

**Caracterización electrofisiológica del sustrato de las
arritmias ventriculares en la miocardiopatía de ventrículo
izquierdo con base genética de alto riesgo**



Eva Cabrera Borrego

Directores:
Juan Jiménez Jáimez
Francisco José Bermúdez Jiménez



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

Granada, 14 de febrero de 2025



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Caracterización electrofisiológica del sustrato de las arritmias ventriculares en la miocardiopatía de ventrículo izquierdo con base genética de alto riesgo

FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD DE GRANADA
ESCUELA DE DOCTORADO DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA

AUTORA:
Eva Cabrera Borrego

DIRECTORES:
Dr. Juan Jiménez Jáimez
Dr. Francisco José Bermúdez Jiménez

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Eva Cabrera Borrego
ISBN: 978-84-1195-753-3
URI: <https://hdl.handle.net/10481/103213>

A mi familia,

Por regalarme la libertad de soñar y darme todo su apoyo para hacerlo realidad.

“El que quiere arañar la luna, se arañará el corazón”

Federico García Lorca (1898-1936), Granada.

AGRADECIMIENTOS

Concluir esta Tesis Doctoral es mucho más que un logro académico; me permite mirar atrás y reconocer una etapa que, con sus claroscuros, ha sido de las más desafiantes, enriquecedoras y especiales de mi vida. Este camino, marcado por retos y dificultades, ha sido recompensado por los momentos de alegría y complicidad con todos los que me habéis acompañado, desde los que estuvieron al principio hasta aquellos que se cruzaron de forma inesperada.

Quiero empezar dando las gracias a todos mis compañeros de cardiología de Granada, que hacen que pueda sentir el hospital como un pequeño hogar. En especial, a mis residentes, mayores y menores, de quienes he aprendido muchísimo y que, cada día, me transmiten su apoyo y confianza. Este agradecimiento es especial para la unidad de Arritmias, donde he pasado innumerables horas en los últimos años y que ha sido clave en mi crecimiento profesional. Allí, los debates, los cafés y las palabras de aliento han sido indispensables, especialmente las de mi querida Rosa.

No puedo olvidarme de la unidad de Arritmias del hospital Macarena que en muy poco tiempo logró ganarse un lugar especial en mi corazón, dándome la energía y la confianza que tanto necesitaba en ese momento. También quiero reconocer a ese humilde e increíble grupo del CNIC. Estos meses y semanas compartidas se han convertido para mí en un soplo de aire fresco totalmente inesperado.

A un nivel más personal, este viaje no habría sido posible sin el apoyo incondicional de mi familia, y muy especialmente de mi grupo *Potemkin*, siempre presente en los momentos más difíciles y celebrando cada éxito como si fuera propio. A mis grandes amigas, Alicia y Lucía,

gracias por vuestro apoyo incondicional y vuestra sinceridad, que han sido fundamentales en tantos momentos a lo largo de estos años. A Arriaga, confidente y refugio de paz mental. A Jose, desde 2018 arrancándome risas descontroladas, especialmente imprescindibles este último año. Y, por supuesto, a Emilio, el mejor compañero que podría haber imaginado. Nuestras diferencias nos hicieron un equipo increíble. No sé si habría llegado hasta aquí sin tu apoyo, nuestras comidas antes de la consulta “Sashimi”, los domingos de tortilla, y nuestra sociedad gastronómica con los Torres-Roa.

En esta etapa, como en todas, he tenido la suerte de contar con un apoyo que va más allá de cualquier expectativa, algo más valioso de lo que jamás podría haber pedido. A mis padres, mi hermano, Azahara y mi pequeña Ixeya, gracias. Ixeya, con tus ojos valientes, curiosos y llenos de energía, nos recuerdas cada día cómo es ver el mundo con ese entusiasmo que a menudo olvidamos. Y Javi, sentir tu admiración después de haber permanecido en los momentos de sombras es, para mí, la mayor muestra de lealtad.

Finalmente, quiero dedicar estas últimas palabras a mis dos amigos y directores de esta Tesis Doctoral. Fran, eres un genio único al que siempre he podido recurrir cuando me he sentido perdida. Juan, para mí eres un maestro en el sentido más amplio de la palabra: has sido un guía con quien he podido ser completamente honesta y en quien he confiado plenamente, tanto en el ámbito académico como en el personal. Esta tesis es el reflejo del constante apoyo, la curiosidad y la inspiración que me habéis transmitido, y por ello la considero un logro que comparto con ambos desde lo más profundo de mi corazón.

ABREVIATURAS

- ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics.
- DEEP: decrement evoked potential
- DES: gen DES, que codifica la proteína desmina.
- DSC2: gen DSC2, que codifica la proteína DSC2.
- DSG2: gen DSG2, que codifica la proteína desmogleína-2.
- DSP: gen DSP, que codifica la proteína desmoplaquina.
- ECG/ECGs: Electrocardiograma/s.
- EGM: electrograma.
- ETT: ecocardiograma transtorácico.
- FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho.
- FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- FLNC: gen FLNC, que codifica la proteína filamina C.
- ILAM: isochronal late activation mapping
- LAVA: local abnormal ventricular activity
- LMNA: gen LMNA, que codifica la proteína lamina A/C.
- MCA: miocardiopatía arritmogénica.
- ms: milisegundos.
- MSC: muerte súbita cardiaca.
- NGS: Next-generation-sequencing.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- PEL: paraesternal eje largo
- PEC: paraesternal eje corto
- PKP2: gen PKP2, que codifica la proteína placofilina-2.
- PLN: gen PLN, que codifica la proteína fosfolamban.

- PR: intervalo PR del electrocardiograma de superficie.
- QRS: complejo QRS del electrocardiograma de superficie.
- QT: intervalo QT del electrocardiograma de superficie.
- RMC: resonancia magnética cardiaca.
- RTG: realce tardío de gadolinio.
- StaMP mapping: Strategic Multielectrode Positioning
- TAC: tomografía computarizada.
- TMEM43: gen TMEM43, que codifica la proteína luma.
- TVMS: taquicardia ventricular monomórfica sostenida.
- TVPC: taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	IX
2. ABSTRACT.....	X
3. INTRODUCCIÓN	1
3.1. MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA.....	2
3.1.1. Definición y perspectiva histórica.....	2
3.1.2. Epidemiología	7
3.1.3. Histopatología	8
3.1.4. Bases genéticas y mecanismos moleculares.....	10
3.1.4.1. Genes implicados (desmosomales y no desmosomales) y bases moleculares.....	10
3.1.4.2. Análisis de la Relación genotipo-fenotipo.....	16
3.1.4.3. Utilidad del diagnóstico genético.....	19
3.1.5. Influencia de factores no genéticos.....	20
3.2. ELECTROFISIOLOGÍA EN LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA.....	23
3.2.1. Potencial arritmogénico, tipo de arritmias ventriculares y mecanismo electrofisiológico.....	23
3.2.2. Tratamiento de las taquicardias ventriculares monomórficas sostenidas.....	25
3.2.3. Técnicas en el estudio electrofisiológico de las taquicardias ventriculares monomórficas.....	28
3.2.3.1. Técnicas de delimitación del sustrato:	28
Mapa de electroanatómico de voltaje	28
Estudio funcional del sustrato	31
Estudio del sustrato mediante pruebas de imagen: análisis del espesor miocárdico	33
3.2.3.2. Cartografía de estimulación durante taquicardia.	35
3.2.3.3. Mapa de activación durante taquicardia.	37
3.2.3.4. Topoestimulación.....	38
3.2.4. Eficacia y seguridad del tratamiento mediante ablación.....	38
3.3. ANTECEDENTES, ESTADO ACTUAL Y JUSTIFICACIÓN DE LA CARACTERIZACIÓN DE LAS TAQUICARDIAS VENTRICULARES MONOMÓRFICAS SOSTENIDAS EN LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA CON AFECTACIÓN DE VENTRÍCULO IZQUIERDO	40
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	42
4.1. HIPÓTESIS.....	43
4.2. OBJETIVOS.....	43
4.2.1. Principal	43
4.2.2. Secundarios	43
5. MÉTODOS	44
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN.....	45
5.1.1. Criterios de inclusión	45
5.1.2. Criterios de exclusión.....	45
5.2. OBTENCIÓN DE DATOS	47
5.2.1. Datos clínicos y de pruebas de imagen cardiaca	47
5.2.2. Estudio electrofisiológico.....	49
5.2.3. Genética.....	51
5.2.4. Evaluación del Seguimiento.....	53
5.3. MÉTODOS ESTADÍSTICOS	55

5.4.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	56
6.	RESULTADOS	57
6.1.	PUBLICACIÓN E ÍNDICES DE IMPACTO	58
6.1.1.	Detalles de la Publicación	58
6.1.2.	Índices de Impacto de la revista	59
6.2.	FENOTIPO CARDIACO Y GENÉTICA	59
6.3.	CARACTERÍSTICAS ELECTROFISIOLÓGICAS Y ELECTROCARDIOGRÁFICAS DE LAS TAQUICARDIAS VENTRICULARES MONOMÓRFICAS SEGÚN EL GENOTIPO.....	66
6.4.	RESULTADOS DURANTE EL SEGUIMIENTO CLÍNICO	77
7.	DISCUSIÓN	86
7.1.	LIMITACIONES	94
7.2.	IMPLICACIONES PRÁCTICAS DE ESTA TESIS DOCTORAL	95
7.3.	REFLEXIÓN FINAL	96
8.	CONCLUSIONES.....	97
9.	RECONOCIMIENTOS, FINANCIACIÓN Y DECLARACIÓN DEL AUTOR	99
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	101
11.	ANEXO-I	127
12.	ANEXO-II.....	130
13.	ANEXO-III	131

1. RESUMEN

ANTECEDENTES:

Entre las miocardiopatías hereditarias que afectan al ventrículo izquierdo (VI), cursen o no con dilatación de este, algunos genotipos presentan un riesgo arrítmico significativamente alto, que se manifiesta como una elevada predisposición a muerte súbita cardíaca por arritmias ventriculares. Entre estas arritmias es de especial importancia la taquicardia ventricular monomórfica sostenida (TVMS), que por carácter reentrante es especialmente atractiva para el mapeo y tratamiento mediante ablación con catéter. No obstante, la localización precisa y el perfil electrofisiológico de este sustrato no se han determinado para los distintos genotipos.

MÉTODOS:

Se reclutaron pacientes con diagnóstico confirmado de miocardiopatía arritmogénica con afectación del VI, asociada a variantes genéticas patogénicas, que habían sido sometidos a un estudio electrofisiológico (EEF) para ablación de TVMS. La cohorte fue seleccionada de 17 centros especializados en Europa y Estados Unidos. Se evaluaron los datos del EEF, las pruebas de imagen cardíaca multimodal y los resultados post-ablación, así como el seguimiento a largo plazo.

RESULTADOS:

Se incluyeron 71 pacientes (edad media de 49.6 años Q1-Q3 [40-60], 76% hombres). Se dividieron en cuatro grupos según el tipo de proteína cardíaca afectada por la variante genética: desmosomales (*DSP*, *PKP2*, *DGS2* y *DSC2*), membrana nuclear (*LMNA* y *TMEM43*), citoesqueleto (*FLNC* y *DES*) y retículo sarcoplásmico (*PLN*). Los genes desmosomales, *TMEM43* y *PLN* se asociaron con una afectación biventricular, mientras que en las variantes en *LMNA* y en genes del citoesqueleto la afectación exclusiva del VI fue más frecuente ($p=0.001$). La localización anatómica del sustrato electrofisiológico de las TVMS fue significativamente diferente según el genotipo ($p=0.005$). Los pacientes con variantes en *DSP* y en los genes del citoesqueleto presentaron TVMS con morfología de bloqueo de rama derecha, cuyo origen se identificó en los segmentos inferolaterales del VI. En contraste, el resto de genes desmosomales (*PKP2* y *DSG2*), junto con *TMEM43*, mostraron TVMS con morfología de bloqueo de rama izquierda y el sustrato se encontró predominantemente en el ventrículo derecho. Finalmente, los pacientes con variantes en *LMNA* presentaron TVMS de ambas morfologías y el sustrato se localizó principalmente en el septo interventricular. Durante un seguimiento de 26 meses Q1-Q3 [10.6-65], el 27% de los pacientes experimentaron recurrencia de la TVMS clínica, con diferencias significativas entre genotipos (log-rank $p=0.016$). Los pacientes con variantes en genes de la membrana nuclear demostraron la tasa de recurrencia más alta en comparación con los genes desmosomales (HR 4.56, 95% CI [1.5 - 13.8]).

CONCLUSIONES:

La localización topográfica del sustrato de las TVMS en pacientes con miocardiopatías hereditarias del VI muestra una correlación estrecha con el genotipo subyacente, la morfología electrocardiográfica y la tasa de recurrencia. En particular, los pacientes con variantes en genes de la membrana nuclear presentan una tasa de recurrencia significativamente mayor en comparación con aquellos que tienen variantes en genes desmosomales. Estos hallazgos permiten el diseño de estrategias terapéuticas específicas no solo por fenotipo, sino por genotipo de base, avanzando hacia una medicina de precisión en el manejo de la miocardiopatía arritmogénica.

2. ABSTRACT

BACKGROUND:

Among inherited cardiomyopathies involving the left-ventricle (LV), whether dilated or not, certain genotypes carry a well-established arrhythmic risk, notably manifested as sustained monomorphic ventricular tachycardia (SMVT). Nonetheless, the precise localization and electrophysiological profile of this substrate remain undisclosed across different genotypes.

METHODS:

Patients diagnosed with cardiomyopathy and LV involvement due to high-risk genetic variants and SMVT treated by electrophysiological study (EPS) were recruited from 17 European/US American centers. EPS, imaging and long-term clinical outcomes data after ablation were assessed in relation to genotype.

RESULTS:

Seventy-one patients were included (49.6 Q1-Q3 [40-60] years, 76% male). They were divided into four groups according to the affected protein: desmosomal (*DSP*, *PKP2*, *DGS2* & *DSC2*), nuclear membrane (*LMNA* & *TMEM43*), cytoskeleton (*FLNC* & *DES*) and sarcoplasmic-reticulum (*PLN*). Desmosomal genes, *TMEM43* and *PLN* were associated with biventricular disease, while variants in *LMNA* and cytoskeleton genes had predominant LV involvement ($p=0.001$). The location of the clinical-SMVT substrate was significantly different based on genotype ($p=0.005$). *DSP* and cytoskeleton genes presented SMVTs with right-bundle-branch-block morphology which origin was identified in the inferolateral segments of the LV. The other desmosomal genes (*PKP2*&*DSG2*), along with *TMEM43*, showed SMVTs with left-bundle-branch-block morphology and predominantly right ventricular substrate. In contrast, *LMNA* substrate was mainly observed in the interventricular septum. During a median of 26 Q1-Q3 [10.6-65] months, 27% of patients experienced recurrences of the clinical-SMVT with differences between genotypes (log-rank 0.016). Nuclear membrane genes demonstrated the highest recurrence rate compared to desmosomal genes (HR 4.56, 95% CI [1.5 - 13.8]).

CONCLUSIONS:

The anatomical substrate of SMVTs shows a strong correlation with the underlying genotype, electrocardiographic morphology, and recurrence rate. Particularly, patients with nuclear membrane gene variants have a significantly higher recurrence rate compared to those with desmosomal gene variants. These findings allow a precision medicine in left inherited cardiomyopathies by designing a genotyped tailored therapeutical strategy.

3. INTRODUCCIÓN

Marie Curie

(7 de noviembre de 1867, Varsovia, Polonia - 4 de julio de 1934, Passy, Francia)

Descubrió la radiactividad y desarrolló el uso de la radioterapia para el tratamiento del cáncer.

"Ce que je vois de plus vital autour de moi, c'est précisément cet esprit d'aventure, qui semble indestructible et qui est proche de la curiosité"

3.1. MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA

3.1.1. DEFINICIÓN Y PERSPECTIVA HISTÓRICA

En el ámbito de las miocardiopatías, la *miocardiopatía arritmogénica* engloba una serie de afecciones cardíacas que comparten una característica distintiva: la sustitución del tejido miocárdico del ventrículo derecho (VD) y/o ventrículo izquierdo (VI), por tejido fibroadiposo. Esta modificación estructural no solo propicia un aumento del riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, debido a la dilatación y disfunción ventricular, sino que también incrementa de manera significativa el riesgo de muerte súbita por arritmias ventriculares.¹

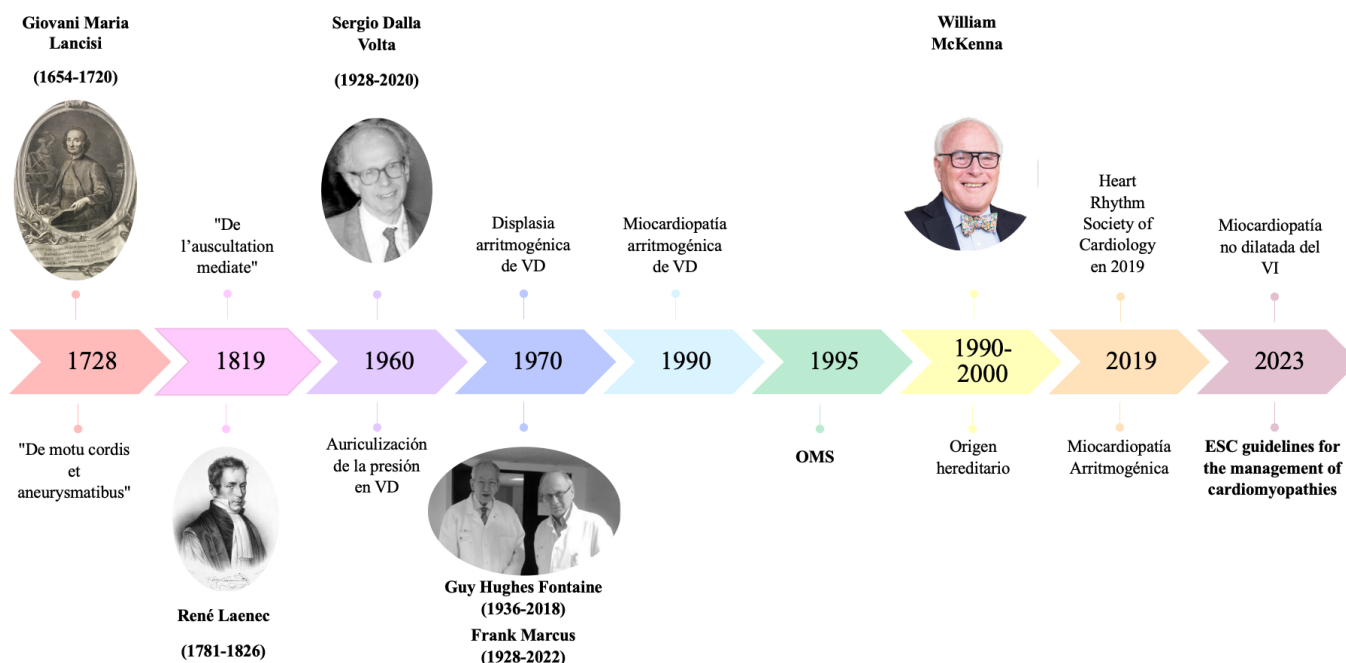


Figura 1. Línea temporal de acontecimientos históricos que han llevado a la evolución del concepto y definición de la miocardiopatía hereditaria de ventrículo izquierdo.

A lo largo de los siglos, la definición y denominación de estas enfermedades han experimentado una notable evolución, reflejando el creciente entendimiento de su fisiopatología (Figura 1). Sus raíces históricas se remontan al siglo XVIII, cuando Giovanni Maria Lancisi (1654-1720), anatomista en Roma reconocido por sus investigaciones sobre la muerte súbita, documentó en su libro póstumo "De motu cordis et aneurysmatibus" (1728) el hallazgo de aneurismas en el VD en las autopsias de una familia de cuatro generaciones afectada por palpitaciones, insuficiencia cardíaca y muerte súbita.² Casi un siglo más tarde, René Laennec (1781-1826) publicó en París "De l'auscultation mediate" (1819), un tratado sobre las enfermedades del tórax y la auscultación con estetoscopio. En este libro, Laennec describió varios casos de autopsias que presentaban un adelgazamiento de la pared miocárdica asociado a infiltración grasa. La localización descrita de estos hallazgos coincide con lo que posteriormente se ha denominado el "triángulo de la displasia", que engloba el ápex, el infundíbulo y la región subtricuspídea del VD (Figura 2A).³

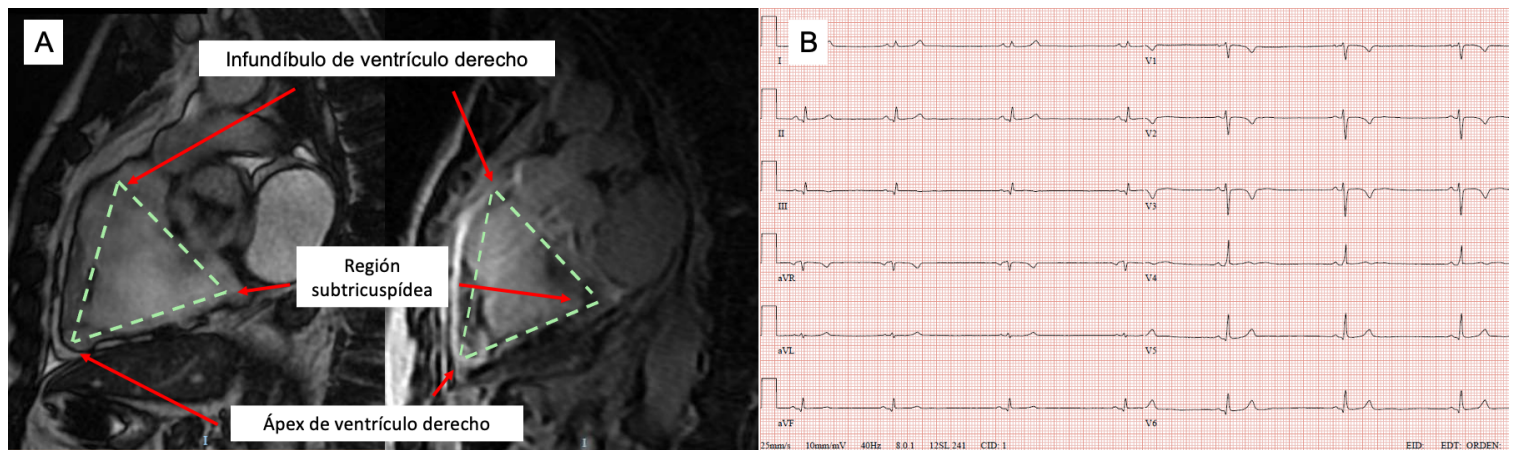


Figura 2. **2A:** resonancia magnética cardíaca de un paciente con fenotipo clásico de miocardiopatía arritmogénica de predominio derecho, portador de una variante patogénica en el gen *DSG2*. Se señalan las tres zonas que conforman los vértices del conocido como “triángulo de la displasia”: ápex, infundíbulo y región subtricuspídea del ventrículo derecho. **2B:** electrocardiograma del mismo paciente. Se puede apreciar el bajo voltaje de los complejos QRS en derivaciones de miembros y las ondas T negativas en derivaciones precordiales derechas.

La historia moderna de las miocardiopatías se remonta a la década de los 60, en la Universidad de Padua, donde el Profesor Sergio Dalla Volta (1928-2020) publicó una serie de casos de pacientes sometidos a cateterismo cardíaco derecho. En su estudio, Dalla Volta describió un fenómeno que denominó «auricularización de la presión ventricular derecha», que él mismo atribuía a la ineficacia en la contracción del ventrículo derecho.^{4,5} En la década siguiente, Frank Marcus (1928-2022) y Guy Fontaine (1936-2018) llevaron a cabo una caracterización fenotípica de una serie de casos en los que se observaban arritmias ventriculares con morfología de bloqueo de rama izquierda (BRI), ondas T negativas en el electrocardiograma (ECG) basal (Figura 2B) y sustitución fibroadiposa del miocardio del VD. Estos hallazgos llevaron a la introducción del término "displasia arritmogénica del ventrículo derecho", bajo la premisa de que la fibroadiposis era consecuencia de un defecto en el desarrollo del miocardio.⁶ La presencia de estas áreas de tejido fibroadiposo constituye el sustrato de las arritmias ventriculares monomorfas, con frecuencia conducentes a la muerte súbita cardíaca (MSC), y objeto de estudio de esta Tesis Doctoral.

