

Fragmentación del QRS y muerte súbita en paciente con displasia arritmogénica del ventrículo derecho

Dr. Luis A. Rodríguez López, Dra. Eliany Rodríguez Moreno, Dr. Juan M. Cruz Elizundia, Dr. Yohan M. Díaz Sardiñas, Dr. Reinaldo Gavilanes Hernández, Dr. Ruben R. Quenta Tarqui✉, Dra. Jhosely A. González Achacollo y Dr. Carlos Santana Santana

Servicio de Cardiología, Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 10 de noviembre de 2018

Aceptado: 13 de diciembre de 2018

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

DAVD: displasia arritmogénica del ventrículo derecho

ECG: electrocardiograma

MSC: muerte súbita cardíaca

TV: taquicardia ventricular

RESUMEN

La miocardiopatía o displasia arritmogénica del ventrículo derecho es una cardiopatía de origen genético cuyo diagnóstico supone, a menudo, un reto para el clínico. Es una de las causas más comunes de muerte súbita cardíaca en la adolescencia y en los adultos jóvenes. Se presenta el caso de un paciente con historia de arritmias ventriculares malignas y de muerte súbita cardíaca recuperada, por displasia arritmogénica del ventrículo derecho, con fragmentación del QRS en las derivaciones precordiales derechas, como marcador de la presencia de un sustrato propicio para el surgimiento de la fibrilación ventricular espontánea. Se comenta la patogenia, el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad.

Palabras clave: Fragmentación del QRS, Muerte súbita, Displasia arritmogénica del ventrículo derecho

Fragmented QRS and sudden death in a patient with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy

ABSTRACT

The arrhythmogenic right ventricular dysplasia or cardiomyopathy is a genetic heart disease whose diagnosis is often a challenge for the clinician. It is one of the most common causes of sudden cardiac death in adolescence and in young adults. We present the case of a patient with a history of malignant ventricular arrhythmias and recovered sudden cardiac death due to arrhythmogenic right ventricular dysplasia, with QRS fragmentation in the right precordial leads, as a marker of the presence of a suitable substrate for the emergence of spontaneous ventricular fibrillation. The pathogenesis, diagnosis and treatment of this disease are discussed.

Keywords: QRS fragmentation, Sudden death, Arrhythmogenic right ventricular dysplasia

✉ RR Quenta Tarqui

Cardiocentro Ernesto Che Guevara
Calle Cuba 610

e/ Barcelona y Capitán Velasco.

Santa Clara 50200. Villa Clara, Cuba.

Correo electrónico:

rubenqt@ucmex.vcl.sld.cu

INTRODUCCIÓN

Desde que la displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD) fue descrita por primera vez por Dalla Volta *et al*¹ en 1961, y posteriormente caracterizada por Fontaine *et al*² en 1977, hasta la actualidad, en la que ha sido incluida en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud

de las miocardiopatías³, las aportaciones a la literatura acerca de esta enfermedad han sido numerosas^{4,5}. Inicialmente las descripciones se centraban en el sustrato arritmico de ciertas zonas del ventrículo derecho, el llamado «triángulo de la displasia»; pero actualmente el espectro se ha ampliado para dar paso a manifestaciones difusas en el mencionado ventrículo, a la afección única ventricular izquierda y biventricular en fase avanzada de la enfermedad, a menudo indistinguible de la miocardiopatía dilatada⁶. La prevalencia varía ampliamente según las series descritas y existe controversia acerca de la distribución geográfica de la enfermedad. En regiones italianas del Véneto se estima una prevalencia de 1 caso por 1000 o 10000 personas. Corrado *et al*⁷ plantean que puede ser causa de hasta el 20% de las muertes súbitas cardíacas (MSC) en adultos jóvenes y en atletas italianos, y afecta más frecuentemente a los varones. En EEUU representa un 5% de las MSC en menores de 65 años y 3-4%, en atletas^{8,9}.

