

# Prevención de la muerte súbita por miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho en deportistas

Franc Peris, José Poveda, Diego Oliver, Luis Franco, Francisco J. Rubio, Alfredo Valero

Unidad de Medicina del Deporte. Hospital Universitario Sant Joan de Reus. Facultad de Medicina / Universidad Rovira y Virgili. Reus. Tarragona.

**Recibido:** 24.02.2017

**Aceptado:** 03.05.2017

## Resumen

**Introducción:** La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (ARVC) es una enfermedad hereditaria caracterizada por la sustitución progresiva y parcheada del tejido miocárdico por tejido fibroadiposo, lo cual puede originar arritmias ventriculares y muerte súbita (SCD), incluso como primera manifestación. Las manifestaciones de la enfermedad se ven favorecidas por el ejercicio físico, siendo una de las principales causas de SCD en deportistas menores de 35 años.

**Material y método:** Se ha realizado una revisión sistemática en las diferentes bases de datos científicas relacionada con la ARVC. La búsqueda inicial de 938 artículos se redujo finalmente a 36, tras aplicar los diferentes criterios de inclusión y exclusión. **Resultados:** En nuestro medio, la historia clínica, la exploración física y el electrocardiograma (ECG) son las principales herramientas usadas en la prevención de la SCD a partir de los 12 años de edad (evaluación cardiovascular básica). En deportistas profesionales o con alto riesgo, se añade ecocardiografía y prueba de esfuerzo máxima (evaluación cardiovascular avanzada). Aun así, la prueba de elección para el diagnóstico de ARVC es la resonancia magnética cardíaca (RMC). El test genético juega un papel importante tanto en el estudio de pacientes sospechosos como en la evaluación de los familiares de pacientes ya diagnosticados. El tratamiento de la ARVC consiste en el uso de fármacos antiarrítmicos, la implantación de un desfibrilador automático implantable (DAI) en función del riesgo de SCD y la restricción de la actividad física.

**Discusión:** La falta de estudios estandarizados de grandes poblaciones de deportistas y la ausencia de registros de muerte súbita dificultan la obtención de una evidencia sólida en la interpretación de los resultados de los artículos revisados.

**Conclusiones:** El screening preparticipativo a todos los deportistas debería incluir: historia clínica, exploración física completa y ECG de 12 derivaciones; considerándose altamente recomendable la realización de una ecocardiografía.

## Palabras clave:

Muerte súbita.

Miocardiopatía arritmogénica

del ventrículo derecho (ARVC).

Deporte. Ejercicio físico.

## Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Prevention of sudden death in athletes

### Summary

**Introduction:** Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is an inherited disease characterized by progressive replacement of myocardial tissue and patched by fibrofatty tissue, which can cause ventricular arrhythmias and sudden cardiac death (SCD), even as a first manifestation. The manifestations of the disease are favoured by physical exercise, so it is one of the main causes of SCD in athletes under 35 years old.

**Material and method:** A systematic review in different scientific databases related to ARVC has been made. The initial research on 938 publications was eventually reduced to 36, after applying the different criteria of inclusion and exclusion.

**Results:** In our environment, medical history, physical examination and electrocardiogram (ECG) are the main tools used in the screening of SCD from 12 years of age (basic cardiovascular evaluation). However, in professional or high risk athletes, echocardiography and maximal exercise test are added to the initial screening (advanced cardiovascular assessment). Still, the gold standard test for the diagnosis of ARVC is cardiac magnetic resonance (RMC). The genetic test plays an important role in the study of suspected patients as well as in the evaluation of the relatives of patients who have already been diagnosed. ARVC treatment involves the use of antiarrhythmic drugs, implantation of an implantable cardioverter defibrillator (DAI) based on the risk of SCD and restriction of physical activity.

**Discussion:** The lack of standardized studies on large populations of athletes and the absence of sudden death registries difficult to obtain solid evidence in the interpretation of the results of the reviewed articles.

**Conclusions:** The preparticipative screening of all athletes should include medical history, complete physical examination and 12-lead ECG; considering running an echocardiography being highly recommended.

## Key words:

Sudden death.

Arrhythmogenic

cardiomyopathy (ARVC).

Sport. Physical exercise.

**Correspondencia:** Luis Franco Bonafonte

E-mail: lfranco@grupsagessa.com

## Introducción

La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (ARVC) es una enfermedad hereditaria caracterizada por la pérdida progresiva de miocitos del ventrículo derecho (VD), produciéndose un adelgazamiento segmentario o difuso de la pared<sup>1</sup>. Puede existir también afectación del ventrículo izquierdo (VI), siendo la progresión biventricular la forma más común de la enfermedad<sup>2</sup>. En España y Europa<sup>3</sup>, la ARVC es una de las principales causas de SCD en deportistas menores de 35 años, aunque faltan estudios de prevalencia de mayor tamaño (Figura 1).

La ARVC suele presentarse clínicamente entre la tercera y quinta década de la vida, con arritmias ventriculares que pueden causar muerte súbita de origen cardíaco (SCD)<sup>4</sup>. Las manifestaciones clínicas y la progresión de la enfermedad son muy variables. En la fase inicial, los cambios estructurales pueden estar ausentes o sutilmente confinados a zonas localizadas del VD, siendo las más comunes: la parte anterior del infundíbulo, el ápex y la zona infero-basal tricuspídea del VD, que comprenden el llamado *triángulo de la displasia*, considerándose el sello de identidad de la ARVC. Con la progresión de la enfermedad, puede aparecer afectación de ambos ventrículos con dilatación de cavidades e incluso aneurismas.

En la ARVC se produce un defecto en las proteínas de adhesión celular como la placoglobina, placofilina-2, desmoplaquina, desmocolina-2 y desmogleína-2, y en otras encargadas de la estabilidad celular<sup>3</sup>. Esta alteración proteica provoca alteraciones estructurales y de función de la pared miocárdica con reemplazamiento por tejido fibroadiposo, tal como muestran Saberniak *et al.*<sup>5</sup>.

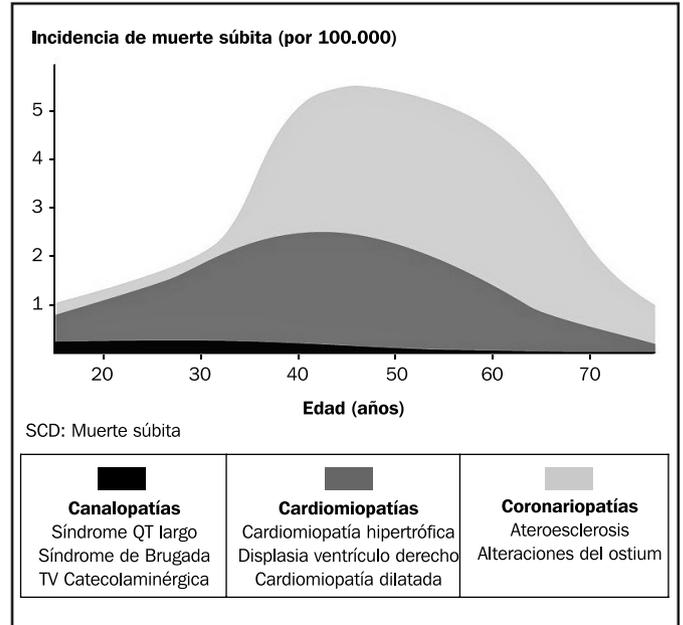
De acuerdo con la *American Heart Association* (AHA), el diagnóstico se realiza en base a la presencia de criterios mayores y menores revisados en la *Task Force Criteria*<sup>6</sup> (Tabla 1). Los criterios se basan en hallazgos de seis categorías diagnósticas diferentes: ECG basal, ECG de señal promediada y Holter; Biopsia endomiocárdica; Historia familiar; y pruebas de imagen cardíacas avanzadas. Según la puntuación obtenida, los pacientes se clasifican en ARVC posible, "borderline" o definitiva.