Aunque la datación precisa es desconocida, a lo largo de la década de los 90 se evidenció que los pacientes con esta patología presentaban un corazón estructuralmente normal al nacer, desarrollando la enfermedad durante la juventud. Este descubrimiento condujo a una transición semántica en la que el término "displasia" fue gradualmente reemplazado en favor de la designación como "miocardiopatía". En el año 1995, la "miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho" obtuvo el reconocimiento oficial como una entidad patológica distinta tanto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como por la Sociedad Internacional y la Federación de Cardiología.⁷ Este cambio conceptual se consolidó en el año 2000 con la aparición de la noción de un origen hereditario para la enfermedad. Este avance fue significativamente influenciado por las investigaciones del grupo de Londres, liderado por el Prof. William McKenna, así como por autores griegos, encabezados por el Prof. Nikos

Protonotarios. En esta época se documentaron de forma casi simultánea dos síndromes cardiocutáneos con transmisión familiar recesiva: el primero, en la isla griega de Naxos, vinculado al gen *JUP*,^{8,9} y el segundo en Ecuador, asociado al gen *DSP*.¹⁰

Lancisi mostró una notable intuición en su obra póstuma al afirmar: "*It may well be that what I had so far observed only in the right cavities of the heart can also occur in other channels of the blood as well*" (Lancisi, 1728. GM. *De motu cordis et aneurysmatibus*. Roma: G.M. Salvioni).¹ Esta declaración sugiere que Lancisi ya vislumbraba la posibilidad de que la enfermedad no estuviera confinada exclusivamente al VD.

En las últimas décadas, el desarrollo de la resonancia magnética cardiaca (RMC), capaz de caracterizar el tejido de forma no invasiva, ha revelado que en más de la mitad de los casos la afectación miocárdica no se limita al VD e, incluso, existen formas en las que la afectación predominante corresponde al VI.^{11,12} Los criterios diagnósticos de esta enfermedad se propusieron por primera vez en 1994 y se revisaron en 2010 por un grupo de trabajo internacional.^{13,14} Aunque los criterios de 2010 mostraron una alta precisión para el fenotipo original con afectación del VD, resultaron poco sensibles para las variantes que afectan predominantemente al VI.

Para reconocer la diversidad fenotípica de la enfermedad, un documento de consenso publicado en 2019 por la *Heart Rhythm Society* propuso el término "miocardiopatía arritmogénica" (MCA) como una categoría integradora que engloba todas las formas de de la enfermedad con predominio del fenotipo arrítmico.¹⁵ Un año después, en 2020, un grupo de expertos internacionales introdujo los *Criterios diagnósticos de Padua*, diseñados para superar las limitaciones de los criterios anteriores. Estos nuevos criterios incorporaron herramientas como la caracterización tisular mediante RMC y ampliaron el diagnóstico a las formas con

afectación predominante del VI.¹⁶ En 2023, las guías de miocardiopatías de la Sociedad Europea de Cardiología abordaron la problemática terminológica. Estas guías reservan el término "miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho" para las formas clásicas con afectación exclusiva del VD y proponen el nuevo término de "miocardiopatía no dilatada de ventrículo izquierdo" que recoge casos con afectación biventricular o predominante del VI que cursan sin dilatación.¹⁷

Recientemente, un nuevo documento de consenso europeo, elaborado por un equipo de expertos internacionales con la participación de nuestro grupo, ha refinado los criterios diagnósticos previos.¹⁸ Este documento no solo integra las mejoras sugeridas en 2019 y los *Criterios de Padua* de 2020, sino que también presta especial atención a la identificación de fenocopias que pueden cumplir los criterios diagnósticos de MCA, principalmente en sus variantes izquierdas. Estos criterios establecen tres fenotipos principales:

1. El fenotipo clásico, caracterizado por afectación del VD sin anomalías en el VI.
2. El fenotipo de miocardiopatía arritmogénica biventricular, con afectación tanto del VD como del VI.
3. El fenotipo de miocardiopatía arritmogénica del ventrículo izquierdo, con afectación exclusiva del VI.

Los casos analizados en esta Tesis Doctoral se enmarcan dentro de las dos últimas categorías descritas. Sin embargo, es necesario señalar, que los avances en el conocimiento genético y fisiopatológico de esta enfermedad, junto con el solapamiento fenotípico que puede ocurrir con otras cardiopatías no hereditarias, han impulsado una tendencia hacia una nomenclatura basada en la genética subyacente. Términos como laminopatía, desmoplaquinopatía o desminopatía se utilizan para reflejar de manera más precisa las causas fundamentales de la enfermedad y minimizar las ambigüedades terminológicas.

3.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que la prevalencia de la miocardiopatía arritmogénica en la población adulta general es de aproximadamente 1 de cada 2000 a 1 de cada 5000 habitantes.¹⁹ En los últimos años, esta patología ha adquirido una gran relevancia social, dada su posición como una de las principales causas de muerte súbita en adultos jóvenes, incluidos los atletas.^{20,21} Esta enfermedad hereditaria se transmite predominantemente de forma autosómica dominante, aunque existen las formas recesivas y exhibe una penetrancia y expresividad clínica variables (Figura 3).

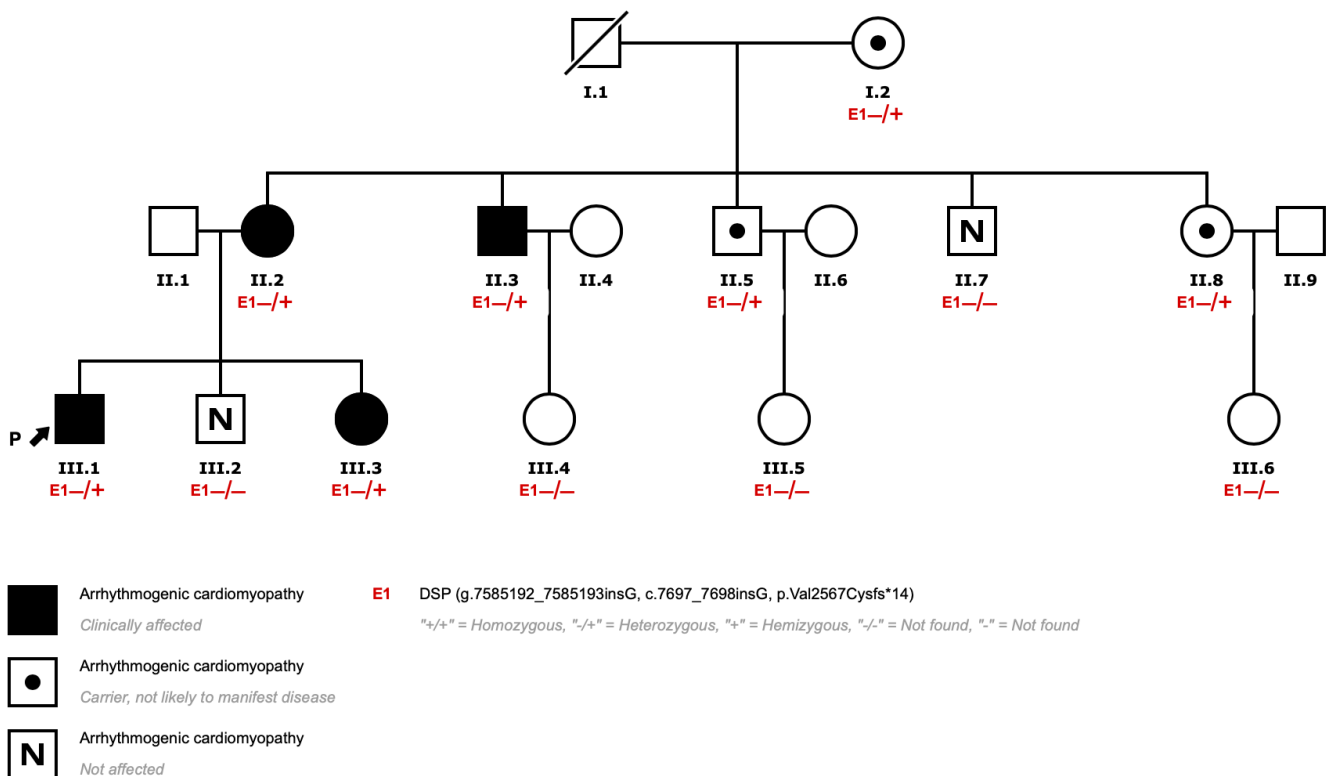


Figura 3. Árbol genético de una familia afectada de miocardiopatía hereditaria de ventrículo izquierdo por una variante patogénica en *DSP*. Se aprecia un mecanismo de transmisión autosómico dominante, pero una penetrancia y expresividad clínica variables entre los miembros de la misma familia.

3.1.3. HISTOPATOLOGÍA

El cambio histopatológico más característico de la MCA es la sustitución del miocardio por tejido fibroadiposo. Este proceso habitualmente se inicia en el epicardio y progresa hacia el endocardio hasta volverse transmural, provocando adelgazamiento y dilatación de la pared miocárdica. Sin embargo, la mera presencia de infiltración grasa, sin fibrosis ni apoptosis de los miocardiocitos, no es patognomónica de la MCA. Este hallazgo podría estar asociado a fenómenos no patológicos relacionados con la obesidad o el envejecimiento, denominados *adipositas cordis*.²² Del mismo modo, la ausencia de infiltración grasa no descarta la MCA, ya que es característica su ausencia en algunas formas de la enfermedad, como ocurre en el síndrome de Carvajal, el cual se debe a la presencia de una mutación en homocigosis en *DSP*.²³ Por este motivo, se eliminó la infiltración grasa como requisito en los criterios diagnósticos histológicos de la enfermedad del 2010.¹⁴

Estudios realizados con modelos de cardiomiocitos derivados de células pluripotentes inducidas a partir de células somáticas de pacientes (hiPSC-CM, del inglés: *Human-Induced-Pluripotent-Stem-Cell-derived Cardiomyocyte*) han demostrado un aumento de la apoptosis y dehiscencia de los desmosomas en pacientes con MCA.²⁴ Las primeras variantes genéticas asociadas a esta enfermedad fueron identificadas en genes que codifican proteínas desmosomales, las cuales son fundamentales para la regulación de la adherencia y la integridad mecánica de los tejidos, especialmente en el miocardio y la piel. Los queratinocitos en la piel expresan todas las isoformas cardíacas de las proteínas desmosomales, lo que permite que reflejen los cambios moleculares e histológicos que ocurren en miocardio. De hecho, estos hallazgos en hiPSC-CM²⁴ se correlacionan con los obtenidos por nuestro grupo en biopsias cutáneas de pacientes con variantes tipo truncamiento en *DSP*. En este tejido, al igual que en miocardio, se observaron alteraciones en la homeostasis, como un incremento de la pérdida de

agua transepidérmica, así como cambios histológicos caracterizados por un aumento de los espacios intercelulares y de la acantolisis en la capa espinosa (Figura 4). Este patrón distintivo, no previamente descrito, lo denominamos “signo de la huella dactilar” (Figura 5).²⁵

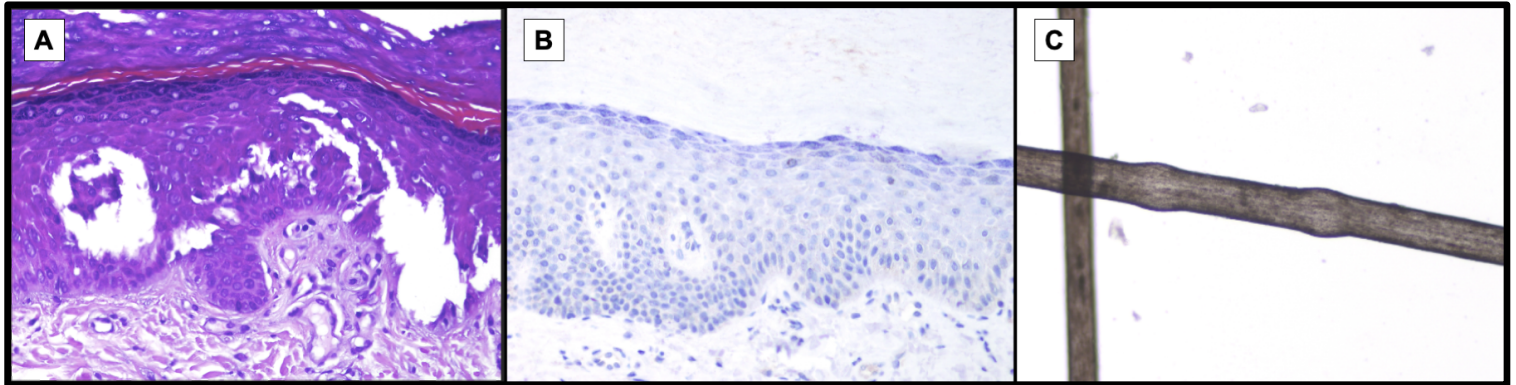


Figura 4. Principales hallazgos en el estudio inmunohistoquímico cutáneo en pacientes con variantes tipo truncamiento en *DSP*. **A:** áreas acantolíticas (Hematoxilina-Eosina $\times 200$). **B:** expresión negativa de desmoplaquina ($\times 200$). **C:** moniletrix.

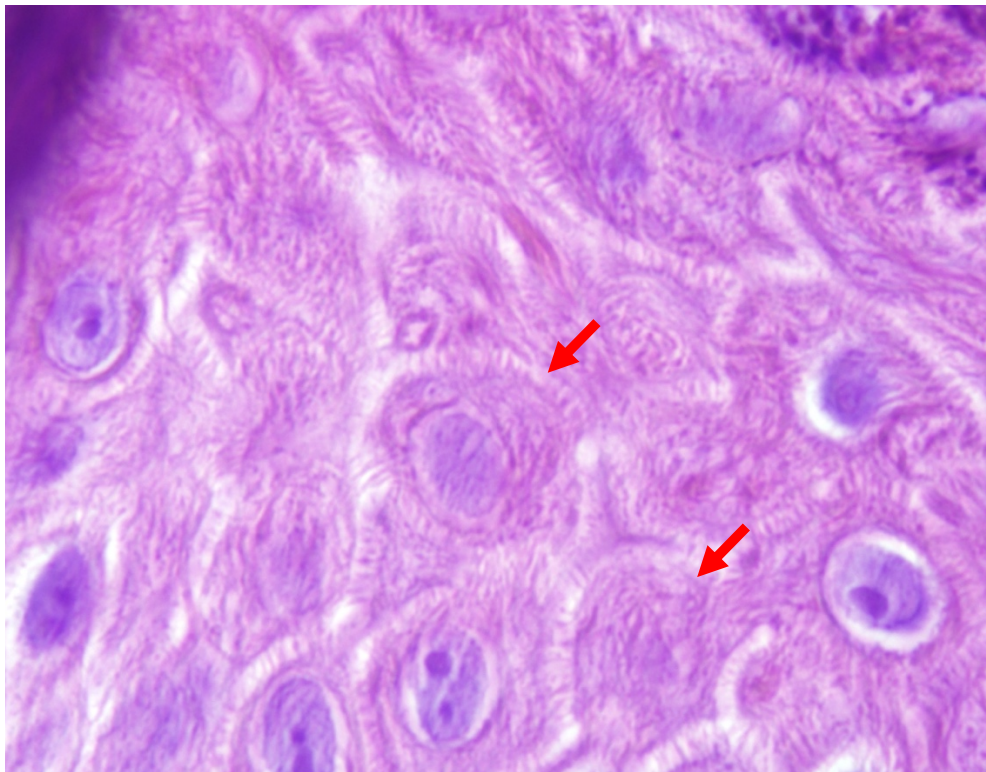


Figura 5. Signo de la huella dactilar. Queratinocitos con citoplasma estriado (Hematoxilina-Eosina $\times 1000$).

3.1.4. BASES GENÉTICAS Y MECANISMOS MOLECULARES

3.1.4.1. GENES IMPLICADOS (DESMOSOMALES Y NO DESMOSOMALES) Y BASES MOLECULARES.

Inicialmente, el origen genético de estas cardiopatías se atribuía exclusivamente a variantes en genes desmosomales. Sin embargo, los recientes avances en el campo de la genética han expandido nuestro conocimiento sobre el trasfondo genético de esta enfermedad.²⁶ En la actualidad, se han identificado al menos seis grupos de genes (según el tipo de proteínas que codifican) que pueden dar lugar a un fenotipo de MCA: desmosomales, del citoesqueleto, de la membrana nuclear, reguladoras del calcio, relacionadas con el transporte del sodio y de la señalización de citoquinas. En la Tabla 1 se recogen los principales genes asociados con el fenotipo de MCA, el tipo de proteína que codifican y la referencia bibliográfica principal que demostró su implicación en el fenotipo de MCA.

Tabla 1. Principales genes relacionados con el fenotipo de miocardiopatía arritmogénica, tipo de proteína que codifican y referencia bibliográfica que los identifica.

GEN	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	PROTEÍNA	FUNCIÓN	REFERENCIA
<i>PKP2</i>	12p11.21	Placofilina-2	Proteína del desmosoma	Gerull et al. ²⁷
<i>DSP</i>	6p24.3	Desmoplaquina	Proteína del desmosoma	Rampazzo et al. ²⁸
<i>DSG2</i>	18q12.1	Desmogleina-2	Proteína del desmosoma	Pilichou et al. ²⁹
<i>DSC2</i>	18q12.1	Desmocolina-2	Proteína del desmosoma	Syrris et al. ³⁰
<i>JUP</i>	17q21.2	Placoglobina	Proteína del desmosoma	McKoy et al. ⁹
<i>CTNNA3</i>	10q21.3	Catenina- α 3	Proteína de la unión adherente	Hengel et al. ³¹
<i>CDH2</i>	18q12.1	Cadherina 2	Proteína de la unión adherente	Mayosi et al. ³²
<i>DES</i>	2q35	Desmina	Proteína del citoesqueleto	Klauke et al. ³³
<i>FLNC</i>	7q32.1	Filamina C	Proteína del citoesqueleto	Ortiz-Genga et al. ³⁴
<i>TTN</i>	2q31.2	Titina	Proteína del citoesqueleto	Taylor et al. ³⁵
<i>LMNA</i>	1q22	Lamina A/C	Proteína de la membrana nuclear (nucleoesqueleto)	Quarta et al. ³⁶
<i>TMEM43</i>	3p25.1	LUMA	Proteína de la membrana nuclear (nucleoesqueleto)	Merner et al. ³⁷
<i>EMD</i>	Xq28	Emerina	Proteína de la membrana nuclear (nucleoesqueleto)	Stroud et al. ³⁸
<i>PLN</i>	6q22.31	Fosfolambán	Proteína reguladora del calcio	Zwaag et al. ³⁹
<i>RYR2</i>	1q43	Rianodina-2	Proteína reguladora del calcio	Tiso et al. ⁴⁰
<i>SCN5A</i>	3p22.2	Canal de sodio 5A	Proteína de transporte de sodio	Te Riele et al. ⁴¹
<i>TGFB3</i>	14q24.3	Factor de crecimiento transformante β 3	Citoquina	Beffagna et al. ⁴²

Las variantes en genes que codifican *proteínas desmosomales* fueron las primeras en ser identificadas como causantes del fenotipo de MCA y, en consecuencia, son las que se han estudiado de forma más exhaustiva. Los desmosomas son elementos cruciales para mantener la cohesión estructural y eléctrica entre los cardiomiocitos y están constituidos por cinco proteínas: placofilina-2, desmoplaquina, desmogleína-2, desmocolina-2 y placoglobina. Estas estructuras están asociadas a uniones adherentes y uniones tipo gap, formando un sincitio en los discos intercalares conocido como *area composita*. La disrupción de cualquiera de las proteínas implicadas en estas uniones híbridas puede comprometer las funciones de estabilización o señalización del disco intercalar, activando vías de transducción que desencadenan procesos apoptóticos. Esto resulta en la muerte celular y la subsecuente sustitución del miocardio por tejido fibroadiposo.²⁶⁻³⁰ Además, investigaciones recientes han revelado que las anomalías electrofisiológicas pueden anteceder a los cambios estructurales significativos, como la fibrosis, tanto en la enfermedad humana como en modelos murinos. En particular, algunas variantes desmosomales presentan una reducción en la expresión y localización de la conexina-43, lo que resulta en una conducción eléctrica más lenta. Estos hallazgos ponen de relieve la importancia de las proteínas desmosomales no solo para la cohesión celular, sino también para la correcta propagación del impulso eléctrico, subrayando su papel crucial en la patogénesis de la MCA.^{43,44}

Los genes que codifican *proteínas del citoesqueleto* también se encuentran frecuentemente implicados en el fenotipo de MCA. Entre estos, destacan *DES*, que codifica la desmina, *FLNC*, que codifica la filamina-C, y *TTN*, que codifica la titina. La titina, ubicada en el sarcómero, conecta el disco Z con la línea M. Aunque las variantes tipo truncamiento son la causa genética más común de la miocardiopatía dilatada, variantes cercanas al locus 2q31.1-p32.2 han sido asociadas con el desarrollo de un fenotipo más arritmogénico.³⁵ Por su parte, la desmina y la filamina-C constituyen parte de los filamentos intermedios, cuya función celular es conectar el

disco Z de los sarcómeros con otras miofibrillas, así como con las membranas plasmática y nuclear. Estas conexiones son un componente clave del denominado complejo LINC (del inglés, *Linker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton*).^{33,34} Actualmente se sostiene la hipótesis de que el complejo LINC actúa como un mecanosensor, traduciendo estímulos mecánicos en señales bioquímicas que median cambios en la expresión génica y afectan a la organización de la cromatina.³²

Las *proteínas de la membrana nuclear*, que constituyen el segundo componente de este complejo LINC, están estrechamente vinculadas a la patogénesis de la MCA. En particular, variantes en los genes *LMNA*, *EMD* y *TMEM43* se han identificado con frecuencia como causantes de esta enfermedad. La afectación de estos genes se caracteriza por su elevado riesgo arrítmico, aunque presentan diferencias en su manifestación fenotípica. Las variantes en *TMEM43* suele asociarse con afectación biventricular, mientras que las variantes en *LMNA* y *EMD* se caracterizan por un fenotipo que combina rasgos de la miocardiopatía dilatada y la hipocinética no dilatada de VI, acompañado de trastornos del sistema de conducción, una característica poco habitual en otros genotipos. Debido al solapamiento fenotípico y la heterogeneidad clínica, la tendencia actual es, como se ha señalado previamente, emplear una nomenclatura basada en la causa genética. Este enfoque, ejemplificado en términos como "laminopatía", permite una descripción más precisa y recoge tanto la base molecular de la enfermedad como sus manifestaciones clínicas.³²⁻³⁵

A nivel iónico, tanto variantes genéticas que afectan al calcio como al sodio ha sido implicadas en el fenotipo de la MCA. La homeostasis del calcio es esencial para el potencial de acción celular, así como para las funciones de contracción y relajación del miocardio, siendo las alteraciones en su regulación un conocido sustrato arritmogénico. El gen *PLN* codifica una proteína transmembrana del retículo sarcoplásmico que inhibe de forma reversible la actividad

de la ATPasa2 (SERCA2), lo que es crucial para la regulación de la disponibilidad del calcio en el citoplasma celular. Variantes en *PLN* se han asociado a miocardiopatía hipertrófica, dilatada y arritmogénica.³³ Por otro lado, el gen *RYR2* codifica un canal de calcio responsable de la liberación de Ca^{++} del retículo sarcoplásmico al citosol para activar la contracción muscular. Este gen se ha asociado principalmente con el desarrollo de taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC). Aunque algunas variantes en *RYR2* se han asociado con el desarrollo de MCA, su implicación en la MCA es controvertida, ya que parece relacionarse más con un solapamiento fenotípico entre MCA y TVPC.³⁴ Por su parte, el gen *SCN5A* codifica el canal de sodio $\text{Na}_v1.5$, conocido por su implicación en canalopatías como el síndrome de Brugada y el síndrome de QT largo tipo 3. Sin embargo, en una cohorte de pacientes con MCA se identificaron mutaciones potencialmente patogénicas en el 1.8% de los casos, sugiriendo una posible implicación de *SCN5A* en el desarrollo de la MCA.³⁵

