alteraciones de la contractilidad segmentaria, disfunción ventricular, arritmias e insuficiencia cardíaca (Figura 6). Es importante remarcar que la MS puede producirse en cualquiera de estas fases^{28,29}.

FACTORES DE RIESGO DE MUERTE SÚBITA

FACTORES DE RIESGO CLÍNICOS

Los pacientes que presentan un mayor riesgo de arritmias ventriculares son aquellos que han sufrido una MS reanimada/fibrilación ventricular (HR=79; IC95%: 6,8-90,6; $p<0,001$) o taquicardia ventricular sostenida con compromiso hemodinámico (HR=14; IC95%: 1,7-21,1; $p=0,015$). Estos pacientes deben recibir un DAI como prevención secundaria³⁰.

El síncope de perfil cardiogénico se ha asociado tradicionalmente a un elevado riesgo arritmico y terapias apropiadas del DAI (HR=2,94; IC95%: 1,83-4,67; $p=0,013$). Aunque esta asociación no ha sido estadísticamente significativa en algunos estudios, en general se recomienda el implante de DAI en este grupo de pacientes^{30,31}.

Pequeñas series de casos han demostrado que la presencia de episodios miocardiitis-like refleja una fase activa de enfermedad y en algunos casos pueden preceder a un deterioro de la función sistólica y arritmias ventriculares. Estos pacientes deberían ser vigilados estrechamente ya que el deterioro clínico puede ser rápido.

FACTORES DE RIESGO ELECTROCARDIOGRÁFICOS

Dos signos electrocardiográficos han sido asociados con un pronóstico clínico adverso (evento combinado de arritmias ventriculares e insuficiencia cardíaca), la presencia de fragmentación del QRS (HR=2,7; IC95%: 1,1-6,3; $p=0,03$), y bajos voltajes en derivaciones precordiales derechas (HR=2,9; IC95%: 1,4-6,2; $p=0,005$). La presencia de T negativas en más de 3 derivaciones precordiales se ha asociado con un mayor riesgo de arritmias ventriculares (evento combinado de muerte súbita/terapia apropiada de DAI/taquicardia ventricular sostenida (HR=4,2; IC95%: 1,2-14,5; $p=0,03$)^{32,33}.

IMÁGENES

Algunos estudios han mostrado que la presencia de disfunción ventricular (fracción de eyección del VI $<50\%$ y del VD $<45\%$) se asocia a una elevada tasa de terapias apropiadas de DAI. Sin embargo, estos hallazgos no se han reproducido en multitud de estudios posteriores^{26,34}. Aunque la presencia de realce tardío puede ser un predictor independiente de arritmias ventriculares en ciertas miocardiopatías como la miocardiopatía hipertrófica, su presencia en casos de MCA no se ha asociado hasta la fecha a un mayor riesgo arritmico (**Figura 2**).

ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO

Inducción de TV/FV

La utilidad de la inducción de taquicardia ventricular como predictor de arritmias ventriculares durante el seguimiento es limitada y los estudios han demostrado resultados discordantes^{35,36}. El estudio más sólido al respecto obtuvo unos valores predictivos positivos y negativos discretos. Además, un porcentaje importante de pacientes con un estudio negativo presentó arritmias ventriculares durante el seguimiento³⁰.

Escala eléctrica

La presencia de amplias zonas de bajo voltaje ($<0,5$ mV) en el mapa endocárdico bipolar así como la detección de potenciales frag-

mentados (>3 deflexiones de amplitud inferior a 1,5 mV y duración >100 ms) se han asociado con mayor riesgo arritmico y de terapias del DAI (HR=1,6; IC95%: 1,2-1,9; $p<0,001$; y HR=21,2; IC95%: 1,8-251,8; $p=0,015$)^{36,37}.

TRATAMIENTO DE LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA

El único tratamiento eficaz para prevenir la MS en pacientes de alto riesgo es el DAI. Su implante en casos de MS resucitada y taquicardia ventricular con compromiso hemodinámico es indiscutible. También estaría indicado en casos de síncope inexplicado y taquicardia ventricular sostenida. La indicación de DAI en prevención primaria es más controvertida dado que los factores asociados a MS varían entre las distintas series, además las tasas de complicaciones y de terapias inapropiadas es elevada (cercas al 20%)²⁵.

