



Caso clínico

Síncope... un caso más. Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho

Laura Álvarez Gutiérrez,* Lázaro Hernández Jiménez,†
 Rigoberto Rosendo Gutiérrez‡

* Myr. MC. Residente de Medicina Interna. Hospital Central Militar (HCM).

† Myr. MC. Cardiólogo Electrofisiólogo. Gabinete de Electrofisiología. Hospital Central Militar (HCM).

‡ Laboratorio de Enfermedades Mendelianas y Miocardiopatías. Instituto Nacional de Medicina Genómica.

RESUMEN

Introducción: Síncope se define como alteración transitoria del estado de conciencia con recuperación espontánea, se debe a una alteración en la hipoperfusión cerebral general, cuadro clínico de alta prevalencia en los servicios de atención primaria y urgencias. Puede ser la primera manifestación de etiología cardíaca (prevalencia de 6-30%), siendo un marcador de mal pronóstico y alto riesgo de muerte súbita. **Caso clínico:** Paciente masculino de 25 años de edad, abordado en servicio de urgencias por síncope. Antecedente de tres eventos en los últimos cuatro meses, niega enfermedades crónicas degenerativas. Electrocardiograma basal con alteración en la repolarización de precordiales derechas. **Discusión:** Síncope es un cuadro clínico de alta prevalencia en los escalones sanitarios de primer nivel de atención y servicio de agudos, el abordaje médico acucioso en cada uno de los eventos así como los primeros estudios paraclínicos orientan a considerar etiología cardíaca como causa de manifestación inicial, pensar en alguna alteración de electroconducción primaria como miocardiopatía vs canalculopatías las cuales son asociadas a origen genético y con riesgo elevado de muerte súbita. **Conclusiones.** Al normalizar el abordaje de síncope en el servicio de urgencias, el examen clínico y los estudios paraclínicos complementarios llevaron a la conclusión diagnóstica de Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, al cumplirse dos criterios mayores y dos menores de la clasificación «fuerza de tarea americana», y se detectó una genotipificación compatible con polimorfismo para placofilina 2.

Palabras clave: Síncope, miocardiopatía arritmogénica, muerte súbita.

Syncope... one more case. Arrhythmogenic cardiomyopathy of the right ventricle

ABSTRACT

Introduction: Syncope is defined as a transitory alteration of the consciousness with spontaneous recovery due to an alteration in general cerebral perfusion and is a very common medical condition in the primary care centers and Emergency. It could be the first manifestation of a cardiac condition (6-30% prevalence), being considered in this situation a bad prognosis marker and high-risk marker of sudden death. **Clinical case:** Male, 25 years old in the emergency because of syncope. He has had these events three times in the last four months. The patient denies chronic-degenerative diseases and resting EKG shows alteration in repolarization in right precordial electrodes. **Discussion:** Syncope is a high-prevalence clinical manifestation in the primary care medical centers and ER, the meticulous medical approach in each of the events as the first paraclinical studies are directed toward a cardiac condition as the first differential diagnosis, considering primary electro conduction alteration such as myocardopathy vs alteration in ion transporting channels which have a genetic origin and have a high risk of sudden death. **Conclusions:** When following the protocol of one more case of syncope in the ER service, clinical and paraclinical studies conclude a definitive diagnosis of arrhythmogenic myocardopathy in the right ventricle, showing two mayor and two minor principles of genotypification with a report of plakophilin 2 polymorphism.

Key words: Syncope, arrhythmogenic myocardopathy, sudden death.

Abreviaturas:

VD: Ventrículo derecho.

MAVD: Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho.

FE: Fracción de expulsión.

DAI: Desfibrilador automático implantable.

ESC: European Society of Cardiology.

TCE: Traumatismo Craneoencefálico.

EKG: Electrocardiograma.

ETT: Ecocardiograma Transtorácico.

FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

Antecedentes

«Síncope» se define como una alteración transitoria del estado de conciencia con recuperación espontánea. Se debe a una alteración en la perfusión cerebral general, el cuadro clínico es de alta prevalencia en los servicios de atención primaria y urgencias.^{1,2}

El evento clínico se presenta en pacientes de todas las edades. Las múltiples etiologías pueden dividirse en cuatro grupos (*Cuadro 1*):³

1. De origen neurológico
2. Ortostático
3. Cardiogénico
4. Otros

El grupo de origen cardiaco representa 10-20% de los casos, la importancia del abordaje médico con una historia clínica y exploración detallada es el punto de partida indispensable para el ejercicio

clínico dirigido, debido a que un evento de síncope puede presentarse como la primera manifestación de etiología cardiaca (6-30% de causa cardiológica), siendo un marcador de mal pronóstico y alto riesgo de muerte súbita.⁴⁻⁶

Para su estudio, el síncope cardiaco en general puede deberse a:^{7,8}

- A. Enfermedad estructural del corazón con obstrucción cardiaca.
- B. Taquicardia ventricular. Puede ser secundaria a enfermedad estructural del corazón, con o sin reducción de la fracción de expulsión, tal como enfermedad arterial coronaria, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía hipertensiva o enfermedad valvular. Lo anterior también puede ser secundario a enfermedad de electroconducción primaria (ej. síndrome de QT largo, síndrome de Wolff Parkinson White, síndrome de Brugada, displasia arritmogénica de ventrículo derecho, sarcoidosis).
- C. Bradiarritmias.

Cuadro 1. Tipos de síncope.

Neurológico (60-70%)	Vasovagal, situacional, hipersensibilidad del seno carotídeo, postejercicio
Ortostático (10%)	Distautonomía Uso de antihipertensivos en adultos mayores. Deshidratación o hemorragia
Cardiaco (10-20%)	Enfermedad estructural del corazón con obstrucción VI, taquicardia ventricular, bradiarritmias
Otros	Enfermedad aguda, oclusión arterial con déficit neurológico, psicogénica

Caso clínico

Paciente masculino de 25 años de edad, abordado en urgencias por síncope. Antecedente de tres eventos en los últimos cuatro meses, niega enfermedades crónico-degenerativas. Primer evento: 06:00 horas en bipedestación con sintomatología vasovagal, alteración visual y pérdida de fuerza en miembros inferiores, 25 min de duración con recuperación en las siguientes horas. Segundo evento: posterior a deporte, pierde estado de alerta súbitamente con TCE moderado, cinco horas inconsciente. Tercer evento:

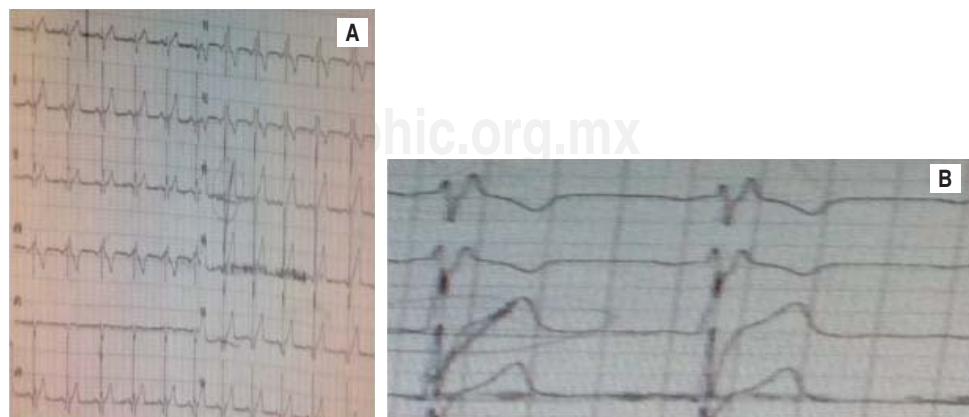


Figura 1.

A. Electrocardiograma con inversión en onda T en precordiales derechos V1-V2. B. Ampliación que muestra potenciales tardíos.

al ir caminando presenta sensación de fatiga, toma descanso y pierde estado de alerta por 1 min, recuperando estado de conciencia sin alteraciones. Estudios paraclínicos: EKG con alteración en la repolarización en precordiales derechas (Figura 1); ETT sin alteración en el movimiento, FEVI 62% (Figura 2); Holter de 24 horas sin alteraciones; RMN del corazón con gadolinio, alteración en movimiento por infiltración grasa con reforzamiento tardío, aneurisma dependiente de pared libre de ventrículo derecho (Figuras 3 y 4). Estudio electrofisiológico, áreas de conducción aberrante con potenciales tardíos en pared libre y tracto de salida (Figura 5).