Finalmente, el sexto grupo de genes asociados con la MCA incluye aquellos relacionados con la *señalización de las citoquinas*. Hasta la fecha, la única proteína identificada en este grupo cuya alteración ha demostrado una clara asociación con el fenotipo de MCA es el factor de crecimiento transformante β_3 , codificado por el gen *TGFB3*.³⁶

Es importante destacar que no todos los genes presentan el mismo nivel de evidencia científica para demostrar una relación causal con la miocardiopatía arritmogénica, ya que existe un cierto solapamiento fenotípico con otras condiciones clínicas. Los genes con mayor evidencia comprobada están relacionados con proteínas desmosomales y *TMEM43*, mientras que la evidencia es moderada para *DES* y *PLN*, y limitada para el resto de genes.⁴⁵

Aún así, los seis grupos de proteínas están altamente interconectados a nivel celular (Figura 6), lo que facilita la interacción de diversos mecanismos patogénicos y la convergencia de un

fenotipo común, predominantemente arritmogénico. Esta integración funcional podría explicar fenómenos como la frecuente sobreexpresión de la vía de transducción TGFB3 en variantes que afectan a distintas familias de proteínas,²⁶ así como la alteración de vías de mecanotransducción comunes, como Jun-N-terminal kinasa. Mediante señales mecánicas transmitidas a través del citoesqueleto, estas interacciones pueden inducir cambios conformacionales en proteínas clave y modular la actividad de canales iónicos mecanosensibles, afectando a procesos fundamentales de la homeostasis celular.⁴⁶

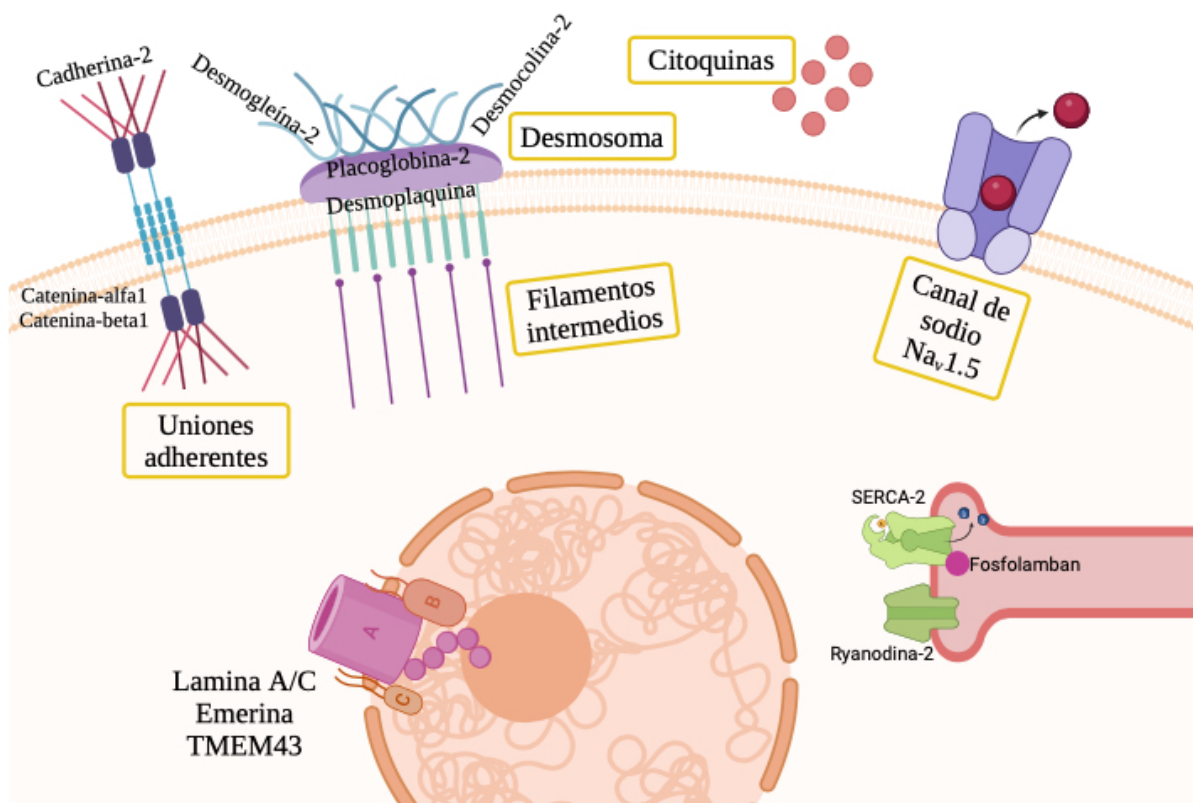


Figura 6. Relación entre los distintos grupos de proteínas cuya alteración se ha asociado al desarrollo del fenotipo de miocardiopatía arritmogénica. Figura creada con BioRender®.

3.1.4.2. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO.

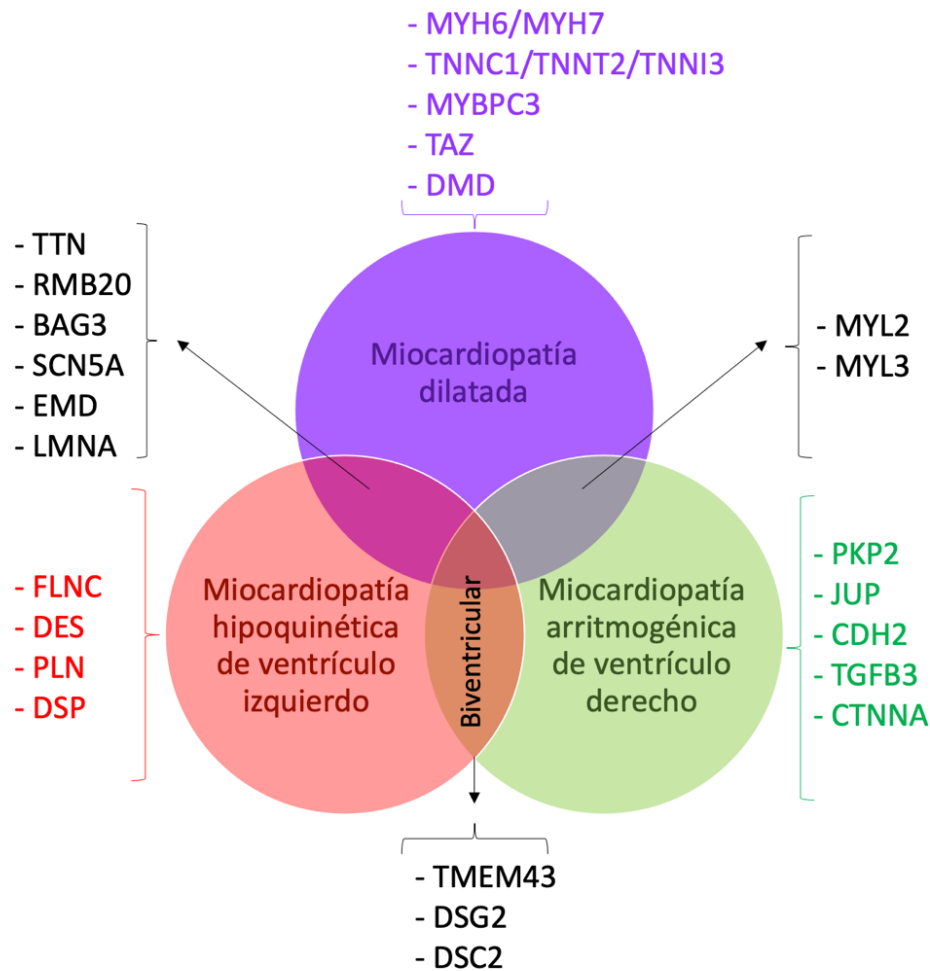


Figura 7. Diagrama de solapamiento en el espectro fenotípico de las miocardiopatías hereditarias con fenotipo arrítmico.

En los últimos años, ha ganado fuerza una tendencia, ya mencionada anteriormente, que busca clasificar la MCA en función de su origen genético, estableciendo patrones fenotípicos específicos asociados a cada gen (Figura 7). Por esta razón, numerosos estudios recientes se han centrado en explorar estas relaciones genotipo-fenotipo. El avance en técnicas de imagen multimodal como el ecocardiograma, la tomografía computarizada (TAC) y, especialmente, la RMC, han permitido profundizar en el conocimiento de esta enfermedad y su expresión clínica.

Dentro del grupo de genes que codifican proteínas desmosomales, las variantes patogénicas en *PKP2*, *DSG2* y *DSC2* se asocian típicamente con un fenotipo clásico de miocardiopatía arritmogénica de VD (MAVD). La literatura científica recoge ampliamente la MCA producida por variantes patogénicas en *PKP2* destacando una presentación fenotípica más agresiva, especialmente en individuos que realizan ejercicio físico intenso o en aquellos con variantes en homocigosis o heterocigosis compuesta.^{26,27,45} En contraste, *DSP*, aunque también codifica una proteína desmosomal, se relaciona con un fenotipo notablemente distinto, caracterizado por una afectación biventricular y una presentación frecuente en forma de episodios de miocarditis, que incluyen dolor torácico, inflamación y elevación de marcadores de daño miocárdico.⁴⁷

Los pacientes con variantes en genes no desmosomales presentan fenotipos más variables, aunque generalmente muestran una mayor afectación del VI. Por ejemplo, *TMEM43* a menudo se manifiesta como una miocardiopatía biventricular con alto riesgo arrítmico. Por otro lado, las variantes en *PLN* suelen presentar un solapamiento fenotípico con la miocardiopatía dilatada, siendo característico en el electrocardiograma la presencia de QRS con voltaje muy bajo de forma generalizada. En comparación con otros genotipos, estos pacientes tienden a desarrollar insuficiencia cardíaca avanzada con mayor frecuencia, a menudo requiriendo trasplante cardíaco. Las variantes en *LMNA* también pueden solaparse con la miocardiopatía dilatada, pero se distinguen por la frecuente aparición de bloqueos auriculoventriculares (Figura 8) y un elevado potencial arrítmico.

Finalmente, las variantes que afectan a los genes que codifican los filamentos intermedios, *FLNC* y *DES*, pueden dar lugar a fenotipos muy dispares. Sin embargo, estas suelen estar asociadas principalmente a la afectación del VI, siendo poco común la implicación del VD.⁴⁸ Recientemente, nuestro grupo ha caracterizado fenotípicamente la mayor cohorte reportada de

pacientes con MCA vinculada a variantes en *DES*, poniendo de manifiesto su alto potencial arritmogénico.⁴⁹

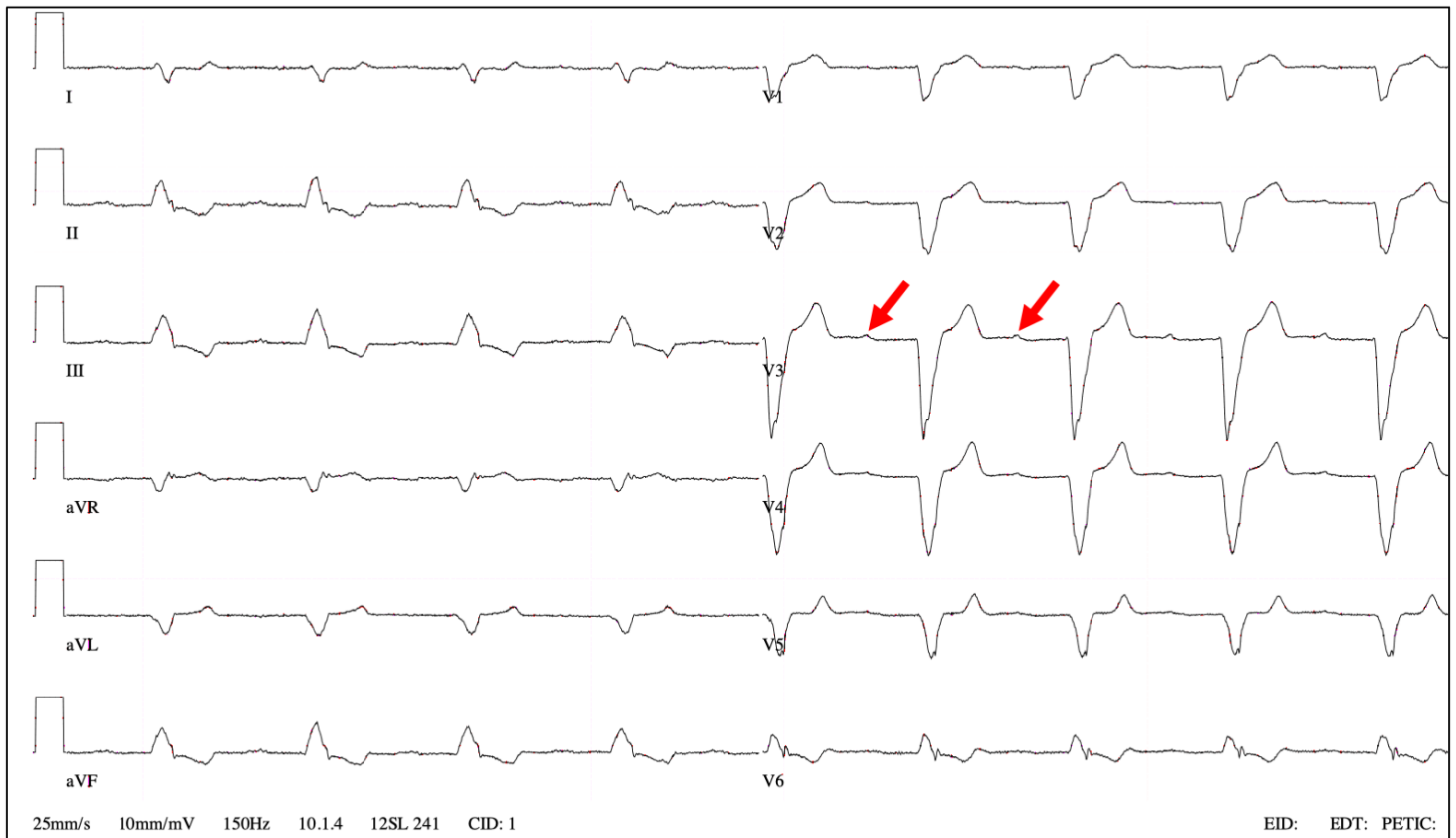


Figura 8. Electrocardiograma de paciente con variante patogénica en *LMNA*. Las flechas rojas señalan la onda P, caracterizada por un bajo voltaje. Además, se observan trastornos de la conducción que son frecuentes en las variantes en este gen: bloqueo aurículo-ventricular de primer grado con un intervalo PR de 400 ms y bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His.

En particular, el uso del realce tardío de gadolinio (RTG) como marcador de fibrosis ha sido fundamental para establecer correlaciones entre genotipo y fenotipo. Dos estudios importantes, uno de ellos de nuestro grupo, publicados en 2020, han identificado ciertos patrones de RTG asociados con variantes en diversos genes. Destaca especialmente el patrón subepicárdico en anillo, que ha sido asociado a variantes en los genes *DES*, *FLNC* y *DSP* (Figura 9).^{50,51}

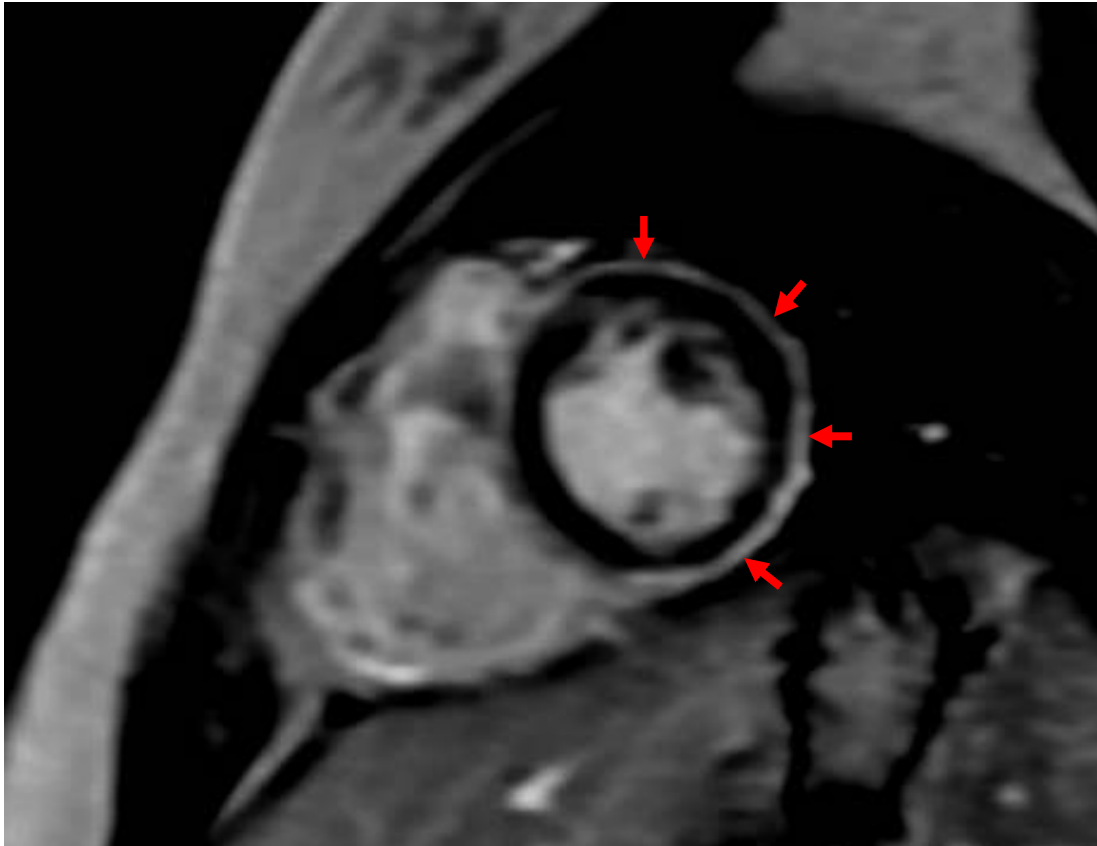


Figura 9. Imagen de resonancia magnética cardíaca de paciente con una variante tipo truncamiento en *DSP*. Se puede apreciar el realce tardío de gadolinio con un patrón de distribución en forma de anillo subepicárdico (flechas rojas).

3.1.4.3. UTILIDAD DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO.

La identificación de la genética subyacente al fenotipo arrítmico tiene una gran relevancia clínica y científica, siendo esta información esencial para distintos puntos estratégicos:

- Confirmación diagnóstica. La MCA se caracteriza por presentar una expresión fenotípica muy variable. La identificación de variantes de patogenicidad conocida en los genes relacionados con esta patología puede permitirnos confirmar el diagnóstico. Esto es particularmente útil en casos donde los síntomas y los hallazgos de imagen no son definitivos.¹⁹

- Evaluación del riesgo. La presencia de ciertas variantes genéticas puede estar asociada con un mayor riesgo de muerte súbita cardíaca (MSC), lo que puede influir en las decisiones terapéuticas, como el implante de un desfibrilador automático (DAI).⁵²
- Evaluación familiar. La identificación de variantes patogénicas permite la realización de un screening en cascada en las familias identificando nuevos individuos afectados con escasa expresión clínica o portadores silentes que se pueden beneficiar de un seguimiento estrecho y de medidas preventivas.⁵³
- Consejo genético. La identificación de una variante patogénica ofrece una información esencial sobre el pronóstico, las opciones reproductivas y las estrategias de manejo preventivo.^{53,54}
- Comprensión de la patogénesis y medicina de precisión. El estudio de las variantes genéticas patogénicas contribuye a una mejor comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes de la MCA y puede guiar estrategias de tratamiento de tratamiento personalizadas.^{53,54}

3.1.5. INFLUENCIA DE FACTORES NO GENÉTICOS.

La penetrancia incompleta y la variabilidad en la expresión clínica que caracterizan la MCA ha llevado a la investigación de otros factores no genéticos que condicionen el fenotipo de la misma. Entre ellos, los más destacados son:

- Ejercicio físico. El ejercicio físico se ha identificado, tanto en estudios con modelos animales como en humanos, como un factor modulador crucial en la expresión clínica de la MCA. Puede agravar la disfunción ventricular y desencadenar arritmias ventriculares, posiblemente debido a la activación adrenérgica y el estrés mecánico que promueve el remodelado adverso del miocardio genéticamente predispuesto.⁵⁵ Como

resultado, existe un consenso unánime sobre la necesidad de desaconsejar a los pacientes con MCA la práctica de deportes de competición y actividades físicas de alta intensidad.⁵⁶ No obstante, esta evidencia es particularmente sólida para ciertos genes, como *PKP2*, mientras que en otros casos los resultados son inconsistentes. Es importante señalar que los efectos del ejercicio varían según su intensidad y la actividad física recreativa de baja o moderada intensidad no ha mostrado ser perjudicial para la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, es crucial no privar a los pacientes de los numerosos beneficios para la salud que proporciona la actividad física, siempre y cuando se practique dentro del marco seguro de un modelo de vida activo, tal y como nuestro grupo demostró en una cohorte de pacientes con variantes no desmosomales.⁵⁷

- Respuesta inflamatoria. Durante la última década, se ha acumulado evidencia significativa que indica que la inflamación juega un papel fundamental en la determinación del fenotipo de la MCA. Este proceso inflamatorio puede estar mediado tanto por respuestas autoinmunes como por la acción de agentes exógenos como virus cardiotropos. La detección de infiltrados inflamatorios en más del 66% de los corazones de pacientes con MCA, junto con la identificación ocasional de virus cardiotropos en estos casos, así como la presencia de anticuerpos circulantes contra proteínas desmosomales y del disco intercalado, subraya esta conexión.⁵⁸ Este fenómeno explica el retraso diagnóstico que se produce en muchos casos de MCA por su solapamiento clínico con la miocarditis. Aunque los mecanismos exactos de la inflamación y la respuesta autoinmune en MCA no se han esclarecido por completo, estos descubrimientos abren nuevas posibilidades para el desarrollo de tratamientos específicos.⁵⁹
- Factores hormonales. Las hormonas sexuales desempeñan un papel fundamental en la regulación de la homeostasis celular. En el ámbito clínico, se han documentado diferencias significativas entre hombres y mujeres en la presentación fenotípica de la

MCA, observándose un peor pronóstico arrítmico en la mayoría de los genotipos causales.⁴⁹ Sin embargo, este patrón no se aplica a variantes en *DSP*, donde no se han evidenciado diferencias en las manifestaciones arrítmicas de la enfermedad entre ambos sexos.⁶⁰ Algunos estudios han evidenciado una correlación entre los niveles de testosterona y estrógenos y la ocurrencia de arritmias ventriculares, con una asociación positiva en el caso de la testosterona y negativa en el caso de los estrógenos. Estos resultados clínicos concuerdan con los obtenidos en modelos de hiPSC-CM, donde la presencia de testosterona se ha vinculado con un aumento en la apoptosis y la adipogénesis. Aunque el mecanismo molecular exacto no se ha esclarecido completamente, se sugiere que las hormonas sexuales podrían interactuar con los canales iónicos, modulando así la homeostasis celular.⁶¹

- Estrés psicológico. Situaciones de estrés agudo o crónico pueden desencadenar respuestas neurohormonales y autonómicas que aumentan la susceptibilidad a arritmias ventriculares. En estudios con modelos animales y observaciones clínicas, se ha encontrado que el aumento en la liberación de catecolaminas durante episodios de estrés puede precipitar eventos arrítmicos en corazones con predisposición genética a MCA.⁶²

3.2. ELECTROFISIOLOGÍA EN LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA.

La electrofisiología, cuyo origen etimológico se encuentra en las palabras griegas ἤλεκτρον (*ēlektron*, "ámbar"), φύσις (*physis*, "naturaleza, origen") y -λογία (*-logía*, "estudio"), es la disciplina científica dedicada al análisis de las propiedades eléctricas de las células y tejidos biológicos. Esta ciencia abarca la medición de cambios en el voltaje o la corriente eléctrica a diversas escalas, desde los canales iónicos hasta órganos completos como el corazón. En el contexto de la MCA, la electrofisiología cardíaca es crucial para el manejo clínico, debido a la alta prevalencia de arritmias ventriculares y su impacto en la morbimortalidad de los pacientes.