El ejercicio físico intenso puede desencadenar episodios arritmicos y muerte súbita, como primera manifestación de la enfermedad en deportistas que presentan ARVC diagnosticada o no. El estrés mecánico al que es sometido el corazón, produce aumento de la estimulación simpática, lo que puede explicar las arritmias ventriculares que aparecen en la enfermedad. Además, se ha demostrado que el estrés mantenido en el tiempo causa una mayor disfunción ventricular en deportistas afectados de ARVC que en los no deportistas.

Aunque la prevalencia de la enfermedad es baja, sin embargo es una de las causas más frecuentes de SCD en deportistas jóvenes, teniendo por otra parte un gran impacto social ya que los episodios se producen en personas aparentemente sanas, en ocasiones conocidas, que fallecen de forma inesperada durante la práctica deportiva.

Así mismo cabe destacar su amplio espectro clínico y su dificultad diagnóstica, por lo que no parece claro qué protocolo se debe aplicar de manera rutinaria para su diagnóstico en deportistas y así prevenir la SCD. Hay autores que defienden la necesidad de un mayor número de pruebas iniciales para descartarla, mientras que otros, dan una mayor importancia a la relación coste-efectividad. En esta revisión se analizan

**Figura 1. Cambios en la incidencia y etiología de la SCD en función de la edad<sup>25</sup>.**



los métodos diagnósticos y de tratamiento de la ARVC descritos en la bibliografía actual, al objeto de esclarecer un protocolo adecuado para el screening de ARVC y medidas de prevención de la SCD en deportistas con esta patología.

## Material y método

### Diseño

Se realizó una revisión sistemática de artículos de sociedades científicas relacionados con la ARVC, así como de guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas.

### Estrategia de búsqueda y criterios de exclusión

En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda en Google Scholar y Pubmed de artículos y guías de práctica clínica publicados por diferentes sociedades europeas y americanas sobre la ARVC, la SCD y su relación con el deporte. Posteriormente, se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica y de revisiones sistemáticas de la literatura científica en Pubmed mediante las ecuaciones de búsqueda: *(arvd OR arvc) AND "sudden death"; (arvd OR arvc) AND "exercise"; (arvd OR arvc) AND "screening"*; previamente obtenidas del MeSH Database. La búsqueda se restringió a artículos publicados en los últimos 5 años en inglés y en español. Los estudios debían aportar datos significativos sobre las pruebas diagnósticas de la ARVC o estar relacionados con los diferentes métodos que resultasen de utilidad para la prevención de la SCD por ARVC en deportistas <35 años. Se excluyeron aquellas publicaciones que no hicieran referencia al objetivo de nuestro estudio.

*Extracción de datos:* Tras realizar la búsqueda inicial en Pubmed con la ecuación *(arvd OR arvc) AND "sudden death"* se localizaron 593

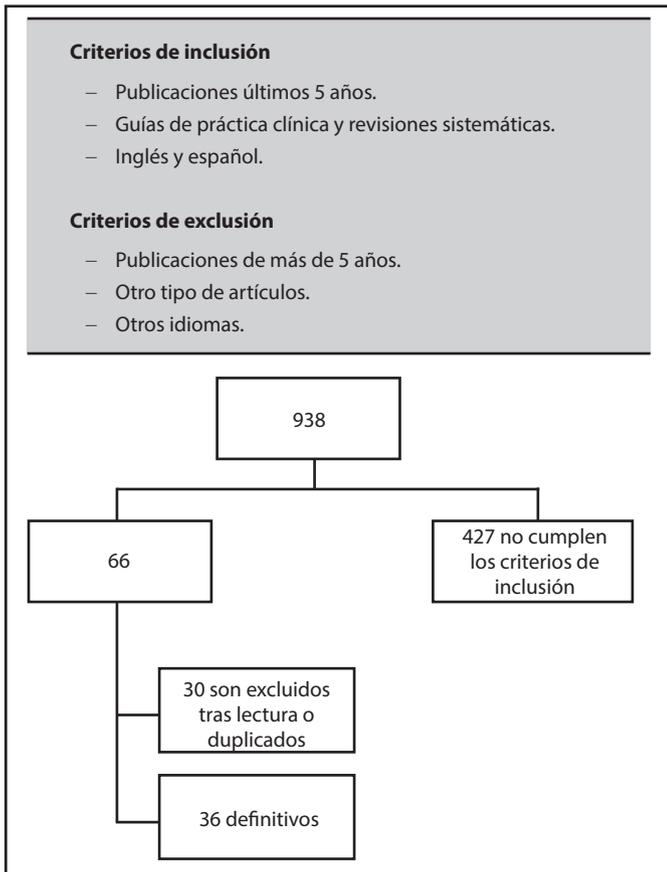
Tabla 1. Criterios diagnósticos de ARVC/D revisados Task Force 2010 AHA (Modificada Ref.17)