Los fármacos más utilizados para tratar o prevenir la aparición de arritmias ventriculares son betabloqueantes, sotalol y amiodarona. No existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen la eficacia de estos fármacos²⁹.

La ablación de taquicardia ventricular es una opción terapéutica en pacientes que presentan arritmias ventriculares y descargas frecuentes del DAI a pesar de recibir tratamiento antiarritmico. Este tratamiento no es curativo, ya que la recurrencia de arritmias a mediano plazo (3-5 años) es elevada (50-70%). La ablación endocárdica y epicárdica de la taquicardia ventricular mejora estos resultados en el corto y medio plazo³⁸.

El trasplante cardíaco se encuentra dentro del arsenal terapéutico para el perfil de pacientes con insuficiencia cardíaca terminal o en caso de arritmias ventriculares recurrentes y refractarias a tratamiento óptimo.

INVESTIGACIÓN MOLECULAR DE LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA

El estudio de los mecanismos moleculares de la MCA y el desarrollo de terapias de medicina molecular personalizada son las líneas de investigación que varios grupos están siguiendo. Además de la regresión fenotípica de los miocardiocitos, estas terapias han arrojado importante información acerca de la patogénesis de la MCA. Se destaca, en primer lugar, la inhibición de la kinasa GSK-3 por el compuesto SB216763 normaliza el remodelado de plakoglobina, Cx43 y Nav1.5 en células portadoras de la mutación 2057 del 2 en el gen de la plakoglobina y, en segundo lugar, la edición génica con técnica TALEN, que ha permitido normalizar las alteraciones moleculares y electrofisiológicas en células madre pluripotenciales derivadas de fibroblastos de portadores de la mutación PLN p.R14del. Además, mediante el uso de microRNAs, se ha conseguido bloquear la expresión del gen defectuoso y expresar PLN salvaje^{39,40}. Estos estudios suponen un gran avance, pero aún queda un largo camino para demostrar seguridad y beneficio en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* 1982;65(2):384-98.
- Thiene G, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: An update. *Cardiovasc Pathol* 2001;10(3):109-17.
- Lopez-Ayala JM, Pastor-Quirante F, González-Carrillo J, López-Cuenca D, Sánchez-Munoz JJ, Oliva-Sandoval MJ, et al. Genetics of myocarditis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart Rhythm* 2015;12(4):766-73.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(25):2175-87.
- 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). *Lancet* 2000;355(9221):2119-2124.
- Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, Cabezas JC, Common J, Purkis PE, et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet* 2000;9(18):2761-6.
- Hariharan V, Asimaki A, Michaelson JE, Plovie E, MacRae CA, Saffitz JE, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy mutations alter shear response without changes in cell-cell adhesion. *Cardiovasc Res* 2014;104(2):280-9.
- García-Gras E, Lombardi R, Giocondo MJ, Willerson JT, Schneider MD, Khoury DS, et al. Suppression of canonical Wnt/beta-catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2006;116(7):2012-21.
- 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. *Eur Heart J* 2010;31(7):806-14.
- Corrado D, Perazzolo M, Zorzi A, Beggiani G, Cipriani A, De Lazzari M, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int. J. Cardiol* 2020; 319:106-114.
- Rastegar N, Burt JR, Corona-Villalobos CP, Te Riele AS, James CA, Murray B, et al. Cardiac MR findings and potential diagnostic pitfalls in patients evaluated for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Radiographics* 2014;34(6):1553-70.
- Feliu E, Moscicki R, Carrillo L, García-Fernández A, Martínez JG, Ruiz JM, et al. Importancia de los hallazgos de la resonancia magnética cardiaca en el diagnóstico de la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo izquierdo. *Rev Esp Cardiol* 2020;73(11):885-92.
- Decherling DG, Kochhauser S, Wasmer K, Zellerhoff S, Pott C, Kobe J, et al. Electrophysiological characteristics of ventricular tachyarrhythmias in cardiac sarcoidosis versus arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2013;10(2):158-64.
- Zaidi A, Sheikh N, Jongman JK, Gati S, Panoulas VF, Carr-White G, et al. Clinical Differentiation Between Physiological Remodeling and Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Athletes With Marked Electrocardiographic Repolarization Anomalies. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(25):2702-11.
- Calore C, Zorzi A, Sheikh N, Nese A, Facci M, Malhotra A, et al. Electrocardiographic anterior T-wave inversion in athletes of different ethnicities: differential diagnosis between athlete's heart and cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2016;37(32):2515-27.