La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD) fue descrita por primera vez en 1977 en pacientes en quienes se había practicado una ablación quirúrgica por una taquicardia de salida del VD. El concepto se propuso por primera vez en ese mismo año con un reporte de seis casos clínicos de pacientes con taquicardia ventricular.⁹ En 1982 se

utilizó el término «displasia», con una cohorte de 24 casos clínicos hasta el momento, posteriormente en 1994 la Fuerza de Tareas de la Organización Mundial de la Salud y la *International Society and Federation of Cardiology* reconocieron la MAVD como una identidad diferenciada.

La importancia clínica de esta patología es la forma de presentación, ya que un síncope puede deberse a una alteración en el músculo cardíaco que sirve de sustrato para el desarrollo de arritmias mortales e insuficiencia cardíaca.

En México y América Latina esta patología está subdiagnosticada, los datos estadísticos no corresponden a los números reales, debido a la falta de estudios a nivel genético para llegar al diagnóstico fino y a la ambigüedad en el marco legal para los estudios histopatológicos (Figura 6)¹⁰ en las muertes de causa desconocida, específicamente en sujetos jóvenes aparentemente sanos.

La Comunidad Europea hasta el momento cuenta con la base de datos más completa de los estudios de MAVD, referencias epidemiológicas, estudios de cohorte, estudios fisiopatológicos e investigaciones

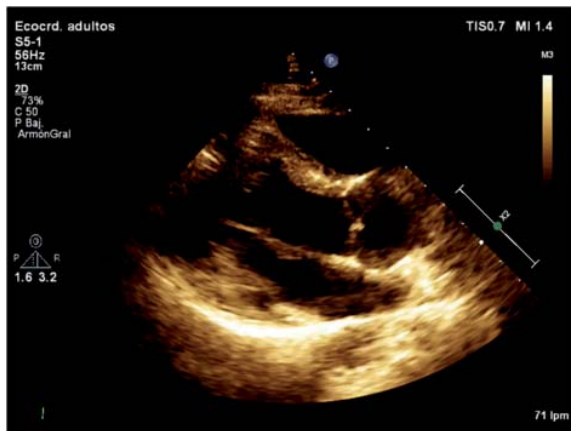


Figura 2. Ecocardiograma en eje paraesternal largo sin alteraciones.

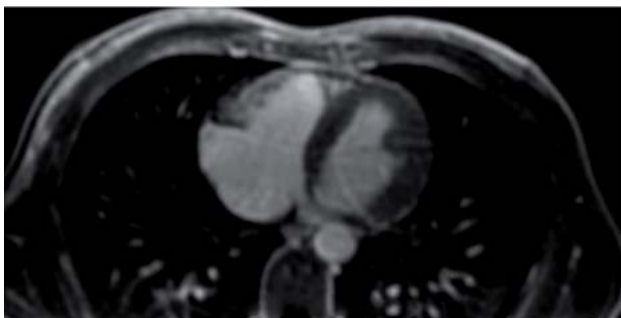


Figura 3. Resonancia magnética. Imagen que muestra proyección axial con reforzamiento tardío en ventrículo derecho por infiltración grasa.

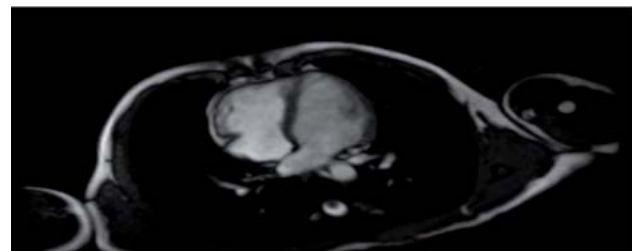


Figura 4. Resonancia magnética que muestra dilatación aneurismática de ventrículo derecho.