I. Disfunción regional o global y alteraciones estructurales	IV. Anomalías de repolarización / conducción
<p><b>Mayor</b> <b>ECO 2D</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aquinesia, disquinesia o aneurisma regional de VD</li> <li>• y 1 de los siguientes (telediastole): <ul style="list-style-type: none"> <li>- EPL: Flujo tracto de salida VD <math>\geq 32</math> mm (corregido por SC <math>\geq 19</math> mm/m<sup>2</sup>)</li> <li>- EPL: Flujo tracto de salida VD <math>\geq 36</math> mm (corregido por SC <math>\geq 21</math> mm/m<sup>2</sup>)</li> <li>- o Fracción Eyección <math>\leq 33\%</math></li> </ul> </li> </ul> <p><b>RMC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aquinesia, disquinesia o disincronía regional VD</li> <li>• y 1 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ratio Volumen telesistólico VD/SC <math>\geq 110</math> ml/m<sup>2</sup> (Hombres) o <math>\geq 100</math> (Mujeres)</li> <li>- o Fracción de Eyección de VD <math>\leq 40\%</math></li> </ul> </li> </ul> <p><b>Angiografía VD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aquinesia, disquinesia o aneurisma regional VD</li> </ul>	<p><b>Mayor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Onda épsilon en precordiales derechas (V1-V3). Reproducible en señales de baja amplitud entre el final de QRS y el comienzo de la onda T</li> </ul>
<p><b>Menor</b> <b>ECO 2D</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aquinesia, disquinesia regional de VD</li> <li>• y 1 de los siguientes (telediastole): <ul style="list-style-type: none"> <li>- EPL: Flujo tracto de salida VD <math>\geq 29</math> mm (corregido por SC <math>\geq 16</math> a <math>&lt; 19</math> mm/m<sup>2</sup>)</li> <li>- EPL: Flujo tracto de salida VD <math>\geq 36</math> mm (corregido por SC <math>\geq 21</math> mm/m<sup>2</sup>)</li> <li>- o Fracción de Eyección <math>&gt; 33\%</math> a <math>\leq 40\%</math></li> </ul> </li> </ul> <p><b>MRC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aquinesia, disquinesia o disincronía regional VD</li> <li>• y 1 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ratio de Volumen telesistólico de VD / SC <math>\geq 100</math> ml/m<sup>2</sup> (Hombres) o 90 a <math>&lt; 100</math> (Mujeres)</li> <li>- o Fracción de Eyección de VD <math>&gt; 40\%</math> a <math>\leq 45\%</math></li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Menor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potenciales tardíos en SAECG en <math>\geq 1</math> parámetros en ausencia de QRS <math>\geq 110</math> ms en ECG estándar</li> <li>• Duración de QRS filtrada (fQRS) <math>\geq 114</math> ms</li> <li>• Duración de QRS terminal <math>&lt; 40</math> <math>\mu</math>V (señal de baja amplitud) <math>&gt; 38</math> ms</li> <li>• Raíz cuadrada del Voltaje terminal <math>40</math> <math>\mu</math>V <math>\leq 20</math> ms</li> <li>• Duración de la activación terminal de QRS <math>\geq 55</math>ms, medida desde el nadir de la onda S hasta el final del QRS incluyendo R' en V1, V2 o V3, en ausencia de BRD completo (Figura 3)</li> </ul>
II. Características tisulares de la pared	V. Arritmias
<p><b>Mayor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miocitos residuales <math>&gt; 60\%</math> en análisis morfométrico (o <math>&gt; 50\%</math> si es estimado) con reemplazamiento fibroso de la pared libre del VD en <math>\geq 1</math> muestra con o sin reemplazamiento de tejido graso endomiocárdico en biopsia</li> </ul>	<p><b>Mayor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taquicardias sostenidas o no sostenidas con morfología de BRI con eje superior (QRS negativo o indeterminado en II, III y aVF, y positivo en aVL)</li> </ul>
<p><b>Menor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miocitos residuales del 60-75% en análisis morfológico (o 50-60% si es estimado) con reemplazamiento fibroso de la pared libre del VD en <math>\geq 1</math> muestra con o sin reemplazamiento de tejido graso endomiocárdico en biopsia</li> </ul>	<p><b>Menor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taquicardias sostenidas o no sostenidas con origen en tracto de salida de VD, con morfología de BRI con eje inferior (QRS positivo en II, III y aVF, y negativo en aVL)</li> <li>• <math>&gt; 500</math> extrasístoles ventriculares en 24 h (Holter)</li> </ul>
III. Anomalías en la repolarización	VI. Historia familiar
<p><b>Mayor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ondas T invertidas en precordiales derechas (V1-V2) en individuos de <math>&gt; 14</math> años en ausencia de BRD completo (QRS <math>\geq 120</math> ms)</li> </ul>	<p><b>Mayor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ARVC confirmado en pariente de primer grado que cumple los criterios de la TF</li> <li>• AVRC confirmada por biopsia en familiar 1er grado</li> <li>• Identificación de mutación categorizada como asociada o probablemente asociada a ARVC en paciente evaluados</li> </ul>
<p><b>Menor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ondas T invertidas en precordiales derechas (V1-V2) en individuos de <math>&gt; 14</math> años en ausencia de BRD completo (QRS <math>\geq 120</math> ms), o en V4, V5 o V6</li> <li>• Ondas T invertidas en V1, V2, V3 y V4 en individuos de <math>&gt; 14</math> años en presencias de BRD completo</li> </ul>	<p><b>Menor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ARVC confirmado en pariente de primer grado en el que no es posible o práctico determinar si el familiar cumple los criterios de la TF</li> <li>• Muerte súbita Prematura (<math>&lt; 35</math> años) debido a ARVC sospechada, de un familiar de primer grado</li> <li>• ARVC confirmada en análisis patológico o que cumpla los criterios de la TF en familiar de 2º grado</li> </ul>

EPL: Eje Para-esternal Largo; SC: Área de Superficie Corporal; SAECG: ECG de Señal Promediada.

Diagnóstico Definitivo: 2 criterios mayores o 1 mayor y 2 menores o 4 menores de diferentes categorías; Límitrofe: 1 mayor y 1 menor o 3 menores de diferentes categorías; Posible: 1 mayor y 2 menores de diferentes categorías. Mutación patogénica: alteración del DNA asociada a ARVC que altera o se espera que altere la proteína codificada. No se observa o es raro observarla en un control no-ARVC, y altera o se espera que altere la estructura o la función de la proteína o se ha demostrado su *linkage* con el fenotipo de la enfermedad en un pedigrí concluyente.

**Figura 2. Criterios de inclusión y exclusión y diagrama de selección de artículos.**



artículos, limitados a 184 en los últimos 5 años. Al escoger únicamente guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas se obtuvieron un total de 48 publicaciones, quedando 40 al seleccionar los idiomas inglés y español. Con la ecuación de búsqueda (*arvd OR arvc*) AND "exercise", el número inicial de 188 artículos se redujo a 15 tras aplicar los filtros anteriormente mencionados. Finalmente, con la fórmula de (*arvd OR arvc*) AND "screening" se obtuvieron 157, de los cuales quedaron 11 tras restringir la búsqueda.

Una vez realizadas las 3 ecuaciones de búsqueda iniciales con los correspondientes filtros, resultaron un total de 66 artículos, de los cuales, tras eliminar los duplicados y excluir aquellos que no hacían referencia al tema de nuestra revisión, quedaron un total de 36 (Figura 2). A estos se añadieron 5 referencias generales sobre la muerte súbita en el deporte.

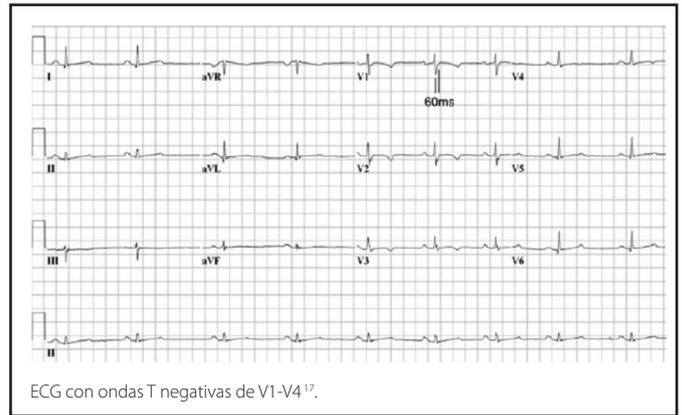
## Resultados

### Pruebas diagnósticas

#### ECG basal

El ECG es el método inicial de diagnóstico de la ARVC. El signo más común es la inversión de la onda T en las precordiales V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>.<sup>7-11</sup> (Figura 3) y forma parte de la sospecha diagnóstica precoz de la enfermedad<sup>7</sup>.

**Figura 3. ECG de paciente con ARVC.**



En ausencia de bloqueo de rama derecha, se considera un criterio diagnóstico mayor en mayores de 14 años. En menores de esta edad puede ser una variante de la normalidad. La presencia de T invertida en más de tres precordiales es un predictor de eventos arrítmicos. No obstante en el 12% de los pacientes el ECG es normal<sup>12</sup>. Si se sospecha de ARVC con ECG normal, deben realizarse ECG seriados<sup>13</sup>.

En fases severas pueden aparecer señales de baja amplitud, definidas como ondas epsilon en V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>, las cuales también se consideran un criterio diagnóstico mayor<sup>3,6-8</sup>. Es característica también la aparición de TV con morfología de bloqueo de rama izquierda<sup>6</sup>. La duración del QRS de más de 120 ms está asociada a ARVC<sup>6-8,11,14</sup>. Dichos hallazgos tiene una elevada sensibilidad (88-100%) pero una baja especificidad (46%), siendo el VPP del 61% y el VPN del 91-100%<sup>6</sup>. La aplicación de los criterios de Seattle da más de un 97% de sensibilidad al *screening* de deportistas mediante ECG<sup>15</sup>.

#### ECG de señal promediada

Recoge la media de múltiples QRS para filtrar el ruido y los potenciales tardíos. Se considera anormal la duración del QRS de más de 114ms, la duración terminal del QRS de más de 38ms y un voltaje terminal de menos de 20 microV. Si está presente alguno de estos valores, se considera un criterio diagnóstico menor.

#### Monitorización Holter (24 horas)

Es usada en el diagnóstico de ARVD, pero sobretodo, en su seguimiento. Se considera criterio menor más de 500 contracciones ventriculares prematuras en 24 horas o más del 30% de extrasístoles ventriculares del total de latidos del registro electrocardiográfico<sup>3</sup>.