- Quarta G, Husain SI, Flett AS, Sado DM, Chao CY, Tome Esteban MT, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy mimics: role of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15(1):16.
- Mayosi BM, Fish M, Shaboodien G, Mastantuono E, Kraus S, Wieland T, et al. Identification of Cadherin 2 (CDH2) Mutations in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10(2):e001605.
- Kaplinger JD, Landstrom AP, Salisbury BA, Callis TE, Pollevick GD, Tester DJ, et al. Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia associated mutations from background genetic noise. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(23):2317-27.
- 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* 2011;123(23):2701-9.
- Lopez-Ayala JM, Gomez-Milanes I, Sanchez Munoz JJ, Ruiz-Espejo F, Ortiz M, Gonzalez-Carrillo J, et al. Desmoplakin truncations and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: characterizing a phenotype. *Europace* 2014;16(12):1838-46.
- Lopez-Ayala JM, Boven L, van den Wijngaard A, Peñafiel-Verdu P, van Tintelen JP, Gimeno JR. Phospholamban p.Arg14del mutation in a Spanish family with arrhythmogenic cardiomyopathy: evidence for a European founder mutation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;68(4):346-9.
- Van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooij AJ, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(5):493-500.
- Barriales-Villa R, Ochoa JP, Larrañaga JM, Salazar J, Diez C, Restrepo A, et al. Risk predictors in a Spanish cohort with cardiac laminopathies. The REDLAMI-NA registry. *Rev Esp Cardiol* 2021;74(3):216-24.
- Asimaki A, Tandri H, Huang H, Halushka MK, Gautam S, Basso C, et al. A new diagnostic test for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2009;360(11):1075-84.
- Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y, Takagi Y, Ashino S, Kofune M, et al. Right ventricular histological substrate and conduction delay in patients with Brugada syndrome. *Int Heart J* 2010;51(1):17-23.
- Lemola K, Brunckhorst C, Helfenstein U, Oechslin E, Jenni R, Duru F. Predictors of adverse outcome in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: long term experience of a tertiary care centre. *Heart* 2005;91(9):1167-72.
- 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* 2000;36(7):2226-33.
- Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet* 2009;373(9671):1289-300.
- Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2017;376(1):61-72.
- Corrado D, Leoni L, Link MS, Della BP, Gaita F, Curnis A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003;108(25):3084-91.
- Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 2010;122(12):1144-52.
- Saguner AM, Ganahl S, Baldinger SH, Kraus A, Medeiros-Domingo A, Nordbeck S, et al. Usefulness of electrocardiographic parameters for risk prediction in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol* 2014;113(10):1728-34.
- Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Madhavan S, Phillips B, et al. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6(3):569-78.
- Wichter T, Paul M, Wollmann C, Acil T, Gerdes P, Ashraf O, et al. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation* 2004;109(12):1503-08.
- Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Gagarin D, Phillips B, et al. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(14):1485-96.
- Migliore F, Zorzi A, Silvano M, Bevilacqua M, Leoni L, Marra MP, et al. Prognostic value of endocardial voltage mapping in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6(1):167-76.
- Santangeli P, Dello RA, Pieroni M, Casella M, Di BL, Burkhardt JD, et al. Fragmented and delayed electrograms within fibrofatty scar predict arrhythmic events in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from a prospective risk stratification study. *Heart Rhythm* 2012;9(8):1200-6.
- Berruzo A, Fernandez-Armenta J, Mont L, Zeljko H, Andreu D, Herczku C, et al. Combined endocardial and epicardial catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia incorporating scar dechanneling technique. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5(1):111-21.
- Asimaki A, Kapoor S, Plovie E, Karin AA, Adams E, Liu Z, et al. Identification of a new modulator of the intercalated disc in a zebrafish model of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Sci Transl Med* 2014;6(240):240ra74.
- Karakikes I, Stillitano F, Nonnenmacher M, Tzimas C, Sanoudou D, Termylinchian V, et al. Correction of human phospholamban R14del mutation associated with cardiomyopathy using targeted nucleases and combination therapy. *Nat Commun* 2015;6:6955.