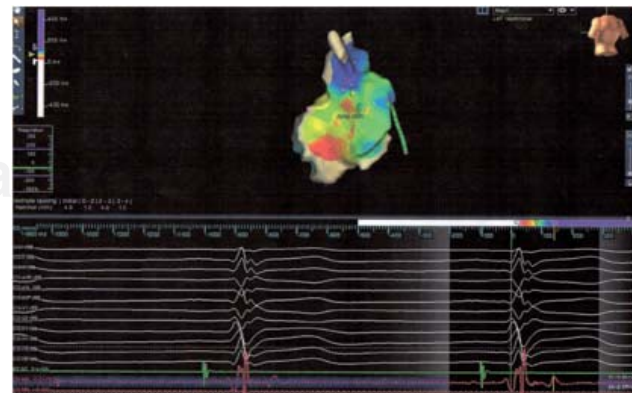


Figura 5. Estudio electrofisiológico. Por estimulación se muestran potenciales tardíos en pared libre de VD.

genéticas. Según estos datos, en Europa la prevalencia de MAVD, es de 0.6-4.4%, con una incidencia en la población general de 1:5,000 hab. y de 1:2,000 hab. en países como Alemania e Italia.¹¹ Se considera una causa de muerte súbita cardíaca (11-27%) en pacientes de más de 35 años. En Italia, de la totalidad de pacientes con muerte súbita de causa MAVD en una cohorte de 10 años, 22.4% era deportista y estudios genéticos adjuntos demostraron que 50% contaba con historia familiar de muerte antes de los 50 años de edad.^{12,13}

En cuanto al estudio histopatológico se tiene una clara descripción que muestra una sustitución del tejido muscular por tejido fibrótico y grasa, esto ocurre por mutaciones a nivel muscular-molecular de proteínas desmosómicas (desmoplaquina, proteínas de unión como placoglobina y placogelina, así como

en proteínas transmembrana como la desmocolina-desmogleína) y proteínas no desmosómicas (*Figura 7*).^{2,8} Este tipo de afección a músculo cardíaco debe considerarse diagnósticos diferenciales como la enfermedad de Naxos, la cual presenta manifestaciones sistémicas por alteraciones genéticas correlacionadas con las proteínas desmosómicas en la unión celular (mutaciones en la placoglobulina).

Es importante considerar el factor herencia, presente en 50% de los casos de MAVD, el tipo de herencia de penetrancia incompleta (30%) y la expresión variable que es autosómico dominante. Se han reportado más de 10 *locus* en tres genes diferentes relacionados causalmente con la enfermedad (*Cuadro 2*).^{6,14}

La presentación clínica aparece entre la segunda y cuarta década de la vida. En una fase pre-síncope

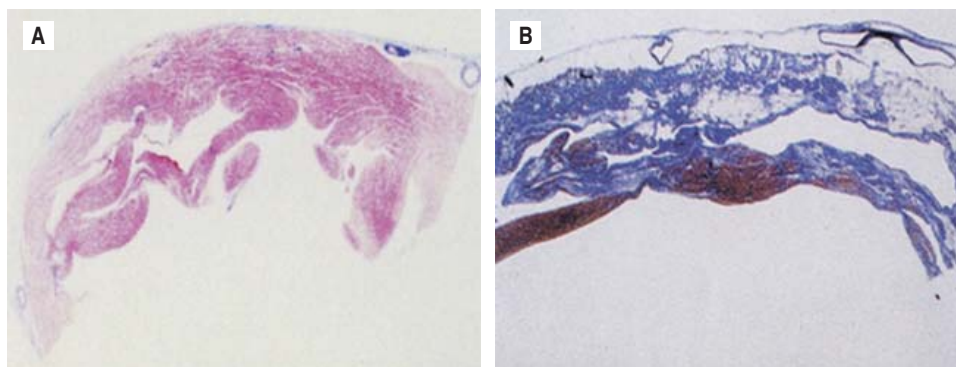


Figura 6.