#### Ecocardiografía

La ecocardiografía es la modalidad de imagen más usada en el diagnóstico y seguimiento de la ARVC<sup>7</sup>. El hallazgo más común es el alargamiento del tracto de salida del VD<sup>3,6,16</sup>. Un tracto >30 mm tiene una sensibilidad diagnóstica del 89% y una especificidad DEL 86%<sup>16</sup>. También es habitual la disfunción ventricular, definida como una FE <32% y las anomalías en la movilidad de la pared<sup>3,7,16</sup>. La presencia de acinesia, disquinesia o aneurisma también se siguen considerando

criterios mayores<sup>12</sup>. La extensión de la hipocinesia, junto con la medición del volumen telediastólico, pueden darnos una idea de la evolución de la enfermedad<sup>16</sup>.

### Resonancia magnética cardíaca

La RMC es la prueba de elección ya que proporciona información del grado de reemplazo fibroadiposo de la estructura y de la función ventricular<sup>3,7,17,18</sup>. En comparación con la ecocardiografía, permite una mejor evaluación de las características anteriormente mencionadas<sup>15,17-19</sup>. Las alteraciones más comunes son la dilatación ventricular (S77% y E95%), la disfunción sistólica, la dilatación del tracto de salida, las anomalías regionales en el movimiento de la pared, los aneurismas ventriculares, la presencia de grasa intramiocárdica y el realce tardío de gadolinio<sup>7,16,18</sup>.

La caracterización de los tejidos se realiza mediante la evaluación de las imágenes ponderadas en T2, indicativas de lesión miocárdica reciente (edema); y mediante la caracterización del realce tardío de gadolinio, característico de lesión tisular irreversible (cicatriz). El porcentaje de éste último se demostró un potente factor de predicción de TV y de SCD por ARVC<sup>20</sup>. La RMC fue positiva en el 100% de los pacientes diagnosticados de ARVC, pero obtuvo una especificidad del 29% debido a la sobreinterpretación de las anomalías regionales del movimiento<sup>16</sup>. La adición de parámetros cuantitativos consigue elevar especificidad hasta un 90-98%<sup>12</sup>.

Es el método ideal de seguimiento en pacientes asintomáticos y de gran valor para la evaluación de deportistas sintomáticos<sup>9,15</sup>. No obstante, cuenta con los inconvenientes de disponibilidad, coste, necesidad de expertos que interpreten las imágenes y la tendencia al sobrediagnóstico<sup>3,7,13,18</sup>. Por lo que, a pesar de sus numerosas ventajas, no resulta aplicable para el cribado de grandes grupos de deportistas<sup>15</sup>.

### Tomografía computarizada

La TC es una alternativa en aquellos pacientes en los que la RMC no se puede utilizar. En comparación con la RMC, la TC no tiene la resolución en la caracterización de los tejidos y tiende a sobreestimar el volumen sistólico y diastólico final.

### Electrofisiología

El mapeo electro anatómico 3D es una técnica reciente, muy sensible detectando zonas de bajo voltaje que indicarían la pérdida de miocardio activo eléctricamente y su sustitución por tejido fibroadiposo, característico de esta patología<sup>7,18,21</sup>. Si las señales de baja tensión están presentes en el VD, esto puede ayudar a la localización de la zona para realizar una biopsia<sup>6</sup>. Esta técnica ha permitido comprender mejor la enfermedad y valorar la distribución de las lesiones, descubriéndose que son más frecuentes en el epicardio<sup>21</sup>.

Al tratarse de una prueba invasiva, únicamente se realizará en pacientes con sospecha de ARVC y arritmias ventriculares del VD así como para el diagnóstico diferencial con taquicardia idiopática del VD<sup>21</sup>. De hecho, algunos autores la consideran todavía una técnica experimental<sup>3,7,13</sup>. Es más sensible que la RMC en casos en los que la pared cardíaca sea delgada, pero puede confundir con otras patologías como la sarcoidosis<sup>7,18</sup>.

### Biopsia cardíaca

En la biopsia típica de ARVC se observa un reemplazo de los miocitos por tejido fibroadiposo, sobre todo en el ápex cardíaco y tracto de salida ventricular, asociado o no a atrofia del miocardio ventricular<sup>13,17</sup>. Se puede realizar el diagnóstico sin la presencia de tejido fibroso siempre y cuando el infiltrado adiposo se acompañe de la inflamación y necrosis típica de los miocitos<sup>22</sup>. Las biopsias de rutina se toman del septo interventricular, aunque la muestra puede resultar falsamente negativa ya que el proceso de la enfermedad es con frecuencia parcheado<sup>3,9,19,22</sup>. Además, la progresión de las lesiones es de subepicardio a endocardio, por lo que la biopsia endocárdica podría no ser positiva en estadios tempranos. Por otra parte, existe un importante riesgo de perforación si se realiza en la pared libre del ventrículo<sup>3,7</sup>.

La biopsia cardíaca aumenta su rendimiento diagnóstico si se realiza junto con un mapeo electroanatómico, debiendo recogerse la muestra de una zona afectada (bajo voltaje)<sup>7,12,13</sup>. El análisis inmunohistoquímico revela una disminución de la señal de la placoglobina en los miocitos afectados. Se considera una técnica altamente sensible (91%) y específica (82%) para el diagnóstico, pero todavía es una herramienta en investigación debido a sus altas tasas de falsos positivos y negativos (sarcoidosis y miocarditis de células gigantes) por lo que no se suele hacer hoy en día<sup>7,9,21</sup>.

### Criterios diagnósticos clínicos y genéticos

El diagnóstico de ARVC se basa en la aplicación de criterios diagnósticos mayores y menores. Según la puntuación obtenida, los pacientes se clasifican en ARVC posible, "borderline" o definitiva. Aplicando los criterios diagnósticos actualizados por la AHA en la TFC del año 2010, diferentes publicaciones han mostrado un aumento en la sensibilidad del 57 al 71% ( $p = 0,001$ ), identificando 25 pacientes con ARVC definida y 64 como probables<sup>14</sup>. Sin embargo, esos criterios tienen limitaciones ya que no incluyen los casos con afectación dominante izquierda de la enfermedad<sup>7,19</sup>. Es probable que exista un infradiagnóstico debido a la complejidad de los mismos y a la existencia de variantes desconocidas<sup>23</sup>.

La inclusión de criterios genéticos fue uno de los cambios realizados en la TFC. Todos los pacientes sospechosos o diagnosticados de ARVC deben ser analizados genéticamente y, en caso de ser positivos, también sus familiares<sup>21,24,25</sup>. Los genes PKP-2 (placofilina-2) localizado en el cromosoma 12p11.21, y los genes DSG2 y DSP son responsables de más de la mitad de los casos de SCD por ARVC. La mutación del gen PKP2 es la más prevalente<sup>26</sup>. Sigue un patrón de herencia autosómica dominante en la mayoría de los casos<sup>19</sup>. Se han descrito patrones de herencia autosómica recesiva ligados a proteínas como la placoglobina<sup>2</sup>. En aquellos pacientes sin una mutación PKP2, ensayos adicionales en DSC2, DSG2, y DSP pueden identificar una causa genética en 5% a 10% de los casos. Cuando la participación del VI es predominante en una línea familiar, las pruebas genéticas para DSP, DSG2 y las mutaciones de la proteína transmembrana TMEM43 deben incluirse en la primera ronda de pruebas<sup>27</sup>.

De los casos diagnosticados mediante los criterios de la TFC, sólo un 30-50% presentaron anomalías desmosomales, y de éstos, alrededor de un 10% tenían más de una mutación conocida, hecho que se ha asociado a una mayor severidad de la misma<sup>6,7,14,21</sup>. Aproximadamente el 50% de las mutaciones son desconocidas<sup>2,8,14,19,28</sup> y el 16% de los controles sanos mostraron mutaciones características de ARVC<sup>19,21</sup>.