3.2.1. POTENCIAL ARRITMOGÉNICO, TIPO DE ARRITMIAS VENTRICULARES Y MECANISMO ELECTROFISIOLÓGICO.

La MCA se define por procesos fisiopatológicos que inducen inflamación y fibrosis, lo que resulta en una conducción eléctrica anisotrópica no uniforme y en el remodelado de las uniones gap. Estas alteraciones provocan una reducción en la velocidad de conducción y mayor dispersión de la refractariedad, factores que subyacen al alto riesgo arritmogénico asociado con esta patología.⁶³

El espectro de arritmias ventriculares en la MCA es muy amplio, abarcando desde la simple extrasistolia ventricular aislada, mono o pleomorfa, hasta la taquicardia ventricular monomórfica sostenida (TVMS) y las arritmias ventriculares polimórficas (taquicardia ventricular polimórfica-TVP- o la fibrilación ventricular-FV-). Estas arritmias más complejas tienen el potencial de provocar una parada cardíaca y, en última instancia, muerte súbita. La incidencia real de FV es desconocida, dado que muchos casos se diagnostican post mortem. Además, una TVMS con mala tolerancia hemodinámica puede desencadenar una FV, que a

menudo es el primer ritmo registrado durante una parada cardiorrespiratoria. Actualmente, la prevalencia exacta de cada tipo de arritmia ventricular es incierta, aunque se especula que la TVMS es más frecuente que la FV.⁶⁴

En el caso de la TVMS, el principal mecanismo electrofisiológico identificado es la *reentrada*, mientras que los mecanismos focales son considerablemente menos comunes. La fibrosis crea un entorno propenso para la reentrada debido a la heterogeneidad en la refractariedad y las variaciones en la velocidad de conducción que provoca.⁶⁵ El circuito de reentrada más elemental consta de varios elementos clave: una entrada y una salida a la zona de fibrosis o cicatriz, un circuito externo situado en el límite entre la cicatriz y el tejido sano (conocido en inglés como "*border zone*"), y un istmo central. Este istmo, un canal de conducción lenta ubicado en el núcleo de la cicatriz, conecta con el circuito externo y constituye el elemento crítico cuya ablación provocaría el cese de la taquicardia al interrumpir el circuito.

Aunque la Figura 10 presenta un esquema básico de este tipo de circuito, en la práctica clínica los circuitos suelen ser mucho más complejos. Dentro de la cicatriz, pueden encontrarse elementos con características electrofisiológicas similares al istmo crítico, como canales secundarios (en inglés, "*bystanders*") y circuitos internos (en inglés, "*inner loops*"), que no son esenciales para la perpetuación de la arritmia y, por lo tanto, su ablación no finalizaría la taquicardia. Para identificar todos los componentes del circuito, se utilizan maniobras electrofisiológicas como el ciclo de retorno y el análisis de la relación del electrograma ventricular (EGM-V) registrado en un punto y el inicio del QRS de la TVMS.

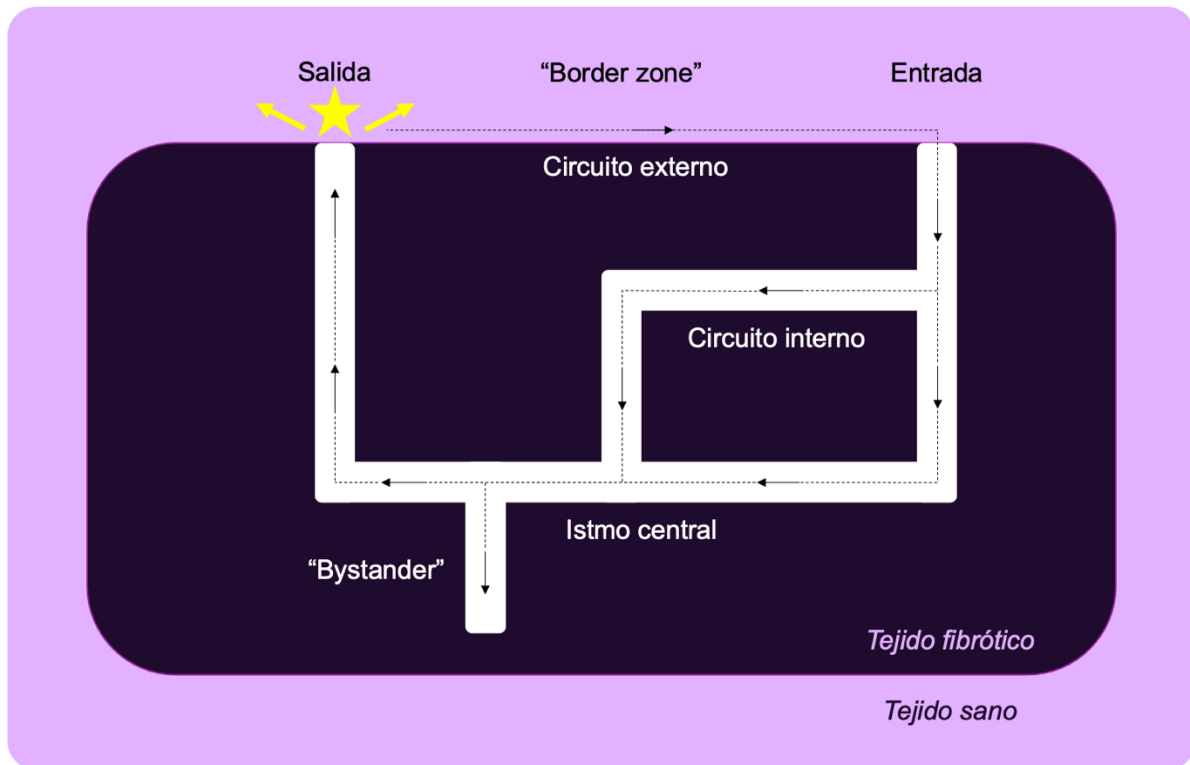


Figura 10. Esquema de un circuito de reentrada en una zona de fibrosis miocárdica.

3.2.2. TRATAMIENTO DE LAS TAQUICARDIAS VENTRICULARES MONOMÓRFICAS SOSTENIDAS.

El manejo agudo de la TVMS está fundamentalmente determinado por la tolerancia hemodinámica del paciente. En situaciones de mala tolerancia hemodinámica, se recomienda la cardioversión eléctrica sincronizada por su rapidez y eficacia. Por el contrario, en pacientes con buena tolerancia hemodinámica, puede considerarse inicialmente la cardioversión farmacológica. En la práctica clínica actual, los servicios de urgencias disponen de dos agentes farmacológicos para este propósito: amiodarona y procainamida. Esta última, cuando está disponible, se prefiere debido a su perfil de seguridad más favorable.⁶⁶

El tratamiento de la TVMS, más allá de la fase aguda, incluye la ablación por catéter y el uso de fármacos antiarrítmicos. Aunque la ablación está indicada en pacientes con tormenta arrítmica o episodios recurrentes de TVMS, su uso temprano tras un primer episodio o una primera terapia del DAI sigue siendo controvertido, con una recomendación de nivel IIb en pacientes con cardiopatía isquémica.⁶⁷ Los fármacos antiarrítmicos, principalmente amiodarona y sotalol, aunque eficaces para reducir la recurrencia de episodios, no han demostrado un impacto significativo en la mortalidad y están asociados con efectos adversos considerables, especialmente con su uso prolongado. La ablación, por su parte, ha mostrado también beneficios en la reducción de episodios arrítmicos. Aunque se debe tener en cuenta que se trata de un procedimiento complejo, no exento de riesgos, que debe llevarse a cabo en centros con alta experiencia y volumen.

En la última década, varios estudios aleatorizados han evaluado la eficacia de la ablación de TVMS en etapas tempranas, arrojando resultados diversos. El estudio SMASH-VT demostró una mejora en la supervivencia libre de terapias apropiadas de DAI.⁶⁸ De manera similar, el estudio VTACH también evidenció un mayor tiempo libre de recurrencia en el brazo de ablación. Sin embargo, otros estudios han reportado resultados contradictorios.⁶⁹ El estudio SMS, en pacientes con TVMS/FV inestables, no encontró diferencias significativas entre la estrategia de ablación y de tratamiento antiarrítmico, aunque sí observó una menor frecuencia de episodios de TV y terapias de DAI por paciente/año en el grupo de tratamiento invasivo.⁷⁰ En consonancia con estos hallazgos, el estudio BERLIN-VT, que asignó a pacientes con indicación de DAI en prevención secundaria a una estrategia de ablación preventiva antes del implante o tras tres descargas, se interrumpió prematuramente debido a la falta de beneficios evidentes.⁷¹ Más recientemente, se han publicado los resultados de los ensayos SURVIVE y VANISH-2, que han destacado la superioridad de la ablación sobre la

terapia antiarrítmica tras un primer episodio de TVMS en pacientes con cardiopatía isquémica, al demostrar una reducción significativa en eventos arrítmicos y complicaciones.^{72,73}

Es importante mencionar que estos estudios incluyeron predominantemente pacientes con cardiopatía isquémica, mientras que otros tipos de cardiopatías, como la MCA, están muy infrarrepresentadas. Esto puede atribuirse principalmente a la mayor prevalencia de la cardiopatía isquémica, pero también puede haber influido la mayor simplicidad de su abordaje, que habitualmente se limita al endocardio. En contraste, en la MCA es frecuente la necesidad de planificar estrategias de ablación más complejas, que suelen incluir el abordaje epicárdico.

Hasta ahora, ninguno de los ensayos mencionados había logrado demostrar una reducción significativa en la mortalidad con la ablación en comparación con la terapia antiarrítmica. Sin embargo, el estudio PARTITA, publicado recientemente, es el primero en mostrar una reducción de mortalidad y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca asociadas a la ablación de TVMS en pacientes con cardiopatía isquémica y no isquémica. A pesar de estos resultados prometedores, el estudio presenta limitaciones importantes, como la exclusión del uso de amiodarona en el grupo control y el hecho de que las diferencias de mortalidad se atribuyeron principalmente a causas no cardiovasculares.⁷⁴

Con base en la evidencia publicada, la ablación de TVMS se consolidado como una herramienta clave en su manejo, superando a los fármacos antiarrítmicos en reducción de recurrencias. Esto no sólo mejora la calidad de vida de los pacientes, sino que también refuerza su papel central en el tratamiento de esta arritmia potencialmente mortal. En este contexto, es probable que las futuras recomendaciones de las sociedades científicas actualicen el nivel de evidencia en su recomendación.

3.2.3. TÉCNICAS EN EL ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO DE LAS TAQUICARDIAS VENTRICULARES MONOMÓRFICAS.

En el estudio electrofisiológico (EEF) de las TVMS, se han implementado diversas técnicas y herramientas con dos objetivos principales. El primero es la delimitación del sustrato y la identificación de posibles canales de conducción lenta que podrían sustentar los circuitos de reentrada, tarea que se realiza sin inducir taquicardia. El segundo objetivo es la identificación del istmo crítico del circuito de reentrada, un procedimiento que sólo es posible llevar a cabo durante la taquicardia.

3.2.3.1. TÉCNICAS DE DELIMITACIÓN DEL SUSTRATO:

MAPA DE ELECTROANATÓMICO DE VOLTAJE

Durante el EEF, es posible reconstruir anatómicamente el VI al mismo tiempo que se registra el voltaje de la señal de activación del miocardio subyacente al catéter diagnóstico. La medición del voltaje del EGM ventricular proporciona información crucial sobre el estado del tejido: un voltaje normal indica que el tejido es sano, mientras que un voltaje reducido o indetectable señala fibrosis o escara, respectivamente. Este voltaje puede medirse de forma unipolar, proporcionando información sobre la afectación epicárdica cuando el endocardio es sano; bipolar, lo cual permite una mejor evaluación de la señal a nivel local en comparación con la unipolar; u omnipolar, la tecnología más reciente. Ésta última facilita la valoración de señales de activación locales que tienen una dirección perpendicular a los electrodos del catéter diagnóstico. Estas señales no son visibles con la tecnología bipolar.⁷⁵

El objetivo del mapa de voltaje es distinguir el tejido sano del sustrato patológico y detectar canales de conducción lenta dentro del tejido fibrótico. Para lograr esto, se establece una

ventana de voltaje, en la que los valores por encima del límite superior se consideran tejido sano, los valores por debajo del límite inferior se consideran escara, y los valores intermedios se clasifican como zona de interés por su potencial capacidad de conducción lenta (Figura 11). Tradicionalmente, la ventana de voltaje para mapas bipolares era de 0.5 a 1.5 mV. Sin embargo, con la incorporación de catéteres que poseen un mayor número de electrodos más próximos entre sí y el nacimiento de la tecnología omnipolar, esta ventana se ajusta en cada procedimiento a criterio del operador para una delimitación más precisa del mapa de voltaje.⁷⁶ La principal limitación de este tipo de mapa es que el voltaje de la señal registrada se puede ver influenciado por variables como la fuerza de contacto del catéter con el tejido o la dirección del frente de onda.⁷⁷

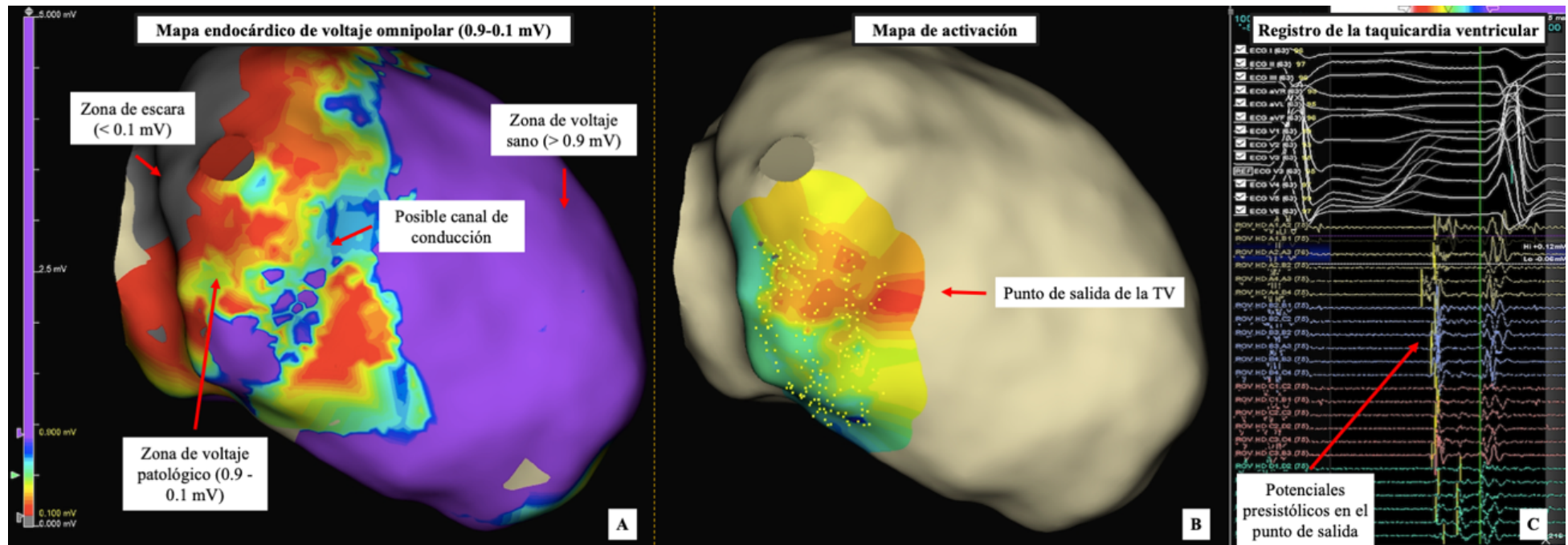


Figura 11. Mapa de voltaje y de activación durante el estudio electrofisiológico de una taquicardia ventricular con origen en región inferior y basal de ventrículo izquierdo. **A.** Mapa endocárdico de voltaje omnipolar del ventrículo izquierdo. Se aprecia una zona de sustrato patológico, definida en este caso entre 0.1 y 0.9 mV en la región basal inferior. Dentro del sustrato, se identifica un posible canal de conducción. **B.** Mapa de activación durante taquicardia ventricular, señalando en rojo la zona de salida del circuito de reentrada, que coincide con el canal de conducción identificado en el mapa de voltaje. **C.** Electrogramas intracavitarios registrados durante taquicardia ventricular por el catéter diagnóstico de alta densidad (HD-Grid®, en este caso). Se identifican potenciales presistólicos en el punto de salida de la taquicardia.

ESTUDIO FUNCIONAL DEL SUSTRATO

Con el propósito de delimitar el sustrato patológico sobre el cual se establecen los circuitos de las taquicardias, se han desarrollado diversos métodos de análisis funcional del mismo. Uno de estos métodos es la elaboración de un mapa de isócronas de activación tardía (ILAM, por sus siglas en inglés, *Isochronal Late Activation Mapping*), el cual produce un mapa de activación fundamentado en la velocidad de conducción del tejido. El tiempo total de activación se segmenta en ocho isocronas de igual duración, proporcionando así una representación colorimétrica que ilustra tanto la velocidad de activación del tejido como las regiones de activación más temprana y más tardía. En un principio, se pensaba que los istmos de las taquicardias se ubicaban en las regiones de activación más tardía; sin embargo, se determinó que esta ubicación depende de la dirección del frente de activación. Más adelante, se ha demostrado que estos circuitos, en realidad, se localizan en áreas donde se produce una desaceleración de la conducción, lo que corresponde a una conducción lenta. Ésta se define como la concentración de cuatro o más isócronas en un área de 1 cm² (Figura 12).⁷⁸

Otro enfoque para caracterizar el sustrato consiste en la localización de potenciales locales anormales (LAVA, por sus siglas en inglés, *Local Abnormal Ventricular Activity*) dentro del sustrato, definidos como EGMs de bajo voltaje y fragmentados. Estos potenciales adquieren una especial relevancia cuando exhiben un comportamiento decremental ante la administración de extraestímulos (DEEP, del inglés, *decrement evoked potentials*), una técnica que permite desenmascarar estos puntos de interés al identificar los canales de conducción lenta.^{79,80}

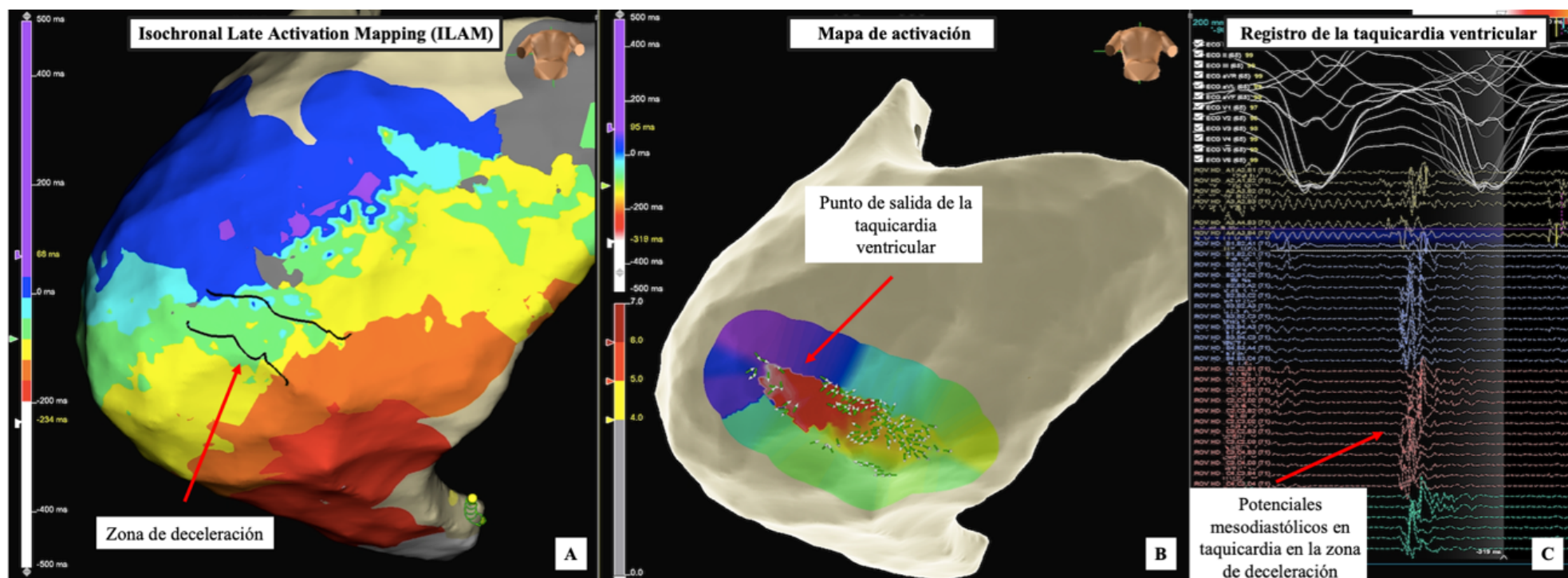


Figura 12. Estudio funcional y mapa de activación en estudio electrofisiológico de taquicardia ventricular con origen en epicardio lateral-apical de ventrículo izquierdo. **A.** Mapa de velocidad de activación (Isochronal Late Activation Mapping, ILAM) del epicardio de ventrículo izquierdo, observando una zona de deceleración en la región lateral y apical. **B.** Mapa de activación realizado durante la taquicardia ventricular, observando la región de salida (en color rojo) que coincide con la zona de deceleración apreciada en el mapa de ILAM. **C.** Registros intracavitarios durante taquicardia, observando potenciales mesodiastólicos en la región de deceleración del mapa de ILAM.

ESTUDIO DEL SUSTRATO MEDIANTE PRUEBAS DE IMAGEN: ANÁLISIS DEL ESPESOR MIOCÁRDICO

Los recientes avances en técnicas de imagen cardíaca, como la RMC y el TAC, han posibilitado el desarrollo de softwares especializados para el análisis del espesor miocárdico. Este análisis es crucial para identificar las áreas de adelgazamiento miocárdico que corresponden al sustrato patológico, así como los canales de conducción dentro de estas zonas. Estos canales, que presentan un espesor mayor que el de las áreas circundantes, están relacionados con la capacidad de conducción lenta y la localización de los istmos de las taquicardias ventriculares reentrantes.⁸¹

La capacidad de fusionar estas imágenes con los mapas obtenidos durante el EEF aporta una valiosa información adicional. No solo permite una identificación más precisa del sustrato patológico, sino que también proporciona detalles críticos sobre la ubicación anatómica de estructuras importantes que podrían verse afectadas durante la ablación, como las arterias coronarias y el nervio frénico (Figura 13).