A. Se observa un corte histopatológico de miocardio con tinción hematoxilina eosina sin alteraciones. **B.** Se observa la pérdida progresiva de las fibras musculares en el VD, siendo reemplazadas por tejido fibroso-adiposo (dato patognómico de la enfermedad).¹⁶

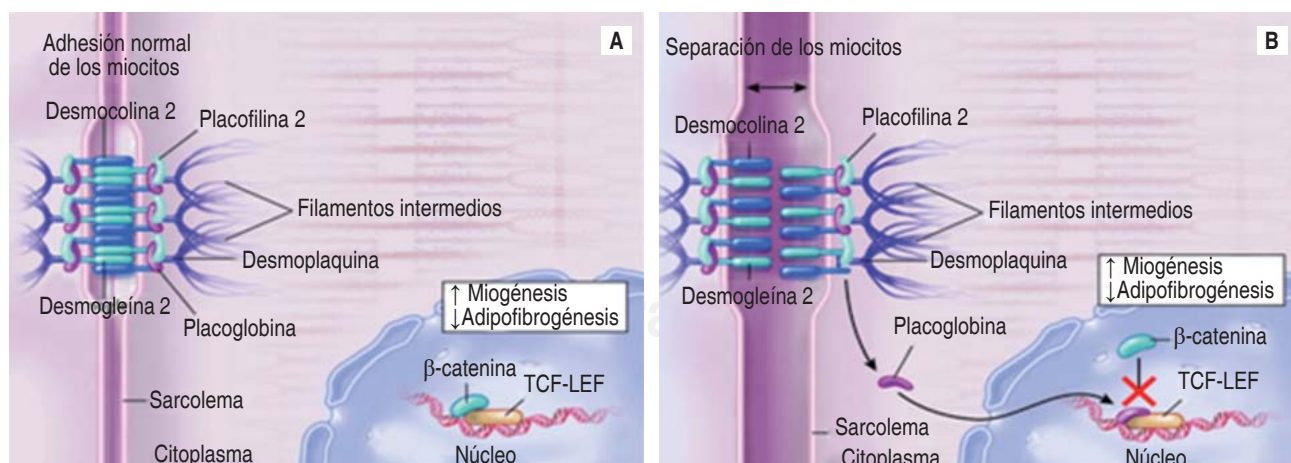


Figura 7. **A.** El desmosoma tiene tres principales componentes: 1. Desmoplaquina. 2. Proteínas transmembrana (desmocolina 2- desmogleína 2). 3. Proteínas de unión (placoglobina-plagogelina). En la figura **B** se observan desmosomas anormales que confieren predisposición en el tiempo de disrupción de la unión celular, un mecanismo patogénico paralelo a nivel del núcleo en la vía de señalización de la β-catenina, la placoglobulina entra al núcleo antagonizando los efectos de ésta en el complejo del cofactor de crecimiento linfocítico (TCL-LEF).

Cuadro 2. Mutaciones asociadas con MAVD.

MAVD 1	(AD) Mapeo en el cromosoma 14 brazo largo	14q23-q24
MAVD 2	(AD) Mapeo en el cromosoma 1 brazo largo	1q42-q43
MAVD 3	(AD) Mapeo en el cromosoma 14 brazo largo	14q12-q22
MAVD 5	(AD) Mapeo en el cromosoma 2 brazo largo	2q32.1-q32.3
MAVD 6	(AD) Mapeo en el cromosoma 3 brazo corto	3p23
MAVD 7	(AD) Mapeo en el cromosoma 10 brazo corto	10p12-p14
MAVD 8	(AD) Mapeo en el cromosoma 6 brazo corto	110q22
MAVOS	(AD) Mapeo en el cromosoma 17 brazo largo	17q21
Sx de Carvajal	(AD) Mapeo en el cromosoma 6 brazo corto	6p24

Cuadro 3. Descripción de alteraciones en estudios paraclínicos.