La interpretación de los test genéticos es difícil debido a su heterocigotidad. Además, el pronóstico de la ARVC según la mutación es limitado por falta de datos<sup>29</sup>. El diagnóstico genético se considera un criterio mayor, aunque la ausencia de mutaciones identificables no excluye la enfermedad. Su mayor utilidad reside en el *screening* familiar, donde los portadores asintomáticos requerirán monitorización de por vida, mientras que los no portadores no necesitarán controles serios<sup>9</sup>. Por otra parte, el estudio genético de pacientes con ARVC diagnosticado, puede ser útil para determinar la importancia y el comportamiento de los genes en la enfermedad. Se debe considerar el test para pacientes con posible ARVC (Nivel de recomendación IIb) y no está recomendado para individuos con solo un criterio menor (Nivel de recomendación III)<sup>13</sup>.

Se considera que los familiares de primer grado tienen un 50% de riesgo de portar la enfermedad causando mutación con una penetrancia variable. En dichos pacientes está recomendado la realización de test genéticos (Nivel de evidencia I)<sup>3,13</sup>. El seguimiento de los pacientes asintomáticos portadores de una mutación está indicado desde los 10 a los 50 años. Este debe realizarse mediante un *screening* completo cada 1-2 años (Historia, ECG, ecocardiografía, Holter, RMC)<sup>19</sup>. El cribado clínico de familiares de víctimas de muerte súbita inexplicada puede identificar ARVC en 7-9% de los casos<sup>19</sup>. En familiares de segundo grado, suele limitarse el estudio a un ECG, un ecocardiograma y un Holter cada 5 años<sup>19</sup>.

## Tratamiento

El manejo de estos pacientes debe ser orientado a evitar la aparición de arritmias que desencadenen síncope o paros cardíacos. Aquellos pacientes con fallo ventricular o taquicardias ventriculares se considerarán de alto riesgo y recibirán un tratamiento más agresivo<sup>13</sup>. Actualmente, se aconseja a la mayoría de pacientes la implantación de un DAI como prevención primaria, y la toma de antiarrítmicos o ablación por catéter de vías de conducción accesorias para reducir el impacto arritmico. Se podría indicar el trasplante cardíaco en estadios terminales de fallo cardíaco o taquicardias ventriculares mantenidas<sup>10,30</sup>.

## Fármacos

Los betabloqueantes constituyen el tratamiento general de estos pacientes, aunque su utilización sea meramente empírica<sup>8,31,32</sup>. Tal y como se destaca en Kantor *et al.*<sup>31</sup>, se usa principalmente en el tratamiento inicial del fallo sistólico moderado o severo del VI. Dentro de los betabloqueantes, el más utilizado en estos pacientes es el sotalol<sup>6,7,12,13,31,33</sup>. Dicho fármaco también está indicado como prevención de descargas en pacientes equipados con un DAI<sup>16,33</sup>, considerándose el único fármaco que disminuye el riesgo, sobre todo inducido por el ejercicio. La prescripción de este fármaco es un requisito previo a la implantación de un DAI o a la ablación por catéter en pacientes con ARVC<sup>9,34</sup>. Sin embargo, algunos estudios<sup>13,34</sup> no mostraron que los betabloqueantes disminuyeran la incidencia de TV en diferentes series evaluadas. Otra área de discrepancia radica en la mayor efectividad de la amiodarona frente al sotalol<sup>7,13,24</sup> relegando a éste a una segunda línea<sup>34</sup>.

## Desfibrilador automático implantable

El DAI se considera el tratamiento preventivo de muerte súbita más efectivo, al convertir la FV en ritmo sinusal. Es por tanto el pilar fundamental en la prevención de SCD en pacientes con ARVC<sup>7,33,35,36</sup>. Como indican Schinkel *et al.*<sup>35</sup> y Saguner *et al.*<sup>7</sup>, múltiples estudios han demostrado que el DAI es efectivo tanto en prevención primaria como secundaria, pese a que no está exento de riesgos. Las complicaciones asociadas a su implantación son una fuente de mortalidad en estos pacientes. Se considera que a los 7 años aparecerán complicaciones en un 58% de los implantados, principalmente relacionadas con el catéter<sup>14</sup>. Otro problema de los DAI es las descargas inapropiadas, aunque que dichas descargas son adecuadas en el 94% de los casos de TV<sup>33</sup>.

La AHA recomienda la implantación de un DAI (nivel de recomendación IIA) para prevención de SCD en pacientes con enfermedad extensa, TV o fibrilaciones ventriculares sostenidas, afectación del VI y aquellos que tengan más de un familiar con muerte súbita reanimada o síncope no explicado siempre que estén con terapia médica óptima y tengan una esperanza de vida razonable<sup>7,12,35</sup>.

La estratificación del riesgo sigue siendo el principal desafío para la indicación de DAI<sup>21</sup>. De acuerdo con las directrices internacionales y el consenso de los expertos, las indicaciones del DAI en pacientes ARVC están bien establecidas para los pacientes de alto riesgo con la historia de SCD o episodios de taquicardia ventricular sostenida (Nivel de recomendación IB), mientras que la presencia de síncope de origen desconocido, taquicardia ventricular no sostenida, historia familiar de muerte súbita, enfermedad extensa incluyendo afectación del VI son considerados posibles indicaciones de DAI con un riesgo intermedio de SCD (Nivel de Recomendación IIA, nivel de evidencia C)<sup>31,32</sup>.

## Ablación mediante catéter

La ablación de vías nerviosas mediante cateterismo se ha considerado un tratamiento útil para pacientes con ARVC mal controlados. La ablación por catéter no puede sustituir al DAI, pero puede ser útil en pacientes que ya dispongan de uno, en personas resistentes a tratamiento médico, en TV monomórficas recurrentes o en estadios finales con taquicardias ventriculares incesantes con fines paliativos<sup>9,21,34</sup>. Se ha comprobado que se obtienen mejores resultados si se combina con un mapeo electroanatómico para visualizar las vías de conducción<sup>24</sup>. Sin embargo, tiene una gran tasa de recurrencias en forma de TV en los primeros 5 años de seguimiento<sup>14</sup>. La aplicación de técnicas actuales epicárdicas junto con endocárdicas ha mejorado el éxito en la eliminación de TV, al no limitar la ablación únicamente a la lesión endocárdica, menos frecuente en estos pacientes<sup>6,7,12</sup>. De este modo, las recurrencias disminuyen hasta en un 30%<sup>12</sup>.

## Terapia molecular

Un tratamiento prometedor para el futuro es la reprogramación de células somáticas en células pluripotentes. Fibroblastos de la piel podrían generar cardiomiocitos autólogos, los cuales podrían ser implantados en un corazón con ARVC<sup>36</sup>.

## Trasplante cardíaco

Se utiliza principalmente en estadios finales, cuando la ARVC ha progresado a fallo cardíaco extenso<sup>13</sup> o ante enfermedad refractaria al tratamiento médico u otras técnicas<sup>7,12</sup>. Se trata de un tratamiento poco frecuente, con una media de edad de 40 años y con una supervivencia del 88% a los 4,5 años<sup>9</sup>.

## Restricción de la actividad física

La restricción del ejercicio intenso se considera un tratamiento de gran importancia, ya que se ha demostrado que el ejercicio sobre todo intenso, aumenta la probabilidad de manifestar ARVC y está asociado a una menor supervivencia<sup>9</sup>. Los deportistas competitivos de menos de 35 años con ARVC tienen 5,4 veces más riesgo de SCD que los no deportistas<sup>2,30,34</sup>. Las recomendaciones de Lavine *et al.*<sup>1</sup> indican que se debe evitar cualquier ejercicio salvo los de clase IA, y en general, cualquier actividad mayor o igual a 4 METS. Aunque no hay estudios sobre el ritmo de progresión de la enfermedad, se considera a la limitación de ejercicio como el factor más importante<sup>9,19</sup>.