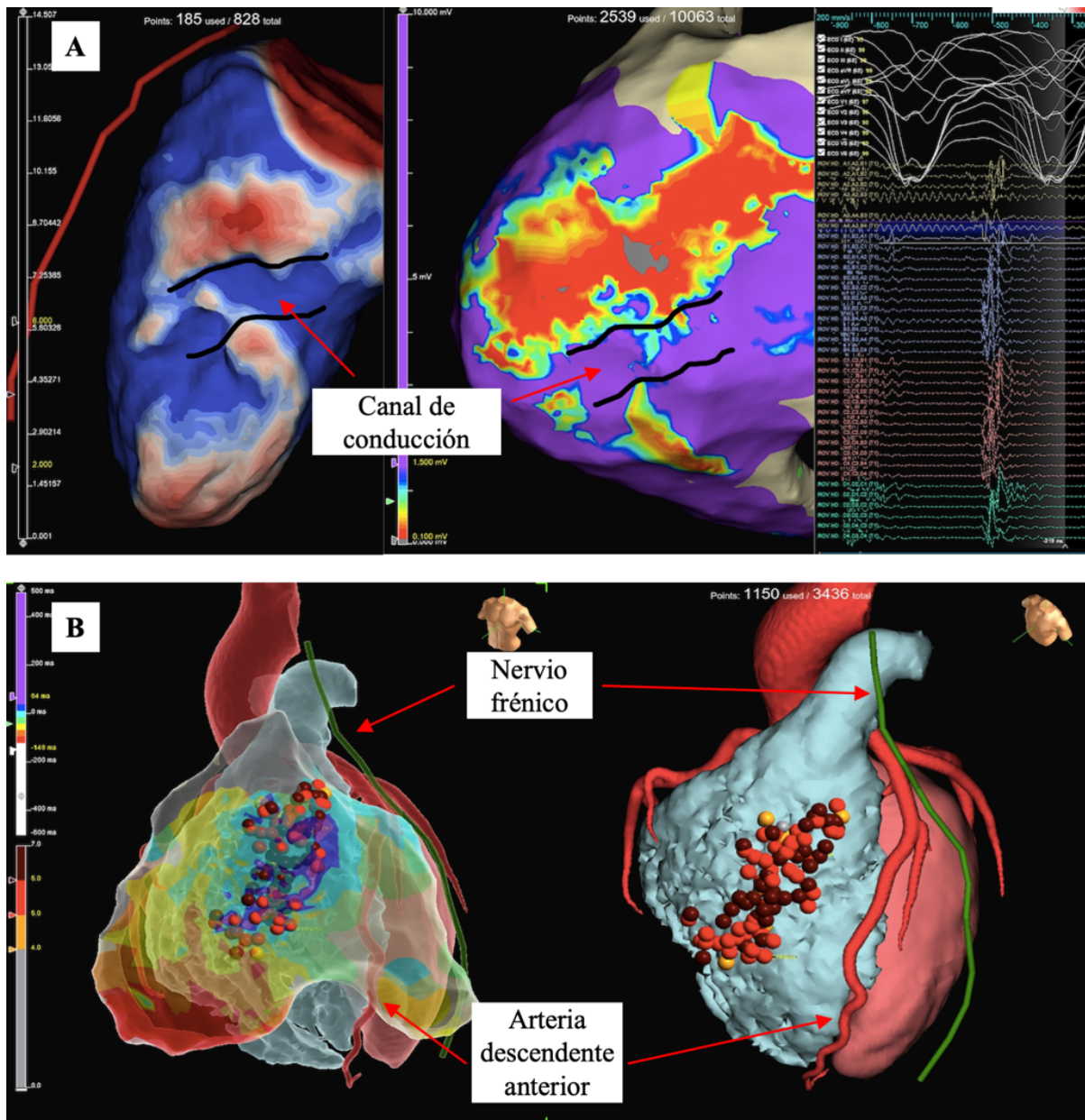


Figura 13. Valor de las pruebas de imagen en el EEF para la ablación de taquicardia ventricular. **A.** Correlación entre el canal de conducción detectado en el TAC cardiaco con el análisis de espesor miocárdico (parte izquierda de la imagen) y el istmo del circuito de la TVMS en epicardio del ventrículo izquierdo (parte central de la imagen). En ese istmo se registraron potenciales mesodiastólicos durante la TVMS (parte derecha de la imagen). **B.** Localización de estructuras críticas, como el nervio frénico o las arterias coronarias, que son potencialmente lesionables durante la ablación, y su relación con la zona de sustrato de la TVMS.

3.2.3.2. CARTOGRAFÍA DE ESTIMULACIÓN DURANTE TAQUICARDIA.

Las maniobras de estimulación durante la TVMS son una herramienta fundamental para identificar si el mecanismo es reentrante (el más común en MCA) y localizar el circuito responsable. Como se muestra en la Figura 10, el circuito de reentrada típicamente incluye una porción localizada dentro de la cicatriz miocárdica, cuya activación no se manifiesta directamente en el ECG. Es únicamente cuando el impulso eléctrico emerge de la cicatriz y activa el miocardio circundante que se genera la morfología del QRS visible en el ECG. Para que una TVMS por mecanismo de reentrada se sostenga, debe existir una región del circuito susceptible de ser excitada, conocida como *gap excitable*. A través de este gap, es posible penetrar en el circuito con estimulación externa y activarlo ortodrómicamente. Este fenómeno se denomina *reciclaje*. Si al aplicar un tren de extraestímulos, cada uno de ellos genera un reciclaje continuo, se produce el fenómeno denominado *encarrilamiento*.

Waldo et al.^{82,83} fueron los primeros en definir los cuatro criterios para identificar el encarrilamiento, herramienta clave para confirmar el mecanismo de reentrada en la TVMS:

1. Fusión fija: el complejo QRS estimulado tiene una morfología constante, que combina características del QRS durante la TVMS y del QRS durante la estimulación en esa misma localización durante el ritmo sinusal.
2. Fusión progresiva: los complejos QRS se asemejan gradualmente más a la morfología de estimulación a medida que se acorta la longitud del ciclo de los estímulos. En ambos casos, la TVMS debe reanudarse inmediatamente tras cesar la estimulación.
3. Terminación de la taquicardia cuando el frente de onda estimulado no logra conducirse ortodrómicamente y captura el circuito en sentido antidrómico. Esto se evidencia por la ausencia de fusión en la estimulación continua y el acortamiento del tiempo de

conducción al sitio de salida del circuito en comparación con la activación ortodrómica observada durante la TVMS.

4. Acortamiento del tiempo de conducción a otro sitio del registro intracavitario al estimular durante la taquicardia con una longitud de ciclo cada vez menor. Esto se interpreta como una "fusión intracavitaria" y sólo es detectable a través del registro de los EGMs.

Es importante considerar que los criterios clásicos de encarrilamiento presentan ciertas limitaciones. En primer lugar, no proporcionan información sobre la ubicación precisa del punto de estimulación en relación con el circuito de taquicardia. Además, si la estimulación se realiza dentro del propio circuito de la taquicardia, estos criterios tradicionales no se cumplirán, lo que obliga a analizar otros fenómenos:⁸⁴

- **Intervalo postestimulación:** refleja la distancia entre el circuito y el punto de estimulación. Un intervalo postestimulación menor de 30 ms se asocia con alta probabilidad de finalizar la taquicardia durante la ablación, indicando una localización muy cercana al circuito.
- **Morfología del QRS:** cuando el sitio de estimulación se localiza en la parte del circuito situada dentro de la cicatriz o en su salida, la morfología del QRS es prácticamente idéntica a la de la TVMS, lo que se denomina *fusión oculta*.
- **EGMs mesodiastólicos:** estos electrogramas se identifican en la parte del circuito localizada dentro de la cicatriz.
- **Intervalo estímulo-QRS durante el encarrilamiento con fusión oculta:** este intervalo mide el tiempo de conducción entre el punto de estimulación y la salida del circuito de reentrada.

La aparición aislada de cualquiera de estos fenómenos no garantiza que el punto de estimulación se encuentre en el istmo crítico de conducción de la TVMS, ya que regiones de activación pasiva dentro del circuito, como los *bystanders*, pueden presentar manifestaciones similares. Por este motivo, es fundamental analizar estos hallazgos de manera conjunta para una correcta interpretación.

3.2.3.3. MAPA DE ACTIVACIÓN DURANTE TAQUICARDIA.

El mapa de activación sólo puede realizarse en presencia de la TVMS, lo cual está limitado tanto por la necesidad de inducir la arritmia como por la tolerancia hemodinámica del paciente. Aunque la estrategia de ablación basada en el sustrato ofrece resultados aceptables, se ha demostrado que la recurrencia de la TVMS disminuye significativamente cuando se logra realizar un mapeo completo del istmo del circuito de reentrada durante la taquicardia.⁸⁵

Para abordar el mapeo del istmo en las taquicardias más inestables, se ha desarrollado la técnica del posicionamiento estratégico multielectrodo (StaMP mapping, del inglés, *Strategic Multielectrode Positioning*). Esta técnica tiene por objetivo delimitar el posible istmo de la taquicardia mediante el estudio funcional del sustrato. De este modo, se posicionará un catéter diagnóstico de alta densidad en el área de interés antes de la inducción de la arritmia, permitiendo así realizar únicamente el mapa del istmo cuando se induzca la taquicardia.

3.2.3.4. TOPOESTIMULACIÓN.

La topoestimulación es una estrategia frecuentemente empleada en los procedimientos de ablación de extrasistolia ventricular de origen focal. Implica la estimulación en la región anatómica de origen de la taquicardia y la correlación en forma de porcentaje entre el QRS estimulado y el QRS de la taquicardia. Aunque este es su uso principal, la topoestimulación también demuestra su utilidad en la ablación de taquicardias ventriculares reentrantes. En estos casos, facilita la identificación tanto de la salida del istmo, que presentará el mayor grado de correlación, como de la entrada al mismo, que exhibirá el peor porcentaje de correlación, debido a que el resto del tejido miocárdico se activará de manera antidrómica en comparación con la activación durante la taquicardia.⁸⁶ Esta técnica, por tanto, se erige como una herramienta adicional para optimizar la precisión en la localización de los puntos críticos del circuito de reentrada y mejorar los resultados del procedimiento de ablación.

3.2.4. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO MEDIANTE ABLACIÓN.

El DAI ha demostrado ser una terapia altamente efectiva en la prevención de la MSC en pacientes con cardiopatía. En un seguimiento a cinco años, hasta un 60% de los pacientes puede experimentar choques apropiados debido a TVMS o FV. Aunque estos choques son eficaces para finalizar estas arritmias potencialmente letales, también conllevan efectos adversos significativos. Las descargas, tanto apropiadas como inapropiadas, se han asociado con un aumento en la mortalidad, mayor tasa de hospitalizaciones, incremento de episodios de insuficiencia cardíaca y deterioro en la calidad de vida de los pacientes.⁸⁷

En consecuencia, la supresión de estos episodios arrítmicos ha sido un objetivo terapéutico primordial. Los fármacos antiarrítmicos han mostrado cierta utilidad terapéutica en este aspecto; no obstante, su eficacia es moderada y su uso está limitado por efectos adversos.⁸⁸ En cambio, la ablación ha demostrado ser un procedimiento superior en la reducción de episodios de TVMS, según lo evidenciado en ensayos clínicos. Sin embargo, la tasa de complicaciones mayores asociadas con la ablación varía entre el 4% y el 8%, dependiendo de la edad del paciente, y la recurrencia en MCA está entre el 52 y 58% en una media de seguimiento de 4 años.^{89,90}

3.3. ANTECEDENTES, ESTADO ACTUAL Y JUSTIFICACIÓN DE LA CARACTERIZACIÓN DE LAS TAQUICARDIAS VENTRICULARES MONOMÓRFICAS SOSTENIDAS EN LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA CON AFECTACIÓN DE VENTRÍCULO IZQUIERDO

En los primeros estudios sobre ablación de TVMS, la atención se concentró principalmente en pacientes con cardiopatía isquémica. Incluso hoy en día, los estudios que abordan etiologías distintas a la isquémica son limitados. En este contexto, el grupo de electrofisiología de Filadelfia se destacó como pionero al publicar resultados sobre la ablación de TVMS en pacientes con MCA.^{91,92} Estos trabajos ponen un énfasis particular en las técnicas de ablación empleadas y los resultados obtenidos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes incluidos presentaban la forma clásica de MCA, con afectación casi exclusiva del VD, y la información genética de muchos de ellos no estaba disponible.

En años recientes, se ha incrementado el esfuerzo por caracterizar a las miocardiopatías hereditarias según su genotipo. En este sentido, se han realizado estudios que correlacionan la morfología de las TVMS en el ECG con diversas variantes genéticas. Por ejemplo, se ha descrito una mayor prevalencia de TVMS con morfología de bloqueo de rama derecha (BRD) en pacientes con variantes en el gen *DSP*.^{93,94}

En cuanto a la caracterización electrofisiológica, la serie publicada por Ebert et al.⁹⁵ es notable por ser la más extensa sobre ablación en miocardiopatía dilatada no isquémica. En dicho estudio, se identificaron variantes genéticas patogénicas en 37 de los 98 pacientes analizados, con una mayor representación de variantes en los genes *LMNA*, *TTN* y *PLN*. Aunque los resultados de la ablación mostraron una mayor tasa de recurrencias en el grupo con etiología genética identificada, no se establecieron relaciones claras entre el genotipo y la localización del sustrato. Adicionalmente, la serie de Kumar et al.,⁹⁶ que incluyó exclusivamente pacientes

con variantes en el gen *LMNA*, reveló un sustrato predominantemente septal e inferior basal. Por su parte, Gasperetti et al.⁹⁷ se enfocó en pacientes con variantes en el gen *DSP*, evidenciando una mayor prevalencia del sustrato en el epicardio, aunque sin definir una localización específica.

Esta evolución refleja que, a pesar de los avances en el conocimiento sobre la ablación de TVMS en la MCA, aún existen importantes lagunas en la correlación entre el genotipo y la localización del sustrato. La limitada comprensión de los mecanismos subyacentes, así como de las características funcionales y anatómicas asociadas a la mayoría de los genotipos responsables de la MCA, pone de manifiesto la necesidad de seguir investigando y profundizando en este ámbito. Un conocimiento más profundo podría contribuir a optimizar las estrategias terapéuticas y mejorar los resultados clínicos en esta población de pacientes.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Santiago Ramón y Cajal

(1 de mayo de 1852, Petilla de Aragón, España - 17 de octubre de 1934, Madrid, España)

Médico español, especializado en histología y anatomía patológica. Considerado el padre de la neurociencia.

"Todo hombre puede ser, si se lo propone, escultor de su propio cerebro"

4.1. HIPÓTESIS

En el contexto de la MCA con afectación del ventrículo izquierdo, la ubicación anatómica del sustrato de las TVMS, junto con su comportamiento clínico y electrofisiológico, muestra peculiaridades que varían según el genotipo. Estas diferencias facilitan la identificación de correlaciones genotipo-fenotipo específicas para cada gen, lo que podría tener profundas implicaciones para el diagnóstico, la evaluación del pronóstico y el desarrollo de estrategias terapéuticas específicas.

4.2. OBJETIVOS

4.2.1. PRINCIPAL

- Determinar la correlación entre genotipo y fenotipo en relación con la localización anatómica del sustrato y el circuito reentrante responsable de las TVMS en pacientes con miocardiopatía arritmogénica con afectación del ventrículo izquierdo.

4.2.2. SECUNDARIOS

- Analizar la correspondencia entre la localización del sustrato de la TVMS identificada mediante el EEF y el patrón de RTG en la RMC, en función del genotipo.
- Evaluar el valor predictivo de la morfología en la derivación V1 del ECG de la TVMS en relación con la localización anatómica del sustrato.
- Determinar la eficacia de la ablación con radiofrecuencia del sustrato según el genotipo, tanto en el procedimiento agudo como en el seguimiento a largo plazo.
- Analizar la evolución clínica global a largo plazo tras la ablación de TVMS en sujetos con MCA.
- Evaluar la seguridad de la ablación con radiofrecuencia de TVMS en los pacientes con MCA.

5. MÉTODOS

Jimena Fernández de Vega

(5 de septiembre de 1895, Vegadeo, Asturias, España - 14 de julio de 1984, Madrid, España)

Pionera en el campo de la genética en España y una de las primeras mujeres en obtener un doctorado en Medicina en el país.

Definida por Gregorio Marañón como *“fina discípula de Pittaluga, de quien recibió la exactitud y la perspicacia que son marchamo de su escuela; y del inolvidable Nóvoa Santos, que supo ver, desde su Santiago escondido, los panoramas más vastos de la ciencia universal.*

Pasó luego años largos en Viena y en Génova, al lado de J. Bauer y N. Pendes, de los que aprendió la técnica especial y la información de escuela de ambas propagandas de la actual Constitucionología; y además la apetencia por todo lo que no estaba en la Escuela, sino fuera de ella, incluso en contra de ella. Con ese bagaje ha vuelto a España y de ella esperamos una colaboración importante en la obra en que todos andamos empeñados”

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN

Se ha diseñado un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico que incluye 71 pacientes procedentes de 17 centros de Europa y Estados Unidos (Figura 14).

5.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Cumplir criterios de Padua definitivos de diagnóstico de MCA.
- Presentar afectación del VI en pruebas de imagen, evidenciada por dilatación o alteración de la contractilidad en ecocardiograma o por anomalías estructurales y presencia de RTG en RMC.
- Ser portador de al menos una variante genética clasificada como patogénica o probablemente patogénica.⁹⁸
- Todos los pacientes incluidos en el estudio han sido sometidos a un EEF con el objetivo de realizar una ablación de TVMS.
- Edad mayor o igual a 18 años.

5.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes sin criterios de diagnóstico de MCA.
- No presentar afectación de VI.
- No ser portadores de variantes genéticas consideradas patogénicas o probablemente patogénicas.
- No haberse sometido a un EEF para ablación de TVMS.
- Edad menor de 18 años.



Figura 14. Centros participantes en el estudio, coordinados por la Unidad de Arritmias y Cardiopatías Familiares del hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

5.2. OBTENCIÓN DE DATOS

5.2.1. DATOS CLÍNICOS Y DE PRUEBAS DE IMAGEN CARDIACA

Se solicitó a los centros participantes la recopilación de información anónima de los pacientes a partir de sus historias clínicas y pruebas de imagen complementarias, abarcando los siguientes aspectos:

- Antecedentes personales: datos demográficos como edad y sexo, factores de riesgo cardiovascular y presencia de patologías no cardiológicas.
- Antecedentes cardiológicos: historia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, síncope cardíaco, presíncope y arritmias cardíacas.
- Antecedentes familiares: registro de enfermedades musculares, epilepsia, miocardiopatías, insuficiencia cardíaca, eventos arrítmicos y muerte súbita cardíaca.
- Electrocardiograma basal de 12 derivaciones: evaluación del ritmo basal, intervalos y presencia de trastornos de conducción auriculoventricular e intraventricular, onda Q, onda épsilon y alteraciones de la repolarización. Se identificará la presencia de bajo voltaje del QRS en derivaciones de miembros (< 5 mm) o precordiales (< 10 mm).
- Electrograma de 12 derivaciones de la TVMS. En los pacientes con registros disponibles, se analizaron los siguientes parámetros: duración del ciclo de la taquicardia, tolerancia hemodinámica, morfología del QRS en la derivación V1, derivación de transición y eje eléctrico. Respecto a la morfología en V1 se clasificó como:
 - Morfología tipo bloqueo de rama derecha, cuando el QRS era predominantemente positivo en V1.
 - Morfología tipo bloqueo de rama izquierda, cuando el QRS era predominantemente negativo en V1.

- Pruebas genéticas: detalles sobre el método de secuenciación empleado y la caracterización de las variantes genéticas identificadas en términos de tipo y patogenicidad.
- Ecocardiograma bidimensional. El protocolo incluía adquisiciones (de al menos 65 imágenes por segundo) en vistas paraesternal eje largo (PEL), paraesternal eje corto (PEC) a nivel de válvula aórtica, válvula mitral, músculos papilares y ápex, cuatro cámaras (4c), cinco cámaras (5c), dos cámaras (2c) y tres cámaras (3c). Para el análisis de la función sistólica de VI se usó el método Simpson biplano y la fracción de acortamiento para la valoración de la función del VD. Los diámetros se reportaron en milímetros siguiendo las recomendaciones actuales. Asimismo, se examinaron y clasificaron los trastornos estructurales y/o funcionales valvulares de acuerdo a las guías clínicas vigentes. Se aplicó un modelo de 18 segmentos para analizar las alteraciones regionales de la contractilidad regional y la deformación miocárdica mediante strain.
- Resonancia magnética cardíaca. Se realizó en un equipo de 1.5 Teslas siguiendo un protocolo específico que incluyó las siguientes secuencias: localizadores (axial, sagital y coronal), axial “sangre negra” (secuencia de doble inversión recuperación) y módulo cine (secuencia de precesión libre en estado estacionario) en vistas de 4c, 2c y 3c del VI, 2c del VD, tracto de salida de VD y eje corto. Posteriormente, se administró gadolinio quelado intravenoso (gadovist®) en una dosis de 0.1-0.2 mmol/Kg. Tras un intervalo de 7-10 minutos, se adquirieron las secuencias de RTG en las mismas proyecciones que el módulo cine.
 - Procesamiento de las imágenes: las imágenes obtenidas se analizaron mediante un software semiautomático. Los volúmenes y la fracción de eyección se calcularon utilizando el método discos. Adicionalmente, se evaluaron alteraciones regionales de la contractilidad y el adelgazamiento de la pared ventricular.

- Análisis del RTG: Las secuencias de RTG se examinaron para determinar la presencia, patrón, localización y extensión del realce en ambos ventrículos. Se ha considerado un RTG positivo cuando el realce era persistente en al menos un segmento miocárdico en dos planos diferentes. El patrón de RTG se ha clasificado como:

- Lineal: realce observado en dos o menos segmentos contiguos dentro de un mismo corte.
- Circunferencial o en anillo: afectación de tres o más segmentos contiguos.
- Parcheado: realce con distribución irregular y no lineal.

El RTG con localización exclusiva en puntos de unión ventricular se ha eliminado como signo de afectación, al no considerarse patológico.

- Desfibrilador automático implantable: registro de las recurrencias tras el EEF, identificando su número y tipo.

Cabe destacar que, para los fines de este estudio, la TVMS se ha definido como una taquicardia (≥ 120 lpm) con un origen inferior al His, con una duración ≥ 30 segundos, asociada a compromiso hemodinámico o que ha requerido cardioversión eléctrica o farmacológica.

5.2.2. ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO

Todos los pacientes han sido sometidos a un EEF con el objetivo de realizar una ablación de TVMS. Se han recopilado datos relevantes como el uso de ecografía vascular para el acceso femoral, el acceso al VI por vía retroaórtica o transeptal, el tipo de bordaje utilizado (endocárdico, epicárdico o ambos), el sistema de navegación empleado (CARTO[®], NAVX[®] O

RHYTHMIA[®]), el catéter utilizado para la realización del EEF diagnóstico (Pentarray[®], HD-Grid[®] u Orion[®]), la inducibilidad de la TVMS clínica (longitud de ciclo y estabilidad), el éxito agudo de la ablación, el uso de ecografía intracardiaca, la localización de áreas de voltaje reducido y LAVA, el análisis funcional del sustrato mediante mapas de ILAM y análisis de DEEP, y el uso de topoestimulación. En aquellos casos donde estaba disponible, se integraron modelos 3D obtenidos de TAC y RMC para identificar el sustrato arritmogénico y servir como guía anatómica durante el procedimiento.

El sustrato de la TVMS se ha definido como la región con un voltaje anómalo en el mapa electroanatómico. En el mapa bipolar, se ha considerado escasa densa aquellas regiones con valores de voltaje por debajo de 0,5 mV y zonas de voltaje anómalo cuando se encontraba entre 0,5 y 1,5 mV. No obstante, se podían aplicar umbrales inferiores a discreción del electrofisiólogo responsable, especialmente si se utilizaba un catéter de alta densidad para la cartografía. Para la topoestimulación el porcentaje de concordancia mínimo que se ha aplicado es del 90%. En los casos en los que se ha realizado un estudio funcional, la definición del sustrato se amplió para incluir áreas con LAVA decrementales y regiones de desaceleración de la velocidad de conducción en los mapas de ILAM.

En los casos en los que se logró la inducción de la TVMS clínica de forma sostenida, el istmo crítico se identificó por la presencia de EGMs mediodiastólicos con un intervalo EGM-V local-inicio QRS del 30-70% de la longitud del ciclo de la taquicardia, fusión oculta y un ciclo de retorno menor a 30 ms o el cese de la TVMS tras la aplicación en ese punto específico.

Se han recopilado datos sobre las estrategias de ablación empleadas y los criterios de éxito del procedimiento. La estrategia de ablación se basó en la eliminación/homogenización del sustrato en los casos en que no se pudo inducir una TVMS clínica, considerándose el procedimiento satisfactorio si los LAVA y las zonas de desaceleración previamente identificadas desaparecían en el mapa posterior a la ablación. En los casos donde se indujo la TVMS clínica, se empleó un enfoque combinado que incluía la ablación del istmo de la reentrada y la eliminación del sustrato. A efectos del estudio, el procedimiento se ha considerado satisfactorio si al final del mismo no se inducía ninguna TVMS, parcialmente satisfactorio si se inducía una TVMS no clínica y fallido si se inducía la TVMS clínica.

5.2.3. GENÉTICA

Las pruebas genéticas se han llevado a cabo en los centros participantes o en laboratorios genéticos acreditados. El análisis genético se realizó mediante extracción de muestra de sangre periférica.

- En el caso índice se usó el método de secuenciación Next-Generation-Sequencing. Las librerías se enriquecieron utilizando un kit de sondas de hibridación específicas SureSelect XT HS Low input (Agilent®) y los fragmentos obtenidos se secuenciaron en modo paired-end (2x150pb) en la plataforma NovaSeq X Plus Sequencing System (Illumina®) en la mayor parte de los casos. El análisis de los datos de secuenciación se realizó utilizando un pipeline bioinformático que comprende el demultiplexado de la muestra, refinamiento y ajuste de los alineamientos, llamada de variantes, normalización, control de calidad de secuencia, generación de estadísticas de coberturas por región de interés y cuantificación de la variación del número copias. Las regiones de interés incluyeron las regiones codificantes y, al menos, 10 nucleótidos de las

regiones intrónicas flanqueantes de los genes seleccionados. En algunos genes con evidencia suficiente, la región a estudio se amplió a regiones intrónicas profundas o UTRs con evidencia clínica.