La DAVD es una enfermedad del músculo cardíaco de origen genético cuyo diagnóstico supone a menudo un reto para el clínico. La descripción clásica suele referirse al estadio final de la enfermedad, en que el miocardio, fundamentalmente del ventrículo derecho, ha sido sustituido por tejido fibroadiposo; por eso las fases iniciales de la enfermedad, no tan floridas en semiología, suelen pasar inadvertidas. Desafortunadamente, el riesgo de desenlace fatal no es bajo¹⁰.

CASO CLÍNICO

Se trata de un hombre de piel blanca y 54 años de edad, sin factores de riesgo cardiovascular, hábitos tóxicos, enfermedad valvular previa u otra cardiopatía, que fue remitido a consulta de arritmia por presentar episodios de pérdida de la conciencia, de breve duración, relacionadas con el esfuerzo físico y situaciones de estrés, y finalmente taquicardia ventricular (TV), lo que degeneró en fibrilación ventricular recuperada tras cardioversión eléctrica. El ECG basal de doce derivaciones presentaba patrón de bloqueo de rama derecha incompleto con ondas T negativas y anchura del QRS mayor de 110 mseg; además, onda épsilon y fragmentación del QRS en precordiales derechas (**Figura 1**).

El ecocardiograma realizado demostró dilatación del ventrículo derecho (54 mm) con pared libre engrosada y presencia de zonas de aspecto blanquecino, que pudieran estar en relación con infiltración fibroadiposa (**Figura 2**).

Se diagnosticó una DAVD, se indicó tratamiento con amiodarona y se le colocó un desfibrilador automático implantable, con lo que evolucionó favorablemente.

COMENTARIO

La DAVD es un trastorno heredable, que tiene clara incidencia familiar hasta en el 50% de los casos, con un patrón de transmisión autosómico dominante, diversos grados de penetración y una expresión fenotípica polimórfica. No obstante, también se ha descrito una forma autosómica recesiva¹⁻⁵. Se puede asociar a una queratodermia palmo-plantar y a un pelo lanudo (enfermedad de Naxos)⁶. Este tipo de DAVD lo causa una mutación en el gen de la placoglobina, cuyo producto es un componente de los desmosomas y las uniones celulares adherentes (*adherens*), y el síndrome de Carvajal, con el mismo fenotipo cutáneo a predominio del ventrículo izquierdo en familias de la India y Ecuador^{6,7}.

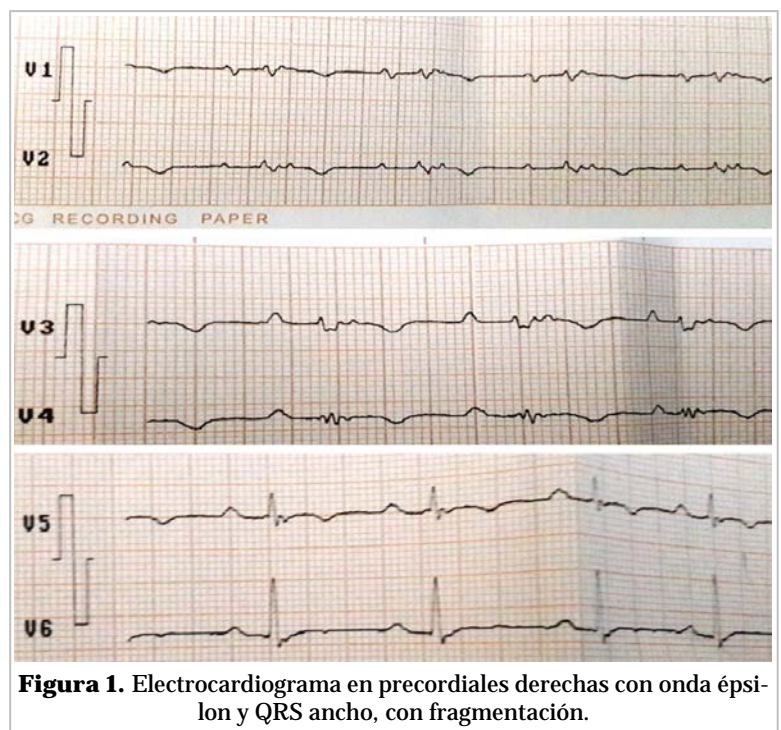


Figura 1. Electrocardiograma en precordiales derechas con onda épsilon y QRS ancho, con fragmentación.