La limitación de la actividad física también se recomienda en los familiares de afectados de ARVC que tengan la mutación, mientras que en los familiares en los que el cribado genético no es posible o no se identifica ninguna mutación existe discrepancia. En esta situación, se aconseja la evaluación individualizada y seriada principalmente si se trata de deportistas de alto nivel<sup>37</sup>. Las recomendaciones de ejercicio y estilo de vida deben hacerse mediante el consenso del paciente y la familia. El impacto psicológico del diagnóstico y el tratamiento junto con las recomendaciones supone un desafío para los pacientes<sup>32</sup>.

## Factores pronósticos

La posibilidad de SCD en pacientes con ARVC puede verse favorecida por la presencia de los siguientes factores: Historia familiar de SCD; inicio temprano de la enfermedad<sup>7</sup>; Arritmias malignas o TV inestable espontánea o inducible<sup>34</sup>; Paro cardíaco o síncope, especialmente en esfuerzo<sup>7</sup>, ya que reflejan la existencia de arritmias malignas; Disfunción grave del VD (FE <50% o adelgazamiento o aneurisma de pared); La dispersión de QRS >50 ms (Se considera aumento de la dispersión del QRS a partir de 40ms y es el predictor independiente más fuerte, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 77% según Cadrin-Tourigny *et al.*<sup>34</sup>); y el fallo de fármacos antiarrítmicos<sup>2,34</sup>. Además, Los pacientes con la combinación de TV sostenida espontánea, signos de insuficiencia cardíaca derecha y/o disfunción del VI están clasificados como los de mayor riesgo de muerte súbita y de peor pronóstico a largo plazo<sup>14</sup>.

Por otro lado, para aquellos pacientes en los que se ha implantado un DAI, los principales factores de riesgo en relación a prevención secundaria son una SCD abortada y TV inestable, la presencia de los cuales implica un 10% anual de riesgo de TV mortal<sup>34</sup>.

## Screening

Junto con los antecedentes, el ECG de reposo es la base para la prevención de la SCD en el deporte. Cuando en el ECG basal se observan ondas T negativas de V<sub>1</sub> a V<sub>3</sub> se deberá completar el estudio con un

ecocardiograma y una prueba de esfuerzo máxima. Según el resultado de las mismas, se puede proseguir el estudio con RMC con realce tardío de gadolinio (LGE) y Holter 24h. Además, un ECG de 12 derivaciones y ecocardiografía de los familiares de primer grado menores de 10 años<sup>38</sup>.

La Sociedad Europea de Medicina del Deporte, la Sociedad Europea de Cardiología (SEC), el Comité Olímpico Internacional y la FIFA, recomiendan realizar pruebas de *screening* en deportistas para la prevención de la SCD orientada a descubrir aquellas patologías más frecuentes en los deportistas menores de 35 años. En el caso de la ARVC, es compleja y difícil de realizar, debido a la baja prevalencia de la enfermedad, el alto coste de implementación y los posibles falsos positivos. Sin embargo, se ha demostrado el éxito del *screening* y las medidas preventivas en la disminución de SCD en deportistas con ARVC. En la región de Venetto (Italia), el *screening* con historia clínica, exploración física y ECG anuales y, en caso de riesgo, la limitación del deporte, ha significado una reducción del 89% de la SCD debida a ARVC<sup>16</sup>.

La SEC recomienda el *screening* de todos los deportistas antes de comenzar una actividad deportiva intensa para la prevención de SCD de origen cardiovascular. La valoración cardiovascular básica, incluye a todos los deportistas federados, se basa en la anamnesis, la exploración física y el ECG de 12 derivaciones y debe realizarse con una periodicidad bianual. En cambio, la valoración cardiovascular avanzada, dentro de la que se encuentran los deportistas de alto riesgo y los profesionales, añade a las pruebas anteriores la ecocardiografía y la prueba de esfuerzo máxima y debe efectuarse anualmente<sup>39</sup>. Sin embargo, la AHA sólo recomienda historia clínica-familiar y exploración física. Esta discrepancia puede deberse al mayor peso de las cuestiones coste-efectividad en Estados Unidos en materia de salud. A pesar de esto, y al contrario que la mayoría de algoritmos, diferentes organismos deportivos como la FIFA o la NBA sitúan las pruebas de imagen en el *screening* inicial, al objeto de descartar anomalías cardíacas, aortopatías o algunas cardiomiopatías con ECG normal<sup>15</sup> (Figura 4).

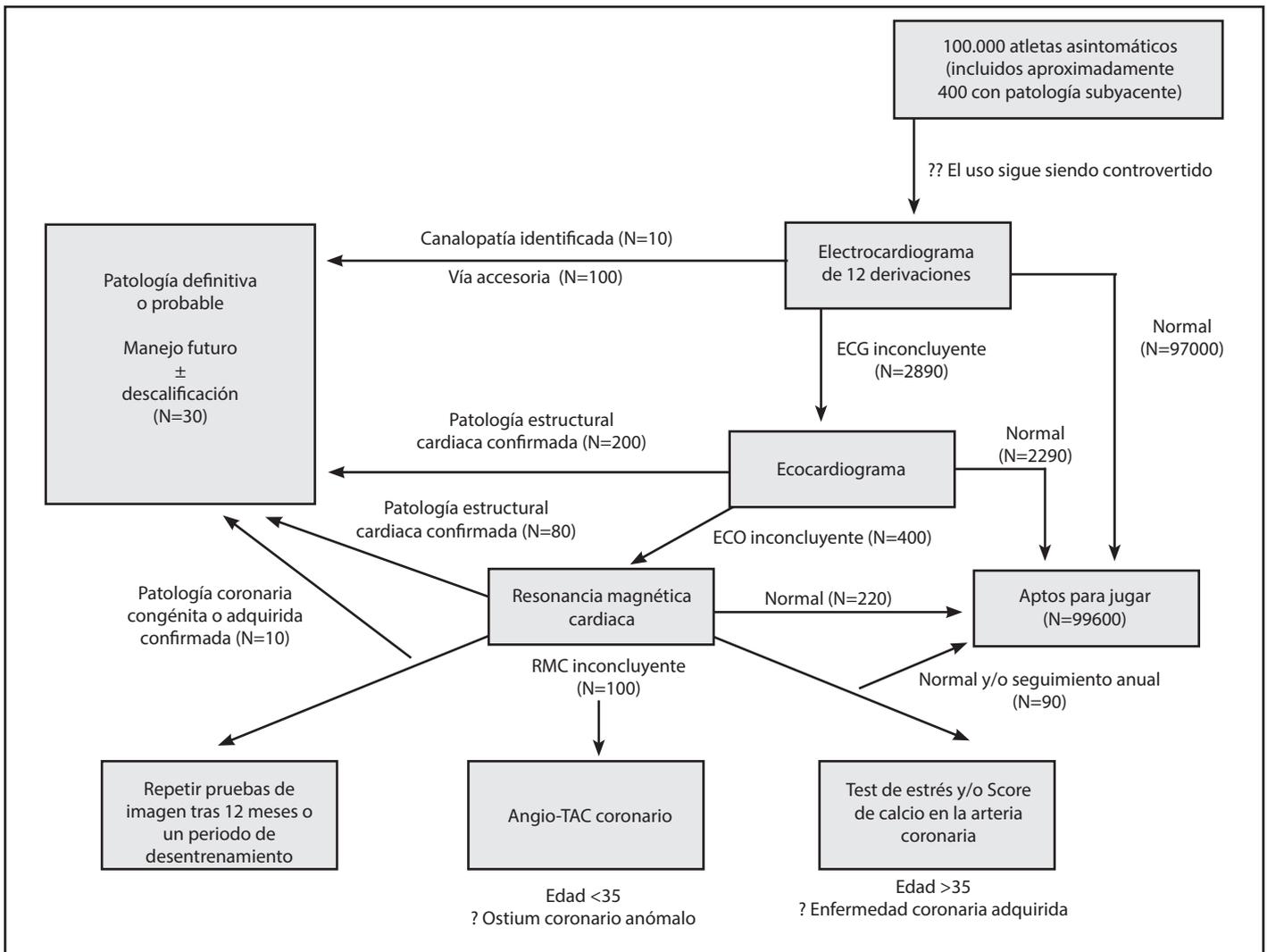
Respecto a la edad de comienzo de las pruebas, el *screening* de pacientes con ARVC debe realizarse sobre los 12 años ya que, si el inicio es posterior, puede aparecer algún caso de SCD o la progresión de la enfermedad<sup>16,19</sup>. Por otra parte, se recomiendan la evaluación inicial de todos los pacientes con sospecha de ARVC mediante un examen físico, historia clínica, antecedentes familiares de clínica compatible, ECG, ECG de señal promediada, Holter y ecocardiografía<sup>2</sup>.