- Los genes incluidos en el análisis han sido seleccionados en base a un criterio clínico, teniendo en cuenta su asociación con el fenotipo y como mínimo se incluyeron los siguientes 31 genes: *DES, DSC2, DSG2, DSP, EMD, FLNC, LMNA, PKP2, PLN, RBM20, TMEM43, CDH2, JUP, RYR2, SCN5A, ACTN2, CASQ2, CTNNA1, CTNNA3, CTNNB1, ILK, LEMD2, MYZAP, PDLIM3, PERP, PKP4, PPP1R13L, TGFB3, TJP1, TP63, TTN*.
- La interpretación de las variantes genéticas halladas se ha realizado conforme a las directrices vigentes del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) en cada institución.⁹⁸ Esta clasificación incluye cinco categorías: patogénica, probablemente patogénica, variante de significado incierto, probablemente benigna y benigna. Sólo se incluyeron en esta Tesis Doctoral aquellas clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas.
- Limitaciones: la tecnología NGS no detecta con precisión variantes como fusiones de genes, translocaciones equilibradas, inversiones, cambios de ploidía, disomía uniparental, reordenamientos cromosómicos complejos, mosaicos en baja proporción, variantes somáticas, regiones de expansión, variantes presentes en zonas de homopolímeros o con alto contenido de GC, pseudogenes o regiones de alta homología.
- En los familiares se realizó la secuenciación por el método Sanger. El ADN genómico fue extraído y purificado a partir de la muestra de sangre periférica. La amplificación por PCR de la región flanqueante al cambio solicitado se llevó a cabo utilizando primers específicos previamente validados. Tras la purificación, los fragmentos amplificados se secuenciaron desde ambos extremos. El estudio incluyó el análisis de la posición

genómica solicitada, utilizando en la mayor parte de los casos el software Variant Reporter (Life Technologies®).

- Limitaciones: pese a la elevada especificidad y sensibilidad de este test, pueden producirse algunos errores de genotipado en situaciones específicas como la contaminación o la identificación errónea de las muestras, falsas paternidades no comunicadas, mala calidad de las muestras, presencia de variantes genéticas que producen “allelic dropouts”, presencia de variantes genéticas que afecten a la unión de los primers, cambios en regiones repetitivas, mosaicismos o variantes somáticas.

5.2.4. EVALUACIÓN DEL SEGUIMIENTO

El seguimiento de los pacientes incluyó la recopilación de información detallada sobre diversos eventos clínicos relevantes para la evolución de la enfermedad. Los aspectos evaluados abarcaron los siguientes puntos clave:

- Recurrencia de arritmias ventriculares tras el EEF. Se registraron las arritmias recurrentes diferenciando entre los tipos de eventos observados: TVMS vs TVP/FV. En el caso de recurrencias en forma de TVMS, estas se clasificaron en:
 - TVMS clínica: identificada como tal si presentaba la misma morfología en el ECG que la TVMS motivo del EEF o si coincidía con la morfología observada en los EGMs intracavitarios registrados por el DAI de esa taquicardia.
 - TVMS no clínica: definida como aquella con una morfología diferente en el ECG o en los EGMs intracavitarios del DAI.

- Terapias del DAI. Se consideró una terapia cuando el dispositivo entregó una intervención terapéutica, incluyendo:

- Terapia de estimulación antitaquicardia: consiste en la administración de una serie de estímulos eléctricos con una longitud de ciclo inferior a la de la TVMS diseñados para interrumpirla sin necesidad de una descarga.
- Choque eléctrico: una descarga de alto voltaje administrada por el dispositivo para finalizar una arritmia ventricular sostenida o fibrilación ventricular.

Se clasificaron las terapias como apropiadas (si se administraron en arritmias ventriculares) o inapropiadas (si se aplicaron en ausencia de arritmias de origen ventricular, por ejemplo, debido a artefactos o arritmias supraventriculares mal interpretadas).

- Episodios de descompensación por insuficiencia cardíaca (IC). Se consideraron episodios de descompensación aquellos que incluían un empeoramiento clínico de los síntomas de IC, caracterizado por un incremento en la disnea, aparición o agravamiento de ortopnea, o edema en miembros inferiores. Estos eventos debían estar asociados a:
 - Elevación de biomarcadores como el BNP o NT-proBNP.
 - Evidencia de congestión en el estudio ecocardiográfico, como la presencia de líneas A o B pulmonares, o dilatación de la vena cava inferior.
 - Necesidad de ajustar el manejo terapéutico mediante un aumento en la dosis de diuréticos.
- Trasplante cardíaco. Incluyó a los pacientes sometidos a trasplante debido a la progresión de la enfermedad, con IC refractaria al tratamiento médico o tormenta arrítmica no controlable.

- Asistencia circulatoria mecánica. Se registró el uso de dispositivos de soporte mecánico para mantener el gasto cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Esto incluyó dispositivos de asistencia ventricular izquierda, derecha o biventricular.
- Eventos de mortalidad:
 - Muerte cardíaca: se consideró aquella directamente atribuible a una causa cardíaca identificada, como IC terminal o arritmias ventriculares malignas.
 - Muerte súbita cardíaca: Fue definida como un fallecimiento inesperado dentro de la primera hora tras el inicio de los síntomas o en un paciente que fue encontrado sin vida, sin causas extracardíacas evidentes tras la autopsia.
 - Muerte no cardíaca: aquella atribuida a causas extracardíacas, como infecciones graves, neoplasias o eventos traumáticos.

5.3. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Para las variables continuas, se han utilizado mediana y rango intercuartílico (Q1-Q3) o media y desviación estándar (DE), mientras que las variables categóricas se presentan como recuento y porcentaje. Debido a la disparidad en el tamaño de los grupos, se ha optado por pruebas estadísticas no paramétricas. En las comparaciones entre más de dos grupos independientes, se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis para variables ordinales o numéricas, y la prueba de Chi-cuadrado para variables nominales binarias.

La probabilidad acumulada de recurrencia de TVMS se determinó mediante el método de Kaplan-Meier (KM), y las diferencias entre grupos, basadas en el gen afectado, se evaluaron con la prueba de log-rank (Mantel-Cox). El seguimiento comenzó desde el momento del EEF.

Para identificar predictores independientes de recurrencia, se ha empleado el análisis de regresión de Cox, usando el modelo Likelihood Ratio condicional. Las covariables incluidas fueron el sexo, la fracción de eyección de VI (FEVI), la inducción del SMVT, la estrategia de ablación en el EEF y el genotipo. Se ha verificado la validez del modelo comprobando el supuesto de riesgos proporcionales mediante los residuos de Schoenfeld y el estadístico de Grambsch y Therneau. Debido a que el grupo de genes que codifican proteínas del retículo sarcoplásmico solo incluye a dos pacientes, los datos son insuficientes para establecer conclusiones y, por ello, se han excluido del análisis de KM y de regresión de Cox. Por último, se ha usado el índice kappa para el análisis de concordancia. Se ha considerado significativo un valor $p < 0,05$. Todos los análisis estadísticos se han realizado con el programa SPSS Statistics versión 25.0 (IBM, Armonk, NY, EE.UU.) y RStudio versión 2024.04.2+764.

5.4. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes incluidos en el estudio. Los investigadores responsables de cada centro participante garantizan la fidelidad e integridad de los datos proporcionados por sus respectivas instituciones. El estudio se ha realizado en cumplimiento de los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y cuenta con la aprobación del Portal de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía, bajo el código 1689-N-22 (Anexo I).

6. RESULTADOS

Miguel Servet

(29 de septiembre de 1511, Villanueva de Sigüenza, España - 27 de octubre de 1553, Ginebra, Suiza)

Teólogo, médico y humanista, conocido tanto por su trabajo en medicina como por sus ideas religiosas. Su descubrimiento de la circulación pulmonar fue un hito importante en la comprensión del sistema circulatorio.

"Si la razón es una chispa de la luz divina, el conocimiento es su reflejo"

6.1. PUBLICACIÓN E ÍNDICES DE IMPACTO

Como resultado principal de este trabajo de investigación, se generó un artículo científico titulado “*Electrophysiological Phenotype-Genotype Study of Sustained Monomorphic Ventricular Tachycardia in Inherited, High Arrhythmic Risk, Left Ventricular Cardiomyopathy*”, el cual ha sido publicado en la revista *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*.

Esta revista es una de las publicaciones más prestigiosas en el ámbito de la electrofisiología y cuenta con un destacado índice de impacto en la comunidad científica internacional, por lo que su aceptación refuerza la relevancia y calidad científica del estudio, así como su contribución al conocimiento en el campo de la miocardiopatía arritmogénica.

El artículo aún no ha sido publicado en su versión definitiva, pero se incluye en la presente Tesis Doctoral como Anexo II la primera página, que contiene las afiliaciones y el resumen de la versión preliminar publicada en línea.

6.1.1. DETALLES DE LA PUBLICACIÓN

- **Título del artículo:** *Electrophysiological Phenotype-Genotype Study of Sustained Monomorphic Ventricular Tachycardia in Inherited, High Arrhythmic Risk, Left Ventricular Cardiomyopathy*.
- **Autora principal:** Eva Cabrera Borrego
- **Autores de correspondencia:** Francisco José Bermúdez Jiménez y Juan Jiménez Jáimez
- **Revista:** *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*
- **Año de publicación:** 2024
- **DOI:** 10.1161/CIRCEP.124.013145.

6.1.2. ÍNDICES DE IMPACTO DE LA REVISTA

- **Índice de impacto:** según el Journal Citation Reports, la revista *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology* posee un índice de impacto de 9.1 en el año 2023, posicionándola en el cuartil Q1 de revistas dentro de la categoría “cardiac and cardiovascular system”.
- **Métricas adicionales:** en el año 2023 cuenta con un total de 9251 citas y un índice de citación de 1.95.

6.2. FENOTIPO CARDIACO Y GENÉTICA

Se ha recogido la información de 71 pacientes procedentes de 17 centros distintos (Figura 14). Cincuenta y cuatro (76%) eran hombres, con una mediana de edad de 49.6 Q1-Q3[40-60] años en el momento del EEF.

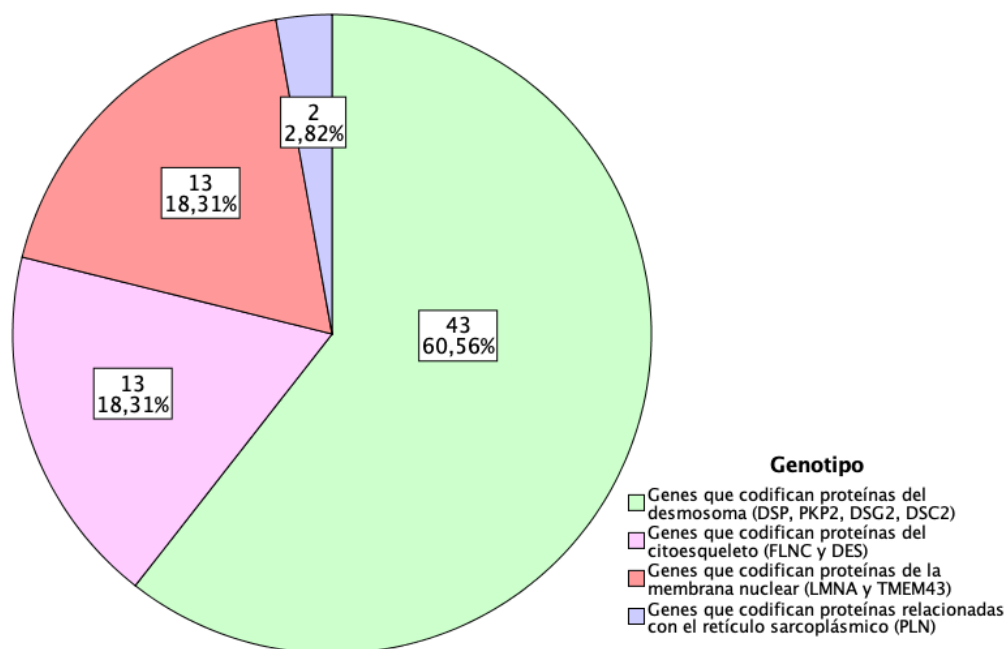


Figura 15. Gráfico de la distribución de pacientes según el genotipo causal de la miocardiopatía arritmogénica.

Del total de la cohorte, 59 pacientes (83%) eran el caso índice en sus familias. Todos eran portadores de variantes clasificadas por el ACMG como patogénicas o probablemente patogénicas, cuya distribución aparece representada en el Figura 15. Además, en 10 pacientes (14%) se detectó una segunda variante en genes relacionados con miocardiopatías. Todas estas segundas variantes se han clasificado como probablemente benignas o de significado incierto, excepto en dos casos. El sujeto #6 era portador de una variante patogénica tipo truncamiento en *DSG2* (c.1123C>T) y una variante probablemente patogénica en *TTN* (c.17086+1G>A), mientras que el sujeto #65 presentaba heterocigosidad compuesta con dos variantes probablemente patogénicas en *DSG2* (p.Gly812Ser y p.Arg46Gln) y una variante de significado incierto en este mismo gen (p.Gly812Ser). Se pueden consultar detalles específicos del genotipo de cada uno de los pacientes incluidos en la tabla del Anexo III.

En la Tabla 2 se detallan las características basales de la cohorte, clasificadas en función del genotipo subyacente. La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular fue, en general, baja: 12 pacientes (16.9%) presentaban hipertensión arterial, 11 (15.5%) dislipemia, 3 (4.2%) obesidad con un índice de masa corporal superior a 30 y sólo 1 paciente (1.4%) tenía diabetes mellitus tipo II. No obstante, se observó que casi la mitad de los individuos incluidos mantenían un estilo de vida sedentario (35, 49.3%). En cuanto a la actividad física, 24 pacientes (33.8%) realizaban deporte de forma recreativa y únicamente 6 (8.5%) practicaban deporte a nivel competitivo.

En el análisis de los antecedentes familiares, 38 de los 71 pacientes (54%) reportaron historia familiar de miocardiopatía y 23 (32%) tenían antecedentes de MSC en un familiar de primer grado con menos de 40 años.

Todos los pacientes de la cohorte tenían implantado un DAI, de los cuales 62 (87.3%) eran de tipo endovascular y 9 (12.7%) subcutáneo. Previamente al EEF, 59 (83.1%) pacientes estaban bajo tratamiento con IECAs, 42 (59.2%) con betabloqueantes, 12 (16.9%) tomaban sotalol, 17 (23.9%) amiodarona y sólo en 5 (7%) se usaba mexiletina (Figura 15).

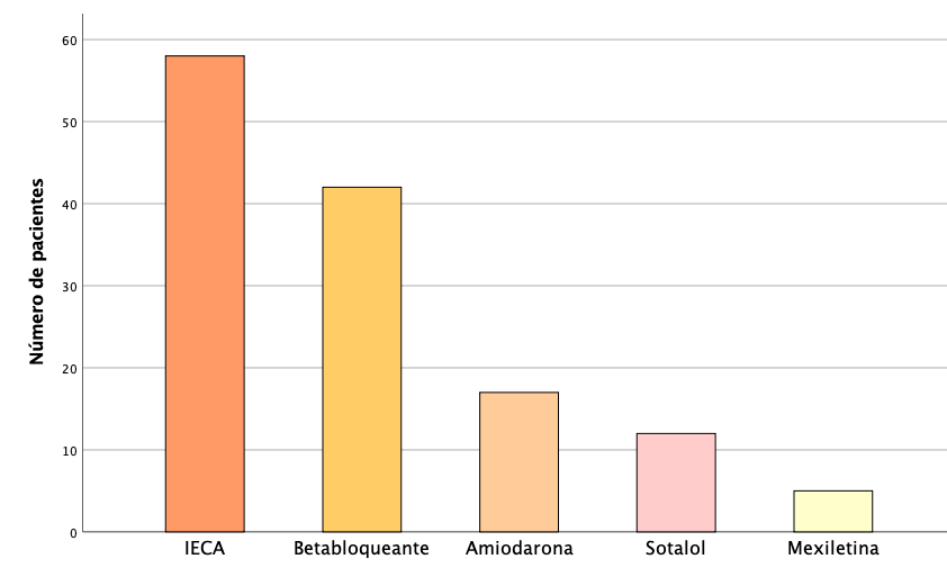


Figura 15. Distribución del uso de fármacos previamente a la realización del estudio electrofisiológico.

En el ECG basal, se identificó que la mayoría de los pacientes presentaban un QRS estrecho, con una mediana de 104 [90-138] ms. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos genotipos respecto a la presencia de bloqueo de rama ($p = 0.145$). De igual forma, no se detectaron diferencias relevantes en la localización de las ondas T negativas ($p = 0,237$). Sin embargo, se observó una tendencia destacable: en pacientes con variantes en *DSP* y en genes que codifican proteínas del citoesqueleto (*FLNC* y *DES*), las ondas T negativas se localizaron con mayor frecuencia en derivaciones precordiales izquierdas (V5, V6), mientras que aquellos con variantes en *PKP2*, se observó que, en más de la mitad de los pacientes (7/12, 58,3%), se hallaban en todas las derivaciones precordiales. Tampoco se hallaron diferencias significativas entre los distintos genotipos en la presencia de bajo voltaje del QRS en derivaciones de miembros ($p = 0,568$) o precordiales ($p = 0,414$).

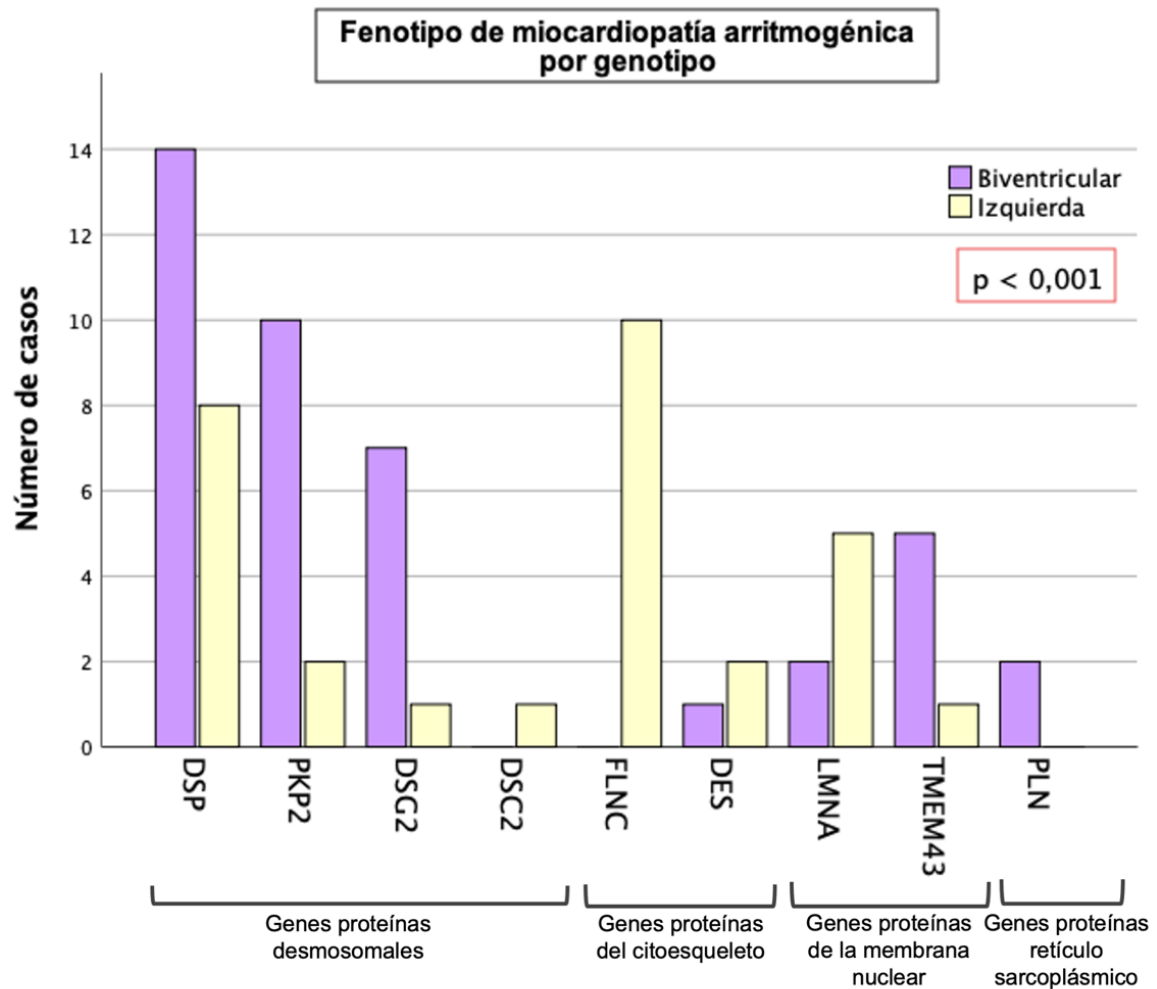


Figura 16. Distribución del fenotipo cardíológico detectado en ecocardiograma y/o resonancia magnética cardíaca en función del genotipo.

En relación con el fenotipo cardíológico (Figura 16), se observó que los pacientes portadores de variantes en genes desmosomales, así como en *TMEM43* y *PLN*, presentaban predominantemente afectación biventricular, mientras que aquellos con variantes en *LMNA* y genes codificantes de proteínas del citoesqueleto, como *FLNC* y *DES*, mostraron una afectación mayoritariamente limitada al VI ($p < 0.001$). Estos hallazgos se correlacionaron con diferencias significativas tanto en la FEVI como en la fracción de eyección de VD (FEVD), tal y como se ilustra en la Figura 17. En términos generales, se evidenció una mayor afectación funcional del VD en los casos asociados a variantes en genes desmosomales, mientras que aquellos casos con variantes en genes no desmosomales, con la excepción de *TMEM43*, se correlacionaron con una menor FEVI.

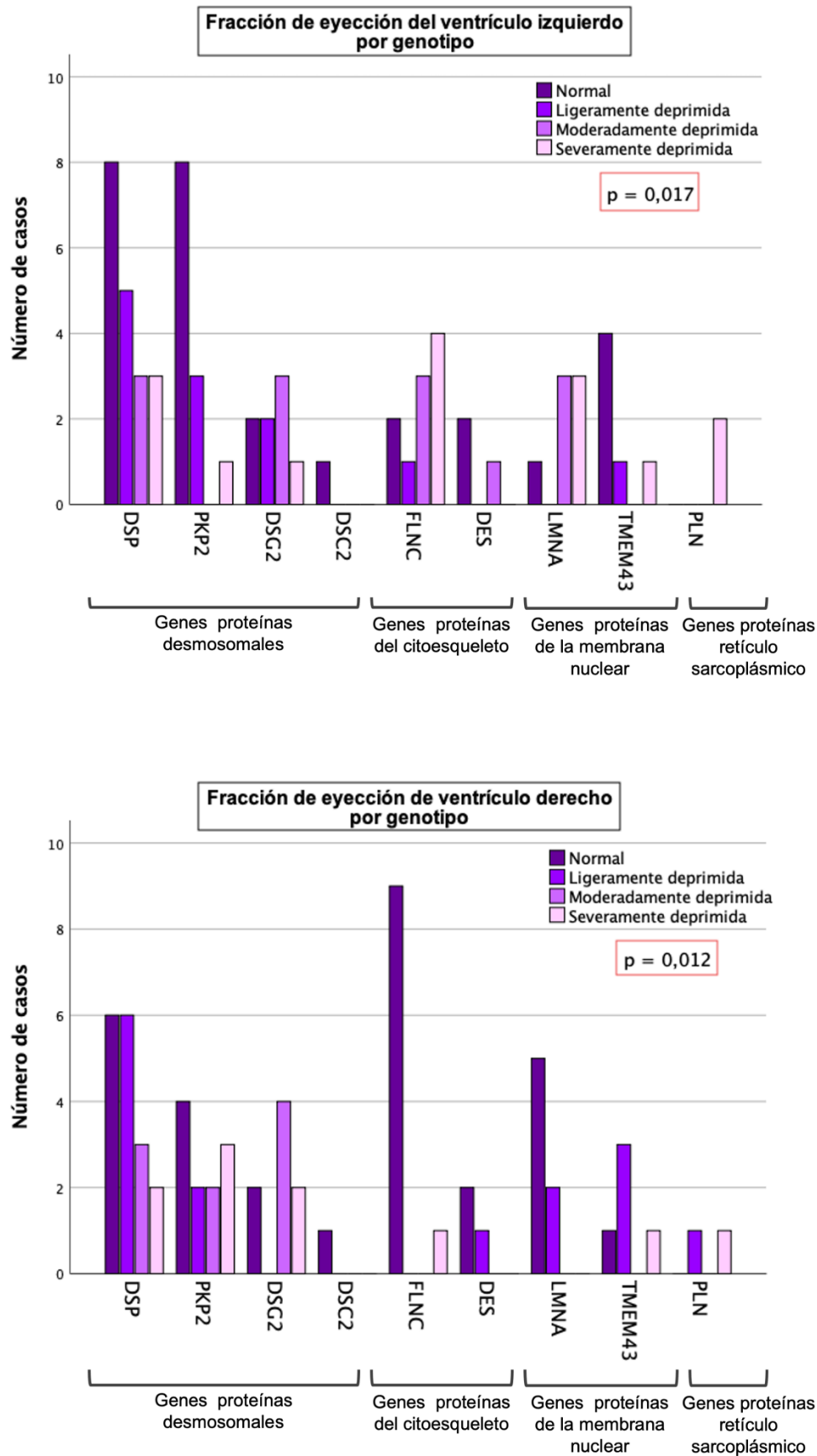


Figura 17. Variación de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (figura superior) y ventrículo derecho (figura inferior) en función del genotipo.