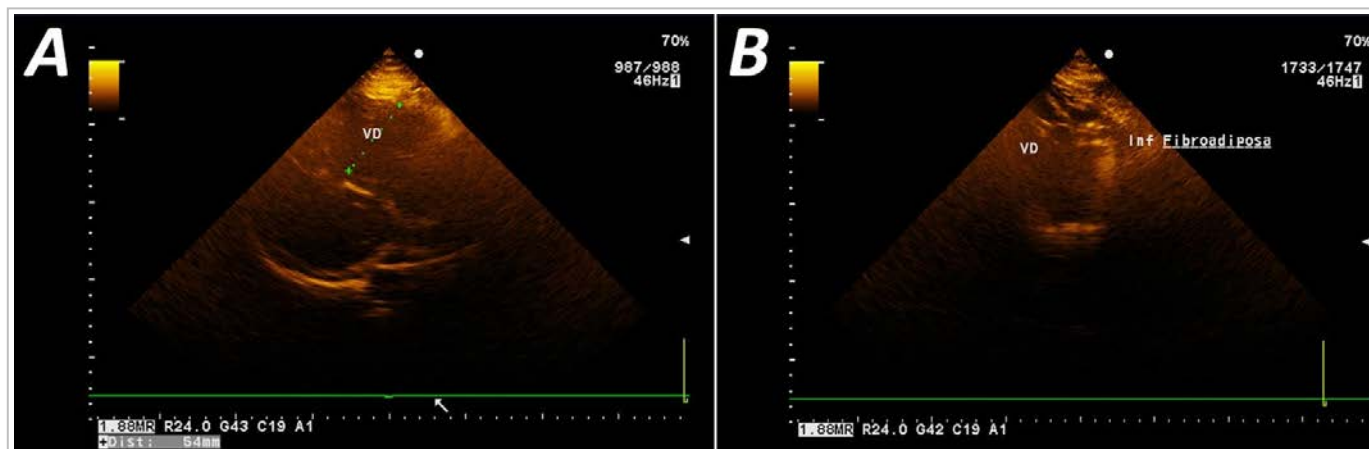


Figura 2. Ecocardiograma transtorácico. **A.** Dilatación importante del ventrículo derecho. **B.** Infiltración fibroadiposa de la pared anterior. VD, ventrículo derecho.

La primera mutación causante de una DAVD no sindrómica fue descrita por Rampazzo *et al*⁸ en 2002. Dicha mutación se identificó en el gen de la desmoplaquina, que codifica un componente del desmosoma. En 2004, Gerull *et al*⁹ describieron 25 mutaciones del gen desmosómico cardíaco de la placofilina; posteriormente, se identificaron otras mutaciones presuntamente causantes de enfermedad en la placoglobina y la desmoplaquina, así como en otros genes desmosómicos (los de la desmocolina 2 y la desmogleína 2) en pacientes con DAVD no sindrómica. Actualmente se considera que la disfunción desmosómica es la vía final común en la patogenia de la DAVD, ya que la integridad estructural y funcional del tejido cardíaco se basa en los desmosomas, las uniones adherentes (tipo *adherens*) y las uniones estrechas (tipo *gap*) situadas en los discos intercalares¹⁰.

En el mapa cromosómico se han localizado diferentes variantes genéticas de DAVD y se han descrito más de 140 mutaciones causantes de enfermedad, la mayoría de ellas correspondientes a genes que codifican proteínas desmosómicas. Algunos genes no desmosómicos se han asociado también a una DAVD autosómica dominante, entre ellos el gen del factor de crecimiento transformador β -3 (TGF β 3)¹¹, que modula la expresión de las proteínas de contacto celular y el gen del receptor de rianodina 2 (RyR2)^{11,12}. El gen RyR2, que se describió primero en ocho familias, codifica receptores que intervienen en la liberación del calcio del retículo sarcoplásmico; sin embargo, sigue habiendo opiniones divergentes en cuanto a si debe considerarse o no que los pacientes con mutaciones de este gen sufren

una DAVD o una TV polimórfica catecolaminérgica. La mutación que se ha descrito de forma más reciente afecta al gen TMEM43 y causa una variante de DAVD de penetración completa, muy letal (DAVD tipo 5)¹³⁻¹⁵.