Finalmente, el estudio de La Gerche *et al.*<sup>40</sup> pone en duda la evidencia de los programas de *screening* indicando su preocupación por la repercusión a largo plazo que tiene una exclusión innecesaria del deporte con el fin de evitar una SCD, refiriendo que se trata de una patología muy poco frecuente y de difícil diagnóstico. Así mismo, afirma que, si el *screening* generalizado se va a realizar, debe desarrollarse en paralelo a la creación de centros de excelencia en cardiología deportiva para facilitar su tarea, siendo necesaria la elaboración de un registro de SCD.

## Discusión

La ARVC es una de las causas más frecuentes de SCD en deportistas menores de 35 años y, por tanto, es necesario conocer su historia natural y los diferentes criterios diagnósticos con el fin de prevenir la

Figura 4. Algoritmo de *screening* de 100.000 deportistas asintomáticos<sup>25</sup>.



SCD mediante el *screening* y el tratamiento adecuado de la misma<sup>30</sup>. Se consideran factores de pronóstico desfavorable de la enfermedad el paro cardíaco previo, la historia de síncope de esfuerzo o SCD familiar, el inicio temprano de los síntomas, el ejercicio físico, la presencia de TV, la disfunción del VD o afectación del VI y la resistencia a fármacos<sup>2,7,34</sup>.

Su diagnóstico se basa en los criterios de la TFC de la AHA, siendo éste difícil debido a que los afectados pueden permanecer asintomáticos y sufrir una SCD como primera manifestación. Las pruebas genéticas están indicadas en aquellos pacientes sospechosos de ARVC o con un diagnóstico definitivo. En caso de presencia de alguna de las mutaciones, éstas deben realizarse también a sus familiares como método de *screening*<sup>21,24</sup>.

Tras la anamnesis y la realización de una historia clínica completa, el ECG es la primera herramienta diagnóstica, siendo la inversión de la onda T en precordiales derechas la manifestación más frecuente<sup>7-11</sup>. Su presencia en el ECG obliga a complementar el estudio con una prueba de esfuerzo y una ecocardiografía<sup>15</sup>. El ecocardiograma se considera la

primera y más usada prueba de imagen en la ARVC<sup>7</sup>, siendo el alargamiento del tracto de salida del VD la anomalía más común<sup>3,6,16</sup>.

La RMC es la prueba de elección puesto que proporciona información detallada de la estructura, función ventricular y del grado de reemplazo fibroadiposo, característico de la ARVC<sup>3,7,16-18</sup>. Es el método de seguimiento más útil en pacientes asintomáticos<sup>9</sup>. En caso de no poder realizarse, el TC se considera una alternativa. El mapeo electroanatómico 3D es una técnica útil en el diagnóstico ya que detecta zonas con pérdida de miocardio activo eléctricamente, aunque se utiliza de forma individualizada en pacientes con sospecha de ARVC con arritmias ventriculares<sup>7,18,21</sup>.

El tratamiento de la ARVC es complejo, al no existir una evidencia clara sobre la efectividad de las diferentes terapias. Actualmente, se aconseja la implantación de un DAI y la toma de antiarrítmicos (sotalol o amiodarona) y/o ablación por catéter de vías accesorias<sup>3,10</sup>. El DAI es el tratamiento preventivo de SCD más efectivo<sup>7,33,35,36</sup>, el cual está indicado en pacientes con historia de SCD o episodios de TV sostenida (alto

riesgo). La presencia de síncope de origen desconocido, TV no sostenida, historia familiar de SCD y enfermedad extensa son considerados indicaciones de riesgo intermedio<sup>31,32</sup>.

Según la bibliografía actual, el ejercicio físico debe restringirse en pacientes con diagnóstico posible, "borderline" o definitivo de ARVC permitiendo únicamente aquellos de clase I-A<sup>1</sup>. Esta prohibición debe realizarse con la seguridad de que el paciente padece la enfermedad, ya que esta restricción supone una gran limitación en el estilo de vida de estos deportistas. Para evaluar el grado de progresión se debe realizar un ECG y una ecocardiografía anual junto con un Holter y una RMC con un periodo variable según el paciente<sup>25</sup>.

Los principales organismos deportivos y sociedades médicas recomiendan realizar pruebas de *screening* para prevenir SCD a todos los deportistas desde los 12 años antes de iniciar la práctica deportiva bianualmente<sup>16,19</sup>. La evaluación cardiovascular básica se realiza de forma sistemática a todos los deportistas federados e incluye anamnesis, exploración física y ECG de 12 derivaciones. Por otra parte, la avanzada sólo se efectúa en deportistas profesionales y en aquellos con alto riesgo de SCD. En esta última se añade prueba de esfuerzo y ecocardiografía. Si existe sospecha de ARVC se recomienda una evaluación inicial mediante un examen físico, historia clínica y antecedentes familiares compatibles, ECG, ECG de señal promediada, Holter y ecocardiografía<sup>2</sup>.

Para los familiares de primer grado de pacientes con ARVC se consideran pruebas necesarias la realización de un ECG, una ergometría, un ECG de señal promediada, un Holter y una RMC; con una frecuencia de 2-3 años si éstas son normales. En familiares de segundo grado, suele limitarse el estudio a un ECG, un ecocardiograma y un Holter cada 5 años<sup>19</sup>. El test genético debe considerarse en pacientes con posible ARVC y familiares de primer grado<sup>3,13</sup>, pero no está recomendado en aquellos con un único criterio diagnóstico menor<sup>13</sup>. En pacientes portadores de mutación asintomáticos debe realizarse un seguimiento anual o bianual con historia clínica, ECG, ecocardiografía, Holter y RMC<sup>19</sup>. En el caso de asintomáticos sin mutación o sin estudio genético, el seguimiento será cada 3-5 años<sup>13</sup>.

Esta revisión sistemática se encuentra limitada por la heterogeneidad y el tamaño reducido de las poblaciones estudiadas, ya que actualmente no existe ningún estudio realizado a gran escala en nuestro medio y, los ya existentes, no incluyen la ecocardiografía como prueba de *screening* inicial a todos los deportistas, siendo ésta muy recomendable para la detección de cardiopatías estructurales causantes de SCD. Además de esto, no existen registros establecidos de muerte súbita de deportistas, por lo que no hay una evidencia sólida de la prevalencia de las diferentes enfermedades responsables de SCD.

## Conclusiones

- Realizar un *screening* a todos los deportistas mediante: anamnesis, historia familiar, exploración física completa y ECG de 12 derivaciones con el fin de detectar posibles causas de SCD. En el caso de la ARVC, es altamente recomendable añadir el ecocardiograma.
- En aquellos casos con anomalías detectadas mediante el *screening* preparticipativo, está indicado continuar el estudio con una ecocardiografía, aunque esta prueba presente limitaciones diagnósticas<sup>41</sup>.