De los 58 pacientes evaluados mediante RMC, 49 (69%) mostraron RTG. Se identificaron diferencias significativas en la distribución del RTG según el genotipo ($p = 0.042$). En pacientes con variantes en genes que codifican proteínas del citoesqueleto (*FLNC* y *DES*), así como en *DSP* y *TMEM43*, el RTG se localizó predominantemente en segmentos inferolaterales del VI. Por el contrario, en aquellos con variantes en *DSG2*, el RTG afectó principalmente al VD, mientras que en los pacientes con variantes en *PKP2*, el RTG se observó en ambos ventrículos. Además, de forma característica, todos los pacientes con variantes en *LMNA* de los que se disponía RMC presentaron RTG en el septo interventricular.

Respecto a la distribución del RTG en el espesor de la pared miocárdica, se observó predominantemente en el subepicardio (39 de 49, 79.6%) en todos los genotipos, excepto en *LMNA*, en el que la localización principal fue en el mesocardio. En cuanto al patrón, se ha observado un patrón lineal en el 33% de los casos (19/49), un patrón en anillo o circunferencial en el 31% (18/49) y un patrón parcheado en el 15.9% (7/49). El patrón con forma de anillo subepicárdico fue notablemente más frecuente en las variantes en *DSP* (12/20, 60%) en comparación con el resto de los genotipos ($p = 0.017$).

Tabla 2. Perfil cardiológico basal de la cohorte global y por genotipo.

Variables	Cohorte global n 71	Genotipos									Valor P
		Desmosoma				Membrana nuclear		Citoesqueleto		Reticulo sarcoplásmico	
		<i>DSP</i> 22 (30,98)	<i>PKP2</i> 12 (16,90)	<i>DSG2</i> 8 (11,27)	<i>DSC2</i> 1 (1,41)	<i>LMNA</i> 7 (9,86)	<i>TMEM43</i> 6 (8,45)	<i>FLNC</i> 10 (14,08)	<i>DES</i> 3 (4,26)	<i>PLN</i> 2 (2,82)	
Edad (años)	49,7 (40-59,8)	44,2 (38-53,5)	44,2 (28,7-59,3)	60,9 (53-73,2)	56	53 (52,2-63,9)	49,3 (28,4-67,2)	50,8 (42,6-66,2)	59,9 (49,7 -)	46 (40,9 -)	0,385
Sexo:											
- Hombre	54 (76,1)	18 (81,8)	9 (75)	7 (87,5)	1 (100)	3 (42,9)	5 (83,3)	8 (80)	2 (66,7)	1 (50)	0,403
- Mujer	17 (23,9)	4 (18,2)	3 (25)	1 (12,5)	0	4 (57,1)	1 (16,7)	2 (20)	1 (33,3)	1 (50)	
Fenotipo cardiológico:											
- Afectación VI	29 (40,8)	8 (36,4)	2 (16,7)	1 (12,5)	1 (100)	5 (71,4)	1 (16,7)	9 (90)	2 (66,7)	0	<0,001
- Afectación biventricular	42 (59,6)	14 (63,6)	10 (83,3)	7 (87,5)	0	2 (28,6)	5 (83,3)	1 (10)	1 (33,3)	2 (100)	
ECG Basal:											
- BRI	9 (12,7)	2 (9,1)	0	1 (12,5)	0	0	2 (33,3)	2 (20)	1 (33,3)	1 (50)	0,145
- BRD	11 (15,5)	1 (4,5)	1 (8,3)	4 (50)	0	3 (42,9)	0	0	2 (66,7)	0	0,145
FEVI	45 (35 - 55)	45,5 (34,1-52,5)	54 (45,5-57,5)	40,5 (35-51,8)	75 -	33 (29,8-46,5)	53,5 (42-58)	37,3 (26,3-49,5)	34 (30 -)	54,5 (52 -)	0,029
FEVD:											
- Normal	30 (42,3)	6 (27,3)	4 (33,3)	2 (25)	1 (100)	5 (71,4)	1 (16,7)	9 (90)	2 (66,7)	0	0,012
- Ligera	16 (22,5)	6 (27,3)	2 (16,7)	0	0	2 (28,6)	4 (66,7)	0	1 (33,3)	1 (50)	
- Moderada	9 (12,7)	3 (13,6)	2 (16,7)	4 (50)	0	0	0	0	0	0	
- Severa	9 (12,7)	2 (9,1)	3 (25)	2 (25)	0	0	0	1 (10)	0	1 (50)	
RTG en pared miocárdica*:											
- Subepicardio	39 (67,2)	16 (80)	10 (83,3)	5 (71,4)	N/A	2 (50)	1 (25)	5 (100)	0	N/A	0,378
- Mesocardio	9 (15,6)	2 (10)	2 (16,7)	0		1 (25)	2 (50)	0	2 (66,7)		
- Subendocardio	1 (1,7)	0	0	0		1 (25)	0	0	0		
RTG por segmentos*:											
- Anillo	18 (31)	12 (60)	1 (8,3)	0	0	1 (14,3)	1 (25)	2 (40)	1 (33,3)	0	0,042
- VI inferolateral	39 (67)	17 (85)	8 (66,7)	2 (40)	0	1 (14,3)	3 (75)	3 (60)	2 (66,7)	1 (50)	
- Septo	7 (12,1)	3 (15)	0	0	0	4 (100)	0	0	0	0	
- VI anterior	2 (3,4)	1 (5)	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	
- Tracto de salida VD	8 (13,7)	1 (5)	5 (41,6)	0	0	0	1 (25)	0	0	1 (50)	
- Pared libre VD	10 (17,3)	0	5 (41,6)	4 (57,1)	0	0	1 (25)	0	0	0	

Las variables continuas se presentan como mediana y rango intercuartílico (Q1-Q3), mientras que las cualitativas se expresan en forma de número y porcentaje. *En el RTG el porcentaje se expresa con respecto al total de pacientes con resonancia y no respecto a la cohorte global. VI: ventrículo izquierdo; ECG: electrocardiograma; BRIHH: bloqueo de rama izquierda; BRD: bloqueo de rama derecha; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FEVD: fracción de eyección de ventrículo derecho; RTG: realce tardío de gadolinio; VD: ventrículo derecho.

6.3. CARACTERÍSTICAS ELECTROFISIOLÓGICAS Y ELECTROCARDIOGRÁFICAS DE LAS TAQUICARDIAS VENTRICULARES MONOMÓRFICAS SEGÚN EL GENOTIPO

La Tabla 3 resume detalladamente los hallazgos electrocardiográficos de las TVMS y los resultados del EEF, clasificados según el genotipo de los pacientes.

Se obtuvo información detallada sobre la morfología de la TVMS en el ECG en 60 pacientes (85% de la cohorte). De estos, 32 (53.3%) presentaron un complejo QRS predominantemente positivo en la derivación V1, indicando una morfología tipo BRD, mientras que 28 (46.7%) mostraron un QRS negativo en V1, correspondiente a una morfología tipo BRI. La morfología BRD fue más frecuente en pacientes con variantes en *DSP* y en los genes relacionados con el citoesqueleto (*FLNC* y *DES*). Por otro lado, la morfología BRI fue más común en pacientes con variantes en el resto de genes desmosomales (*PKP2*, *DSG2*) y en *TMEM43*. En el caso de los portadores de variantes en el gen *LMNA*, la distribución fue casi equitativa: la morfología tipo BRI se identificó en 3 de los 7 pacientes, mientras que los otros 4 exhibieron una morfología de BRD.

Entre los pacientes con morfología de BRI, en 17 de 28 (60.7%) se evidenció que la TVMS se originaba en el VD, mientras que en el restante 39.3% el origen se situó en el VI. Por otro lado, entre los pacientes con morfología de BRD, solo en 2 de 32 (6.3%) la TVMS se identificó en el VD, mientras que, en la mayoría, 30 de 32 (93.8%), el sustrato se localizó en el VI. En nuestra cohorte, la morfología del ECG en V1 demostró una buena correlación con el ventrículo donde se localiza el sustrato en el EEF ($p < 0.001$; índice kappa = 0.616. *Se han excluido los casos con origen en el septo interventricular).

Además, se disponía de datos sobre la longitud del ciclo de taquicardia en 38 casos (54%), observándose TVMS más rápidas en los pacientes con variantes en *PKP2* y *DSG2*, aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,809$). De los 59 pacientes con información disponible, 49 (83%) requirieron cardioversión externa o desfibrilación para conseguir el cese de la TVMS, siendo muy limitado el uso de procainamida (5/59; 8.5%) o amiodarona (2/59; 2.8%).

Respecto al EEF, la mayoría de los procedimientos se realizaron bajo anestesia general (58 pacientes, 81.7%), mientras que en 13 casos (18.3%) se utilizó sedación. En lo relativo al sistema de navegación, el sistema CARTO® fue el más utilizado, empleándose en 56 pacientes (78.9%), siendo el sistema NAVX® el utilizado en los casos restantes. Para la elaboración de los mapas de voltaje y/o activación, se utilizó un catéter diagnóstico de alta densidad en 48 pacientes (67.6%), mientras que, en los casos restantes, estos mapas se generaron con el propio catéter de ablación. Además, la ecografía intracardiaca fue empleada en 33 procedimientos (46.5%), y en 18 pacientes (25.3%) se dispuso de estudios de imagen previos para facilitar la fusión con el EEF y la localización de estructuras críticas, siendo el TAC la técnica usada en 14 de esos casos.

En relación al abordaje anatómico (Figura 18), el abordaje endo-epicárdico fue el más frecuente, adoptándose en 45 pacientes (63.4%). Sin embargo, en aquellos con variantes genéticas en *LMNA*, el abordaje principal fue endocárdico en 6 de los 7 casos (85.7%).

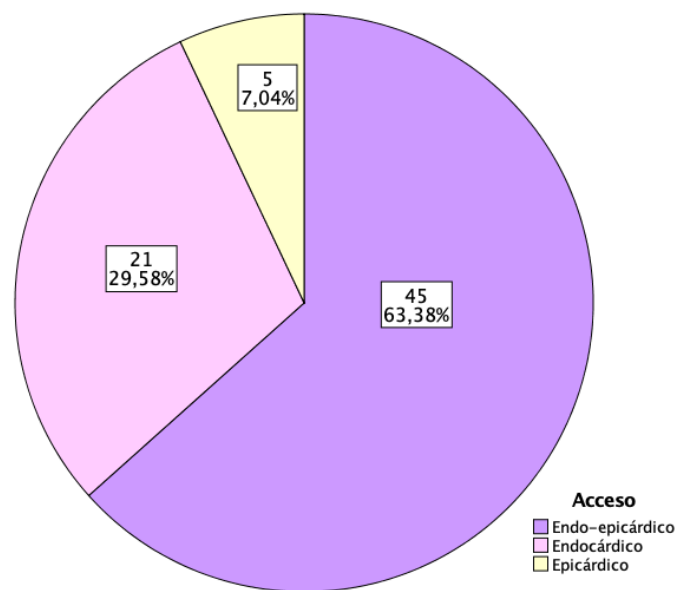


Figura 18. Tipos de abordaje en el estudio electrofisiológico.

Aplicando el protocolo de Josephson, se logró inducir una TVMS en 50 sujetos (70%). De estos, en 37 casos (74%) la arritmia inducida correspondió a la TVMS clínica, identificada por su coincidencia en la morfología del ECG o de los EGMs intracavitarios del DAI. En 19 pacientes (26.8%) se indujo una segunda TVMS, pero sólo en 7 se decidió su abordaje.

Los mapas de voltaje mostraron diferencias significativas en la distribución de las áreas de bajo voltaje según el genotipo (Figura 19). En *DSP*, *FLNC* y *DES*, estas áreas predominaban en el VI, mientras que en *DSG2*, fue más frecuente la localización en VD. En *PKP2* y *TMEM43*, las áreas de bajo voltaje se identificaron con mayor frecuencia en ambos ventrículos. En los casos asociados a *LMNA*, la distribución fue casi equitativa entre la afectación exclusiva de VI o biventricular. Respecto a la pared miocárdica, las áreas de bajo voltaje afectaban tanto a endocardio como epicardio en la mayor parte de los genotipos, excepto para *LMNA* donde la localización principal fue endocardio. Una limitación relevante es que no todos los pacientes fueron sometidos a un abordaje endo-epicárdico, lo que puede influir en la localización de estas áreas.

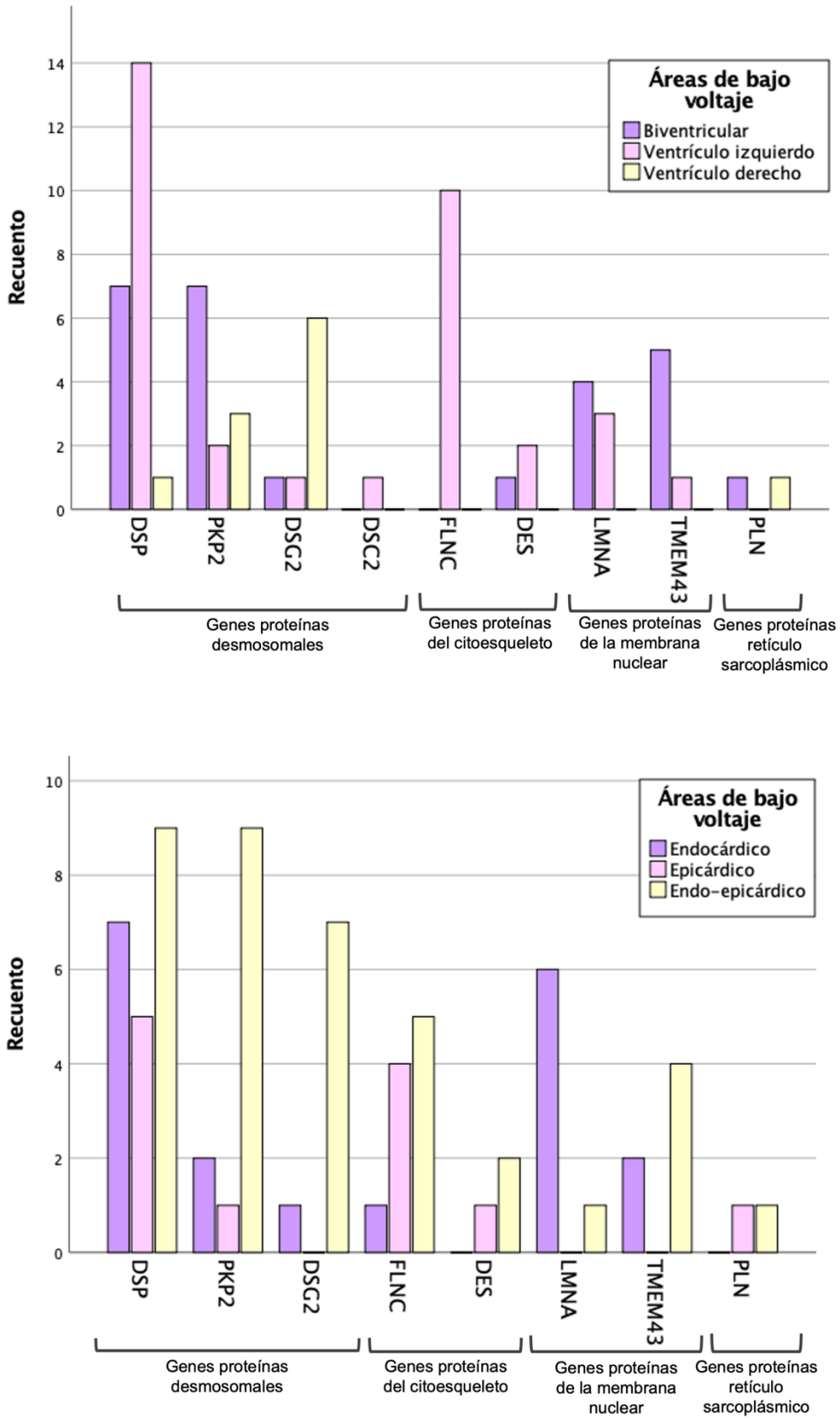


Figura 19. Distribución anatómica de las áreas de bajo voltaje (0.5 a 1.5 mV en mapas bipolares) por genotipo. Arriba se representa la distribución en función del ventrículo afectado y abajo en la pared miocárdica.

Tabla 3. Característica electrocardiográficas y electrofisiológicas de las taquicardias ventriculares

Variables	Cohorte global n 71	Genotipos									Valor P
		Desmosoma				Membrana nuclear		Citoesqueleto		Retículo sarcoplásmico	
		<i>DSP</i> 22 (30,98)	<i>PKP2</i> 12 (16,90)	<i>DSG2</i> 8 (11,27)	<i>DSC2</i> 1 (1,41)	<i>LMNA</i> 7 (9,86)	<i>TMEM43</i> 6 (8,45)	<i>FLNC</i> 10 (14,08)	<i>DES</i> 3 (4,26)	<i>PLN</i> 2 (2,82)	
ECG (VI):*											
- BRD	32 (53,3)	13 (61,9)	3 (30)	1 (16,7)	1 (100)	4 (57,1)	1 (25)	6 (85,7)	2 (100)	1 (50)	0,145
- BRI	28 (46,7)	8 (38,1)	7 (70)	5 (83,3)	0	3 (42,9)	3 (75)	1 (14,3)	0	1 (50)	
Inducción TV clínica	39 (54,9)	12 (54,5)	7 (58,3)	3 (37,5)	1 (100)	4 (57,1)	3 (50)	7 (70)	2 (66,7)	0	0,604
LCT (ms)	324,7 ±70	324,1 ± 77	294 ± 59	324 ± 51	-	373 ± 103	323±108	325,9 ±106	350±78	-	0,809
Áreas bajo voltaje[†]:											
- VD	11 (15,5)	1 (4,5)	3 (25)	6 (75)	1 (100)	0	0	0	0	1 (50)	0,044
- VI	34 (47,9)	14 (63,6)	2 (16,7)	1 (12,5)	0	3 (42,9)	1 (16,7)	10 (100)	2 (66,7)	0	
- BiV	26 (36,6)	7 (31,8)	7 (58,3)	1 (12,5)	0	4 (57,1)	5 (83,3)	0	1 (33,3)	1 (50)	
Áreas bajo voltaje: †											
- Endocardio	20 (28,2)	7 (31,8)	2 (16,7)	1 (12,5)	1 (100)	6 (85,7)	2 (33,3)	1 (10)	0	0	0,341
- Epicardio	12 (16,9)	5 (22,7)	1 (8,3)	0	0	0	0	4 (40)	1 (33,3)	1 (50)	
- Ambos	38 (53,5)	9 (40,9)	9 (75)	7 (87,5)	0	1 (14,3)	4 (66,7)	5 (50)	2 (66,7)	1 (50)	
Origen de TVMS:‡											
- VI inferolateral	38 (53,5)	17 (77,3)	3 (25)	1 (12,5)	1 (100)	1 (14,5)	1 (16,7)	10 (100)	3 (100)	1 (50)	0,005
- Septo	7 (9,9)	1 (4,5)	0	0	0	6 (85,7)	0	0	0	0	
- VI anterior	1 (1,4)	1 (4,5)	0	0	0	0	0	0	0	0	
- Tracto salida VD	12 (16,9)	1 (4,5)	1 (8,3)	5 (62,5)	0	0	4 (66,7)	0	0	1 (50)	
- Pared libre de VD	13 (12)	2 (9,1)	8 (66,7)	2 (25)	0	0	1 (16,7)	0	0	0	
Éxito agudo:											
- Completo	45 (63,4)	16 (72,7)	6 (50)	7 (87,5)	0	2 (28,6)	3 (50)	7 (70)	3 (100)	1 (50)	0,207
- Parcial	12 (16,9)	3 (13,6)	5 (41,7)	0	0	3 (42,9)	1 (16,7)	0	0	0	
- Fracaso	2 (2,8)	1 (4,5)	0	0	0	0	1 (16,7)	0	0	0	
- Eliminación LAVA§	12 (16,9)	2 (9,1)	1 (8,3)	1 (12,5)	1 (100)	2 (28,6)	1 (16,7)	3 (30)	0	1 (50)	

Las variables continuas se presentan como media±/ desviación estándar, mientras que las categóricas son presentadas por su número y porcentaje. ECG: electrocardiograma; BRD: bloqueo de rama derecha; BRI: bloqueo de rama izquierda; TV: taquicardia ventricular; LCT: longitud de ciclo de taquicardia; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; BiV: biventricular; TVMS: taquicardia ventricular monomórfica sostenida. LAVA: local abnormal ventricular activity.

* Los porcentajes son expresados respecto al total de pacientes de los que se disponía del ECG de la TVMS, no con respecto a la cohorte global.

†Las áreas de bajo voltaje son definidas como aquellas con voltaje < 1.5 mV en el mapa bipolar.

‡El origen de la TVMS es definido en los métodos con la caracterización del sustrato, el mapa de activación y la topoestimulación.

§Cuando la TVMS clínica no era inducible, el éxito del procedimiento se definió en los métodos como la homogenización del sustrato y la eliminación de los LAVA.

El hallazgo más sobresaliente de esta Tesis Doctoral radica en las diferencias significativas observadas en la localización topográfica del sustrato e istmo protegido del circuito de reentrada de las TVMS según el genotipo ($p = 0.005$). Tal y como se ilustra en la Figura 20, se lograron identificar tres patrones principales de distribución anatómica:

- *Segmentos inferolaterales del ventrículo izquierdo:*

Esta fue la localización predominante en los pacientes con variantes en *DSP* y en los genes codificantes de proteínas del citoesqueleto (*FLNC* y *DES*). Este hallazgo se correlaciona con la morfología de la TVMS en el ECG en estos genotipos, tipo BRD, así como con la localización principal del RTG identificada en resonancia.

- *Ventrículo derecho:*

En los pacientes con variantes en *PKP2*, el sustrato se localizó mayoritariamente en la pared libre del VD, mientras que en aquellos con variantes en *TMEM43* y *DSG2*, la localización predominante fue el tracto de salida del VD. En ambos casos, esta distribución anatómica del sustrato coincidió con la morfología más frecuente de la TVMS, tipo BRI, y con la localización del RTG.

- *Septo interventricular:*

Finalmente, en los pacientes con variantes en *LMNA*, el sustrato se identificó en el septo interventricular en todos los pacientes, excepto en un caso. En esta población, la morfología de la TVMS mostró una distribución equitativa entre BRD y BRI, y el RTG de la resonancia se limitó al septo interventricular, reforzando la consistencia de este patrón.

De forma global, se observó una buena concordancia entre la localización del RTG y la ubicación posterior del sustrato identificado en el EEF ($p < 0.001$; índice kappa = 0.625).