La degeneración y la muerte de los miocardiocitos son la consecuencia anatomopatológica de estas mutaciones de proteínas de adhesión, con la consiguiente sustitución progresiva por tejido adiposo y fibroadiposo. En la teoría inflamatoria, apoyada por la aparición de infiltrados inflamatorios en series necróticas, el daño miocárdico vendría explicado por un proceso continuado de daño y reparación que una miocarditis crónica¹³⁻¹⁵.

Las manifestaciones clínicas de la DAVD son variables y dependen de la inestabilidad cardíaca y la disfunción ventricular progresiva. Varían desde pacientes asintomáticos, MSC como primera manifestación, arritmias ventriculares y supraventriculares, hasta insuficiencia cardíaca derecha o biventricular. Se ha descrito la presencia de un desequilibrio en la innervación adrenérgica como posible coadyuvante en la génesis de las arritmias; de este modo, la propensión a arritmias ventriculares aumenta en situaciones de exposición a las catecolaminas, especialmente durante el ejercicio¹¹.

Las alteraciones más frecuentes en el electrocardiograma (ECG) son la inversión de la onda T (V₁-V₃), presente hasta en el 50% de los sujetos. La afectación más allá de V₃ indica afectación adicional del ventrículo izquierdo¹². Existen diferentes anomalías de la despolarización ventricular, el bloqueo de rama derecha incompleto es más frecuente (18%) que el completo (15%); la prolongación del QRS más

de 110 milisegundos en V_1 y V_2 es un hallazgo más específico, y pueden aparecer ondas epsilon que se observan al final del QRS y al inicio del ST, y corresponden a potenciales eléctricos retrasados de pequeña amplitud originados en las áreas de tejido sano rodeadas de infiltrado fibroadiposo¹³. La anchura del QRS y su fragmentación en las precordiales derechas permiten predecir, de manera independiente, la presencia de dilatación y disfunción del ventrículo derecho e incluso la aparición de arritmias¹⁴.

Esta fragmentación del QRS se define como la presencia de muescas u ondas de bajo voltaje (R') en la porción terminal del QRS o en el inicio del segmento ST, en al menos dos derivaciones contiguas. Morita *et al*¹⁰ demostraron que constituyen un marcador de la presencia de un sustrato propicio para el surgimiento de fibrilación ventricular espontánea, con una sensibilidad de 93% y especificidad de 90%.

El diagnóstico definitivo de la DAVD requiere la confirmación anatomopatológica de la sustitución fibroadiposa transmural, mediante muestras quirúrgicas o necrópsicas. La naturaleza parcheada y progresiva de la enfermedad hace que la biopsia endomiocárdica tenga una utilidad limitada. No existe una única prueba para establecer el diagnóstico de DAVD³⁻⁷; éste se establece tras una evaluación funcional, morfológica y electrocardiográfica, mediante la cual se determinan los criterios mayores y menores actualmente reconocidos¹⁵⁻¹⁷. En 2002 se propuso una modificación de estos criterios para el diagnóstico de la DAVD, en familiares de primer grado de un caso inicial¹⁶. En esta situación, la presencia de una inversión de la onda T en precordiales derechas (V_2 - V_3), potenciales tardíos en el ECG de promediación de señal, TV con morfología de bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH), o la observación de cambios funcionales o morfológicos del ventrículo derecho en las exploraciones de imagen, deben considerarse criterios mayores con valor diagnóstico para la DAVD familiar¹⁶. Posteriormente se publicó una nueva modificación de estos criterios con la finalidad de aumentar la sensibilidad mediante el uso de las modalidades diagnósticas emergentes, los avances en la genética de la DAVD y la introducción de parámetros cuantitativos¹⁸.