Categoría	Criterio mayor	Criterio menor
Ecocardiograma	Regional acinesia, discinesia, aneurisma. FE < 33%	Cociente de volumen telediastólico. FE > 34%
Resonancia magnética	Contracción disincrónica. FE > 40%	FE 40-45% Alteración en movimiento
Angiografía VD	Alteración de movilidad regional/aneurisma regional	
Tejido (histopatología)	Miocitos residuales < 60%. Fibrosa en pared libre. Adiposo endomiocardio	Miocitos 60-65%
Anormalidades en repolarización	Ondas T invertidas V1-V3	
Anormalidades en la despolarización y conducción	Onda épsilon	Potenciales tardíos
Arritmias	Taquicardia ventricular sostenida	> 500 extrasístoles en 24 horas

maligno el paciente puede referir lipotimias y/o palpitaciones, en los paraclínicos es posible obtener un electrocardiograma inmediato posterior a un evento de síncope con anomalías electrocardiográficas (alteraciones en la repolarización con presencia de ondas T negativas en V1-V3 [50%], la presencia de complejos QRS mayor de 110 mseg es específica de la enfermedad, ondas épsilon [30%] que son potenciales eléctricos de baja amplitud que se producen al final del complejo QRS y al inicio del ST en las derivaciones derechas).^{3,15}

El diagnóstico clínico, de acuerdo con la Fuerza de Tareas Americana 2010 para MAVD,³ hace las siguientes consideraciones (*Cuadro 3*):

- Alteraciones estructurales globales o regionales por estudio
 1. De imagen
 2. Histológico
 3. De electrofisiología
 4. Genético

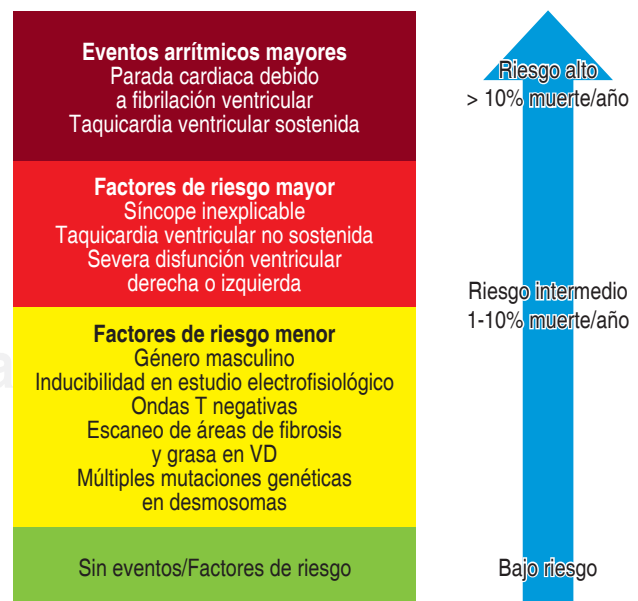


Figura 8. Estratificación de riesgo de muerte súbita.

Cuadro 4. Estratificación de riesgo y tratamiento de pacientes con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD).

Recomendaciones	Clase	Nivel	Ref.
En pacientes con MAVD se recomienda evitar los deportes de competición	I	C	388
En pacientes con EV y TVNS frecuentes se recomiendan bloqueadores beta titulados a la dosis máxima tolerada como terapia de primera línea para mejorar los síntomas	I	C	Este panel de expertos
En pacientes con antecedentes de MSC abortada y TV hermodinámicamente mal tolerada se recomienda implante de DAI	I	C	389
En pacientes con EV o TVNS frecuentes que no toleran o tienen contraindicados los bloqueadores beta, se debe considerar la amiodarona para mejorar los síntomas	Ila	C	390,391
En pacientes con EV o TV sintomáticas frecuentes que no responden a la terapia médica, se debe considerar la ablación con catéter que se realiza en centros experimentados para mejorar los síntomas y prevenir descargas del DAI respectivamente	Ila	B	183,202,207,392,393

- Genotipificación
 1. Placofilina 2 (10-45%)
 2. Desmoplaquina (10-15%)
 3. Desmogleína (7-10%)
 4. Desmocolina 2 (2%)
- Historia familiar de muerte súbita
 1. Diagnóstico definitivo: dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores o cuatro criterios menores.
 2. Diagnóstico limítrofe: un criterio mayor y uno menor o tres criterios menores.
 3. Diagnóstico posible: un criterio menor o dos criterios menores.