- La RMC se reservará para los pacientes con sospecha de ARVC sin un diagnóstico de certeza mediante las pruebas anteriormente mencionadas.
- Restringir el ejercicio físico superior a 4 METS a los pacientes con diagnóstico posible, "borderline" y definitivo de ARVC, así como la práctica deportiva exceptuando los de clase I-A.
- El uso de sotalol y amiodarona como tratamiento médico conjuntamente a la implantación de un DAI en pacientes de alto riesgo.
- El seguimiento periódico de los pacientes con sospecha o diagnóstico de ARVC, así como de sus familiares de primer grado.
- La elaboración de un registro de SCD con el fin de cuantificar las principales causas en nuestro medio y, con ello, crear programas de prevención adecuados y facilitar la investigación de estas patologías.

## Bibliografía

1. Maron BJ, Levine BD, Reginald L, Baggish AL, Kovacs RJ, Maron MS. A Scientific Statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities: Task Force 2: Preparticipation Screening for Cardiovascular Disease in Competitive Athletes. *Circulation*. 2015;132:e267–e272.
2. Pinamonti B, Brun F, Mestroni L, Sinagra G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: From genetics to diagnostic and therapeutic challenges. *World J Cardiol*. 2014; 6(12):1234–44.
3. Haugaa KH, Haland TF, Leren IS, Saberniak J, Edvardsen T. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, clinical manifestations, and diagnosis. *Europace*. 2016;18(7): 965–72.
4. Philips B, Cheng A. Update on the diagnosis and management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2015;31(1):6–56.
5. Saberniak J, Hasselberg NE, Borgquist R, Platonov PG, Sarvari SI, Smith HJ, et al. Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(12):1337–44.
6. Marcus FI, Abidov A. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy 2012: diagnostic challenges and treatment. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(10):1149–53.
7. Saguner AM, Brunckhorst C, Duru F. Arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy: A paradigm shift from right to biventricular disease. *World J Cardiol*. 2014;6(4):154–74.
8. O'Hanlon R, Mohiaddin RA. Inherited cardiomyopathies. En: Mushabbar AS, Mohiaddin RA. *Magnetic Resonance of Congenital Heart Disease*. Berlin: Springer Science and Business Media; 2012. p.211.
9. Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy—three decades of progress. *Circ J*. 2015;79(5):901–13.
10. John RM, Tedrow UB, Koplan BA, Albert CM, Epstein LM, Sweeney MO, et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Lancet*. 2012;380(9852):1520–9.
11. Sniderman JD, Sado DM, Sniderman AD, McKenna WJ. Evaluation of Suspected Right Ventricular Pathology in the Athlete. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012;54(5):397–406.
12. Chung FP, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, et al. Current and state of the art on the electrophysiologic characteristics and catheter ablation of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Cardiol*. 2015;65(6):441–50.
13. McNally E, MacLeod H, Dellefave-Castillo L. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *GeneReviews*<sup>®</sup> [revista electrónica] 2005 Abril (consultado 02/04/2016). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1131/>
14. Paul M, Wichter T, Fabritz L, Waltenberger J, Schulze-Bahr E, Kirchhof P. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. An update on pathophysiology, genetics, diagnosis, and risk stratification. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*. 2012; 23(3):186–95.
15. La Gerche A, Baggish AL, Knuuti J, Prior DL, Sharma S, Heidbuchel H, et al. Cardiac imaging and stress testing asymptomatic athletes to identify those at risk of sudden cardiac death. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(9):993–1007.
16. Arrigan MT, Killeen RP, Dodd JD, Torreggiani WC. Imaging spectrum of sudden athlete cardiac death. *Clin Radiol*. 2011;66(3):203–23.
17. Perazzolo Marra M, Rizzo S, Baucé B, De Lazzari M, Pilichou K, Corrado D, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Herz*. 2015;40(4):600–6.

18. Tavano A, Maurel B, Gaubert JY, Varoquaux A, Cassagneau P, Vidal V, *et al.* MR imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia: What the radiologist needs to know. *Diagn Interv Imaging.* 2015;96(5):449–60.
19. Murray B. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): A review of molecular and clinical literature. *J Genet Couns.* 2012;21(4):494–504.
20. Mavrogeni S, Petrou E, Kolovou G, Theodorakis G, Iliodromitis E. Prediction of ventricular arrhythmias using cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(6):518–25.
21. Basso C, Baucé B, Corrado D, Thiene G. Pathophysiology of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(4):223–33.
22. McGregor SM, Husain AN. A brief review and update of the clinicopathologic diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(9):1181–6.
23. 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.
24. Alcalde M, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Arbelo E, Allegue C, Partemi S, *et al.* Clinical interpretation of genetic variants in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(4):288–303.
25. Hertz CL, Ferrero-Miliani L, Frank-Hansen R, Morling N, Bundgaard H. A comparison of genetic findings in sudden cardiac death victims and cardiac patients: the importance of phenotypic classification. *Europace.* 2015;17(3):350–7.
26. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, *et al.* HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm.* 2011;8(8):1308–39.
27. Perrin MJ, Gollob MH. The genetics of cardiac disease associated with sudden cardiac death. *J Mol Diagnostics.* 2012;14(5):424–36.
28. Patel H, Shah P, Rampal U, Shamooun F, Tiyyagura S. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C) and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT): A phenotypic spectrum seen in same patient. *J Electrocardiol.* 2015; 48(5):874–8.
29. Barsheshet A, Brenyo A, Moss AJ, Goldenberg I. Genetics of sudden cardiac death. *Curr Cardiol Rep.* 2011;13(5):364–76.
30. Asimaki A, Kleber AG, Saffitz JE. Pathogenesis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 2015;31(11):1313–24.
31. Kantor PF, Lougheed J, Dancea A, McGillion M, Barbosa N, Chan C, *et al.* Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children; Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol.* 2013;29(12):1535–52.
32. Cheung CC, Laksman ZW, Mellor G, Sanatani S, Krahn AD. Exercise and Inherited Arrhythmias. *Can J Cardiol.* 2016;32(4):452–8.
33. Dohadwala M, Link MS. Implantable defibrillators in long QT syndrome, Brugada syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiol Clin.* 2014;32(2):305–18.
34. Cadrin-Tourigny J, Tadros R, Talajic M, Rivard L, Abadir S, Khairy P. Risk stratification for sudden death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(6):653–64.
35. Schinkel AF. Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(3):562–8.
36. Thiene G. The research venture in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a paradigm of translational medicine. *Eur Heart J.* 2015;36(14):837–46.
37. Rojas A, Calkins H. Present understanding of the relationship between exercise and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Trends Cardiovasc Med.* 2015;25(3):181–8.
38. Wilson MG, Sharma S, Carre F, Charron P, Richard P, O'Hanlon R, *et al.* Significance of deep T-wave inversions in asymptomatic athletes with normal cardiovascular examinations: practical solutions for managing the diagnostic conundrum. *Br J Sports Med.* 2012;46(Suppl\_1):i51–i58.
39. Sitges M, Gutiérrez JA, Brugada J, Balius R, Bellver M, Brotons D, *et al.* Consenso para prevenir la muerte súbita cardíaca de los deportistas. *Apunts Med Esport.* 2013;48 (177):35–41.
40. La Gerche A, Macisaac AI, Prior DL. Should pre-participation cardiovascular screening for competitive athletes be introduced in Australia? A timely debate in a sport-loving nation. *Heart Lung Circ.* 2011;20(10):629–33.
41. Luengo E, Manonelles P. *Muerte súbita en el deporte. Métodos de cribado.* Sociedad Española de Medicina del Deporte (SEMED-FEMEDE). Barcelona. Editorial Esmon Publicidad, S.A.; 2016.p.22.