La DAVD se manifiesta generalmente en forma de episodios de TV originada en el VD, por lo que tienen morfología de BRIHH, en adolescentes o adultos jóvenes aparentemente sanos. Las arritmias ventriculares pueden ser asintomáticas y detectarse en un

ECG sistemático o pueden causar palpitaciones, síncope o MSC. Se ha estimado que la DAVD explica hasta un 5-20% de los casos de MSC en individuos de menos de 35 años de edad¹⁸.

Aunque la información en relación con la historia natural es limitada, en general se admiten 4 estadios^{7,19,20}:

- I. La fase temprana o silente, generalmente asintomática, aunque el debut puede manifestarse con MSC.
- II. Fase inestable con predominio de arritmias sintomáticas, generalmente con morfología de BRIHH, altamente sugestivas de origen ventricular derecho.
- III. Fase de fallo ventricular derecho con relativa conservación de la función del izquierdo.
- IV. Fase final con progresiva dilatación biventricular, a menudo indistinguible de la miocardiopatía dilatada. Las complicaciones más frecuentes en este estadio son las tromboembólicas y la fibrilación auricular.

En las últimas dos décadas, las arritmias originadas en el VD, han atraído la atención del mundo científico por diversas razones, principalmente porque suelen afectar a pacientes de menor edad y pueden conducir a la MSC. El mecanismo fisiopatológico de esas arritmias no se ha aclarado por completo y a veces deja margen para diferentes interpretaciones. Además, cada vez se involucra en mayor medida al intrigante mundo de la genética en los aspectos patogénicos, diagnósticos y pronósticos de algunas de estas arritmias. La infiltración por tejido fibroadiposo constituye un sustrato para la inestabilidad eléctrica y lleva a la arritmia ventricular que va desde las extrasístoles ventriculares aisladas hasta las TV sostenidas o la fibrilación ventricular¹⁻⁴. Existen múltiples predictores eléctricos para la aparición de las arritmias ventriculares y MCS^{10,21-23}, el QRS de mayor duración, la fragmentación del QRS y la onda epsilon estuvieron presentes en nuestro paciente.

El objetivo principal de la estrategia terapéutica en este tipo de pacientes es la prevención de la MSC, para lo cual disponemos de 3 estrategias terapéuticas principales: los fármacos antiarrítmicos, la ablación por catéter y el uso del desfibrilador automático implantable²⁴⁻²⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arnault V, Beaulieu A, Lifante JC, Sitges Serra A,

- Sebag F, Mathonnet M, *et al.* Multicenter study of 19 aortopulmonary window parathyroid tumors: the challenge of embryologic origin. *World J Surg.* 2010;34(9):2211-6.
2. Esme H, Eren S, Sezer M, Solak O. Primary mediastinal cysts: clinical evaluation and surgical results of 32 cases. *Tex Heart Inst J.* 2011;38(4):371-4.
 3. Fraser RS, Colman NC, Müller NL, Paré PD, eds. *Synopsis of diseases of the chest.* 3ra. ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005.
 4. Hutchinson CB, Wang E. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma: a short review with brief discussion of mediastinal gray zone lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(3):394-8.
 5. Ronson RS, Duarte I, Miller JI. Embryology and surgical anatomy of the mediastinum with clinical implications. *Surg Clin North Am.* 2000;80(1):157-69.
 6. Díaz VM, Khosravi P, Hernández B, Encinas S, Arranz JA, Pérez-Manga G. Tumores germinales mediastínicos. *An Med Interna.* 2008;25(5):241-3.
 7. Duwe BV, Sterman DH, Musani AI. Tumors of the mediastinum. *Chest* 2005;128(4):2893-909.
 8. Moran CA, Suster S. Primary germ cell tumors of the mediastinum: I. Analysis of 322 cases with special emphasis on teratomatous lesions and a proposal for histopathologic classification and clinical staging. *Cancer.* 1997;80(4):681-90.
 9. Mainieri-Hidalgo JA, Rees-Alpízar V, Gamboa-González I, Mainieri-Breedy M. Tumores de células germinales del mediastino. Experiencia con 29 pacientes. *Acta Méd Costarric.* 2013;55(3):128-31.