Al definir el diagnóstico de forma concomitante se realiza estratificación de riesgo. En la *figura 8* se muestra la relación de la presentación con el riesgo de muerte, independientemente de que la mortalidad general en pacientes con diagnóstico de MAVD es de 0.08-3.6% de muerte/año.^{1,14}

Conclusiones

Al tener el primer contacto médico con el paciente se protocoliza abordaje de estudio por síncope, los Servicios de Medicina Interna-Cardiología llevan a cabo una valoración integral en pacientes con alta sospecha de etiología cardíaca por clínica, interrogatorio dirigido y exploración física. Se concluye por estudios clínicos y paraclínicos en diagnóstico definitivo de MAVD que cumplen con dos criterios mayores y dos menores; y por estudio de genotipificación se reporta mutación asociada a placofilina 2. Se realiza estratificación de

riesgo mortalidad/año por evento-factores de riesgo con probabilidad de 1-10% muerte/año, nivel de riesgo intermedio.

Una vez realizada la estratificación de riesgo se determina plan de tratamiento basado en las Guías Clínicas de ESC 2015, las cuales recomiendan iniciar con tratamiento farmacológico con betabloqueadores, cambio en estilo de vida, específicamente tipo de actividades físicas (recomendación clase I nivel de evidencia C) y la colocación de DAI (desfibrilador automático implantable) con una recomendación clase Ila nivel B (*Cuadro 4*).⁷

Un caso de síncope deja de estigmatizarse como uno más cuando se trata de la primera manifestación de una arritmia fatal, sobre todo en pacientes jóvenes sin comorbilidades, «atletas». El estudio del caso clínico de forma metódica con la premisa de alta sospecha diagnóstica orientará el abordaje médico hasta llegar a un diagnóstico fino como el reporte del polimorfismo asociado a enfermedades genéticas, sin la necesidad de reporte histopatológico por necropsia.

REFERENCIAS

1. Brignole M, Hamdan MH. New concepts in the assessment of syncope. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59 (18): 1583-1591.
2. Kapoor WN. Syncope. *N Engl J Med.* 2000; 343 (25): 1856-1862.
3. Hanna EB. Syncope: etiology and diagnostic approach. *Cleve Clin J Med.* 2014; 81 (12): 755-766.
4. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M et al. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37 (7): 1921-1928.
5. Colivicchi F, Ammirati F, Melina D, Guido V, Imperoli G, Santini M; OESIL (Osservatorio Epidemiologico sulla Síncope nel Lazio) Study Investigators. Development and prospective validation

- of a risk stratification system for patients with syncope in the emergency department: the OESIL risk score. *Eur Heart J*. 2003; 24 (9): 811-819.
6. Francisco JL, Bodegas AI, Gomez C, Arana JI, Barrenetxea JI. R Miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho. *Gac Med Bilbao*. 2007; 104: 70-74.
 7. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares y prevención de la muerte súbita cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69 (2): 176.e1-176.e77.
 8. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2017; 376 (1): 61-72.
 9. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med*. 1988; 318 (3): 129-133.
 10. Reglamento de la Ley General de Salud en materia de control sanitario de la disposición de órganos, tejidos y cadáveres humanos. Capítulo IV de disposición de cadáveres del artículo 60-63.
 11. Palomo Rando JL, Ramos-Medina V, Cruz-Mera E, López-Calvo AM. Diagnóstico del origen y la causa de la muerte después de la autopsia médico-legal (Parte I). *Cuad Med Forense*. 2010; 16 (4): 217-229.
 12. Nasir K, Bomma C, Tandri H, Roguin A, Dalal D, Prakasa K et al. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity: a need to broaden diagnostic criteria. *Circulation*. 2004; 110 (12): 1527-1534.
 13. Peters S, Trümmel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *Int J Cardiol*. 2004; 97 (3): 499-501.
 14. Pilichou K, Nava A, Basso C, Beffagna G, Bauce B, Lorenzon A et al. Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2006; 113 (9): 1171-1179.
 15. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europace*. 2015; 17 (11): 1601-1687.
 16. Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS), Moya A et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009; 30 (21): 2631-2671.

Dirección para correspondencia:

Laura Álvarez Gutiérrez

Departamento de Medicina Interna.

Hospital Central Militar,

Lomas de Sotelo, Militar,

12200, Miguel Hidalgo,

Ciudad de México,

E-mail: lauantigona7@gmail.com