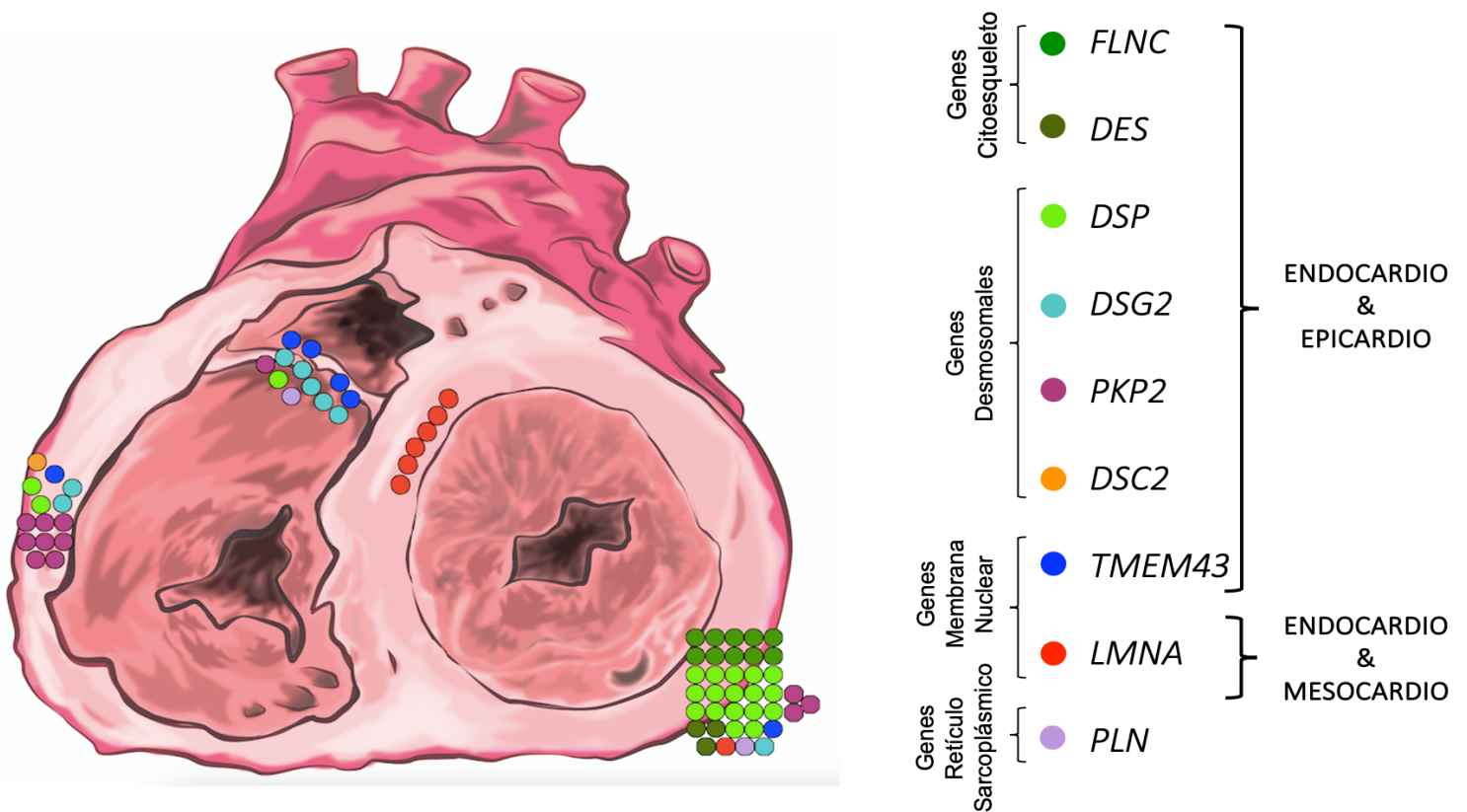


Figura 20. Distribución topográfica del sustrato y del istmo protegido de la TVMS según el genotipo. Cada paciente está representado por un círculo al que se le ha asignado un código de color en función del gen afectado.

La estrategia de ablación aplicada durante el EEF varió entre los pacientes: aproximadamente la mitad se sometió a una homogenización del sustrato, mientras que en la otra mitad se optó por una combinación de ablación del istmo guiada por cartografía de encarrilamiento, activación y topoestimulación, además de realizar la homogenización del sustrato (Figura 21). En prácticamente todos los procedimientos, salvo uno, se empleó un catéter de ablación de tipo irrigado y se aplicó una potencia media de 40 W Q1-Q3 (35-45).

En cuanto a los resultados agudos del procedimiento, se logró el éxito completo en más de la mitad de los pacientes (45, 63.3%), evidenciándose la ausencia de inducibilidad de ninguna arritmia ventricular. En 12 pacientes quedó inducible una TVMS que no se correspondía con la arritmia clínica y en otros 12 no se aplicó el protocolo de inducción, posiblemente porque no se había conseguido la inducción de la TVMS clínica al inicio del procedimiento. En sólo en 2 casos se consideró el fracaso del procedimiento al queda inducible la TVMS clínica (Figura 21).

Las complicaciones fueron limitadas, con un total de 6 eventos (8.5%), ninguno de ellos letal. Estas incluyeron: 2 complicaciones vasculares, 2 casos de taponamiento cardíaco, 1 derrame pericárdico sin criterios de taponamiento y 1 perforación.

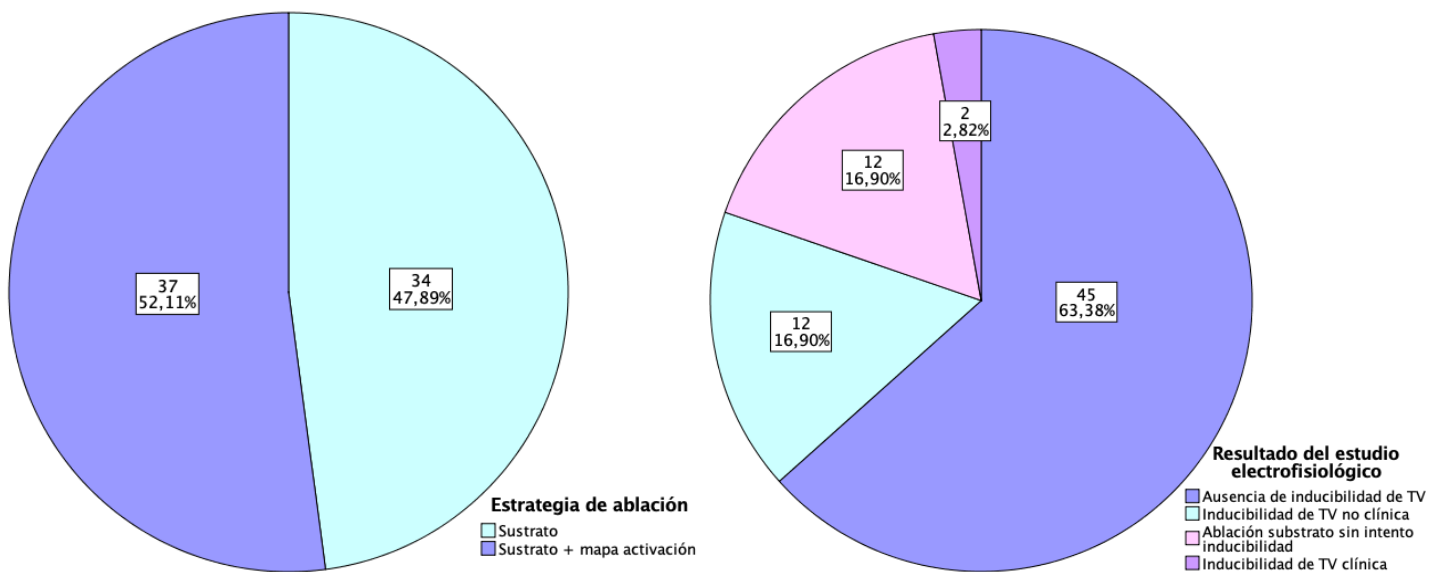


Figura 21. Gráfico circular sobre la estrategia de ablación elegida (izquierda) y sobre el resultado del estudio electrofisiológico (derecha).

Para profundizar en los hallazgos, se realizó un análisis adicional centrado en comparar los genes *LMNA* y *FLNC* frente a los genes desmosomales, ya que representan las categorías principales dentro de la cohorte estudiada (Tabla 4). Este análisis reveló que las diferencias en la localización del sustrato se mantenían, destacando la distribución topográfica característica de los casos relacionados con *LMNA* en comparación con los otros dos grupos. Cabe señalar que los genes codificantes de proteínas del retículo sarcoplásmico no se incluyeron en esta comparación debido al limitado número de pacientes. En la Figura 22 se presentan ejemplos representativos de cada uno de estos tres fenotipos descritos.

Tabla 4. Diferencias fenotípicas y electrofisiológicas entre *LMNA*, *FLNC* y genes desmosomales.

Variables	Genotipos			Valor P
	<i>LMNA</i> 7 (9,86)	<i>FLNC</i> 10 (14,08)	Genes desmosomales 43 (60,6)	
Edad (años)	53 (52,2-63,9)	50,8 (42,6 - 66,2)	47,4 (34,7 - 58,1)	0,254
Sexo:				
- Hombre	3 (42,9)	8 (80)	35 (81,4)	0,079
- Mujer	4 (57,1)	2 (20)	8 (18,6)	
Fenotipo cardiológico:				
- Ventrículo izquierdo	5 (71,4)	9 (90)	12 (27,9)	<0,001
- Biventricular	2 (28,6)	1 (10)	31 (72,1)	
RTG por segmentos:				
- Patrón en anillo	1 (14,3)	2 (20)	13 (31)	0,165
- VI inferolateral	1 (14,3)	3 (30)	27 (64,3)	
- VI septo	4 (57,1)	0	3 (7,1)	
- VI anterior	0	0	2 (4,8)	
- TSVD	0	0	6 (14,3)	
- Pared libre VD	0	0	9 (21,4)	
ECG (V1):				
- BRD	4 (57,1)	6 (85,7)	18 (42,9)	0,171
- BRI	3 (42,9)	1 (14,3)	19 (45,2)	
Inducción TVMS clínica	4 (57,1)	7 (70)	23 (54,8)	0,497
LCT (ms)	373 ± 103	325,9 ± 106	305,8 ± 68,9	0,332
Áreas de bajo voltaje:*				
- Ventrículo derecho	0	0	11 (26,2)	0,172
- Ventrículo izquierdo	3 (42,9)	10 (100)	6 (14,3)	
- Ambos	4 (57,1)	0	15 (35,7)	
Áreas de bajo voltaje en la pared miocárdica:*				
- Endocardio	6 (85,7)	1 (10)	11 (26,2)	0,041
- Epicardio	0	4 (40)	17 (40,5)	
- Ambos	1 (14,3)	5 (50)	25 (59,5)	
Sustrato TVMS:†				
- VI inferolateral	1 (14,5)	10 (100)	22 (52,4)	0,009
- VI septo	6 (85,7)	0	1 (2,4)	
- VI anterior	0	0	1 (2,4)	
- TSVD	0	0	7 (16,7)	
- Pared libre VD	0	0	12 (28,6)	
Éxito agudo:				
- Completo	2 (28,6)	7 (70)	29 (69)	0,200
- Parcial	3 (42,9)	0	8 (19)	
- Fracaso	0	0	1 (2,4)	
- Eliminación LAVA‡	2 (28,6)	3 (30)	5 (11,9)	

Las categóricas son presentadas por su número y porcentaje. RTG: realce tardío de gadolinio; VI: ventrículo izquierdo; TSVD: tracto de salida de ventrículo derecho; VD: ventrículo derecho; ECG: electrocardiograma; BRD: bloqueo de rama derecha; BRI: bloqueo de rama izquierda; TVMS: taquicardia ventricular monomórfica sostenida; LCT: longitud de ciclo de la taquicardia; LAVA: local abnormal ventricular activity.

*Las áreas de bajo voltaje se definen como un voltaje < 1.5 mV en el mapa bipolar.

†El origen de la TVMS se define en los métodos con la caracterización del sustrato, el mapa de activación y la topoestimulación.

‡Cuando la TVMS clínica no era inducible, el éxito se definió como la eliminación de LAVA.

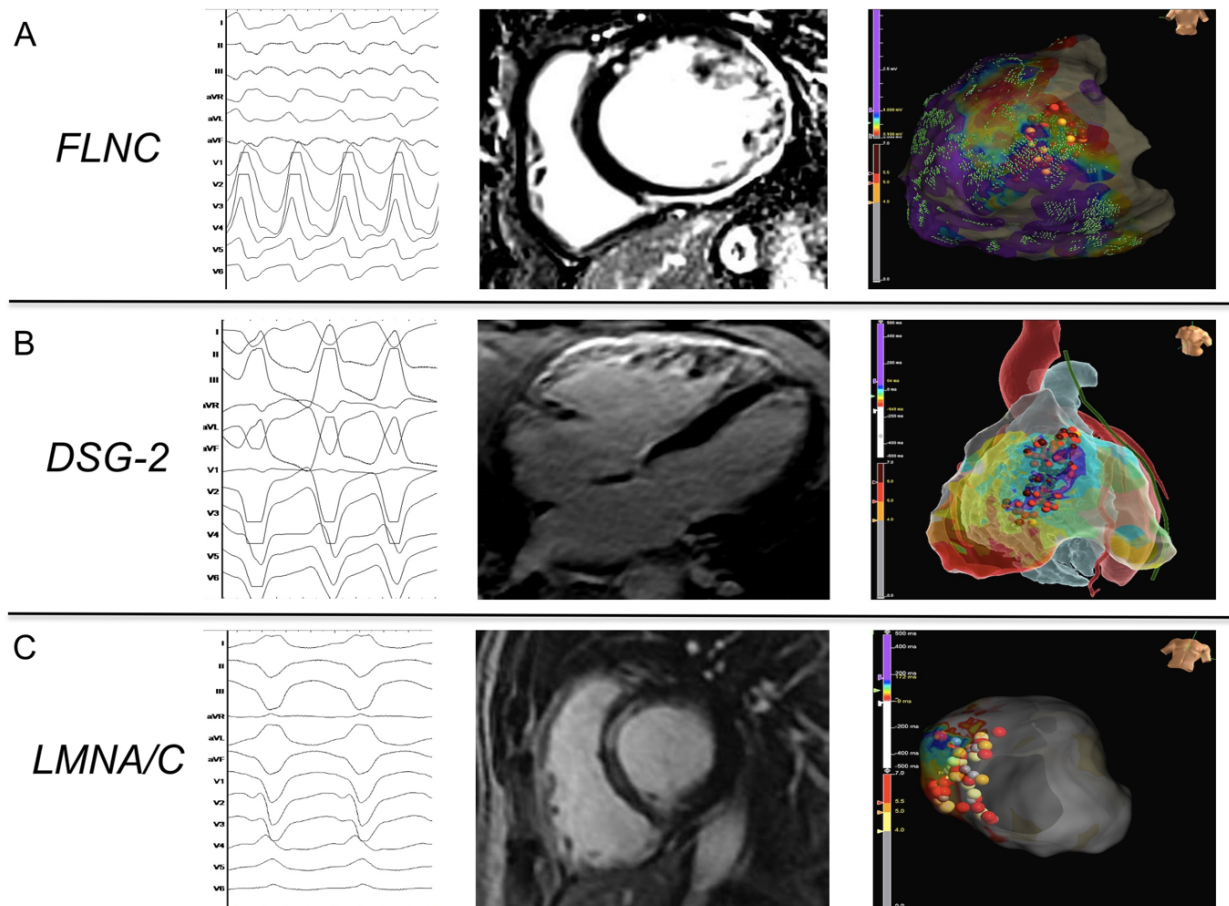


Figura 22. Ejemplos del fenotipo manifestado en pacientes con variantes *FLNC*, *DSG2* y *LMNA*.

A. Paciente con variante en el gen *FLNC*. En el panel izquierdo, se muestra la TVMS clínica con una morfología característica de BRD. La RMC revela un RTG con afectación epicárdica y transmural en los segmentos inferolaterales del ventrículo izquierdo. En el panel derecho, el EEF identificó un área de bajo voltaje junto con la presencia de LAVAs en el endocardio y epicardio de los mismos segmentos, coincidiendo con la localización anatómica del sustrato de la TV inducida durante el procedimiento. Este patrón fenotípico se asemeja al observado en pacientes con variantes en los genes *DSP* y *DES*.

B. Paciente con variante en *DSG2*. En el panel izquierdo se observa TVMS con morfología de BRI. La RMC revela que el RTG que se extiende principalmente por el epicardio del ventrículo derecho. El EEF mostró una zona de bajo voltaje y LAVAs en el endocardio y epicardio del tracto de salida del ventrículo derecho, que coincide con el origen de la TV inducida durante el procedimiento. Este fenotipo es similar al encontrado en pacientes con variantes en *PKP2* y *TMEM43*.

C. Paciente con variante *LMNA* presenta TVMS con morfología de BRI y QRS positivo en derivaciones I y aVL. El EEF mostró una zona de bajo voltaje y LAVA en el endocardio septal del ventrículo izquierdo. Esta zona coincidía con el lugar de origen de la TV en el mapa de activación y con la localización del RTG en la RMC.

6.4. RESULTADOS DURANTE EL SEGUIMIENTO CLÍNICO

Durante un seguimiento con una mediana de 26 meses [10.6 – 65] se documentó la recurrencia de la TVMS clínica en 19 pacientes (27%), mientras que hasta 33 pacientes (47%) experimentaron recurrencia de algún tipo de TVMS, ya fuera en su forma clínica o no clínica.

El análisis de la recurrencia de la TVMS clínica mostró diferencias significativas entre los genotipos estudiados. Los genes asociados con la membrana nuclear presentaron una mayor tasa de recurrencia en comparación con los genes desmosomales y del citoesqueleto ($p = 0.016$ en el análisis de Kaplan-Meier, Figura 23). En el modelo de regresión de Cox (Tabla 5), los genes de la membrana nuclear se asociaron con un riesgo para la recurrencia frente a los genes desmosomales (HR 4.56, IC 95% [1.502 - 13.848]; $p = 0,007$). Por otro lado, los genes del citoesqueleto no mostraron un aumento significativo en el riesgo ($p = 0,447$). Variables como la FEVI, el sexo, la inducibilidad de la TVMS durante el EEF o la estrategia de ablación no demostraron tener una influencia significativa en la recurrencia.

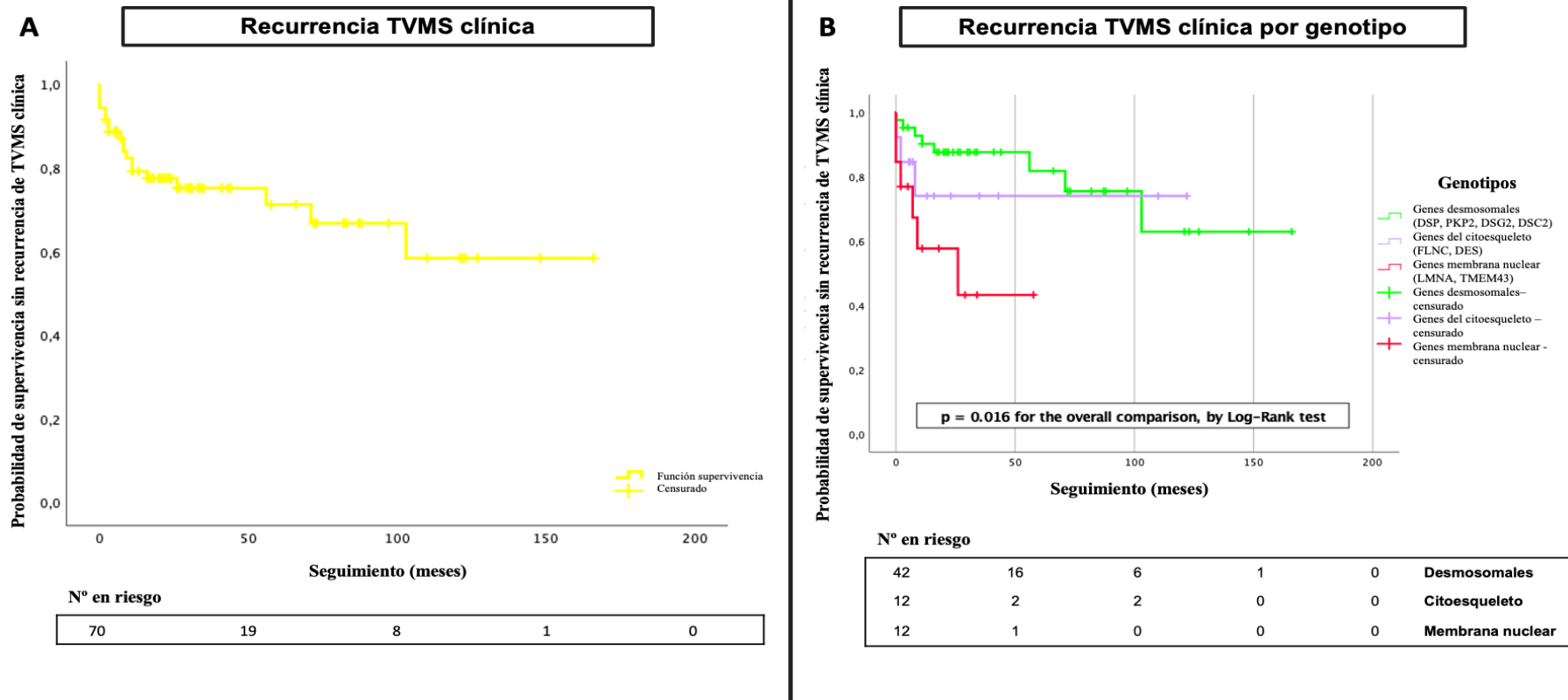


Figura 23. Análisis de Kaplan-meier sobre la supervivencia sin recurrencia de la TVMS clínica tras el estudio electrofisiológico. **A.** Curva de Kaplan-Meier que ilustra la supervivencia tras el estudio electrofisiológico sin recurrencia de la TVMS clínica de la cohorte global. **B.** Curva de análisis de Kaplan-Meier que ilustra la supervivencia tras el estudio electrofisiológico sin recurrencia de la TVMS clínica por genotipo.

TVMS: taquicardia ventricular monomórfica sostenida. *DSP*: desmoplaquina; *PKP2*: placoglobina-2; *DSG2*: desmogleína-2; *DSC2*: desmocolina-2; *FLNC*: filamina C; *DES*: desmina; *LMNA*: Lamina A/C; *TMEM43*: luma.

Tabla 5. Evaluación de los factores de riesgo para la recurrencia de la TVMS clínica tras el estudio electrofisiológico (modelo de regresión de Cox).

Recurrencia de la taquicardia ventricular clínica					
Test Omnibus de los coeficientes del modelo: p 0.04					
Covariables		Valor P	Hazard Ratio	Intervalo de confianza 95%	
Bloque 0	Desmosomales	0,015	-	-	
	Citoesqueleto vs Desmosomales	0,873	-	-	
	Membrana nuclear vs Desmosomales	0,005	-	-	
	Sexo	0,244	-	-	
	FEVI	0,253	-	-	
	Inducibilidad TVMS	0,166	-	-	
	Estrategia EEF	0,691	-	-	
Se aplicó el método de la razón de verosimilitud por pasos, lo que dio lugar a la eliminación de las variables sexo, FEVI, inducibilidad de TVMS y estrategia del EEF por no alcanzar la significancia estadística en el análisis					
Bloque 1	Paso	Citoesqueleto vs Desmosomales	0,447	1,68	0,441 – 6,392
		Membrana nuclear vs Desmosomales	0,007	4,56	1,502 – 13,848

FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; VTMS: taquicardia ventricular monomórfica sostenida; EEF: estudio electrofisiológico.

*Para la comparación entre los grupos genéticos se tomó como referencia el grupo de genes desmosomales, por lo que el Hazard ratio es con respecto a este grupo.

Tanto para el análisis de Kaplan-Meier como para la regresión de Cox, se decidió excluir el grupo de genes que codifican proteínas relacionadas con el retículo sarcoplásmico, debido a que su bajo número de casos impide extraer conclusiones fiables. Además, se comprobó el principio de proporcionalidad de los riesgos para la regresión de Cox mediante los gráficos de los residuos de Schonfield y el test de Grambshc y Therneau (Figura 24).

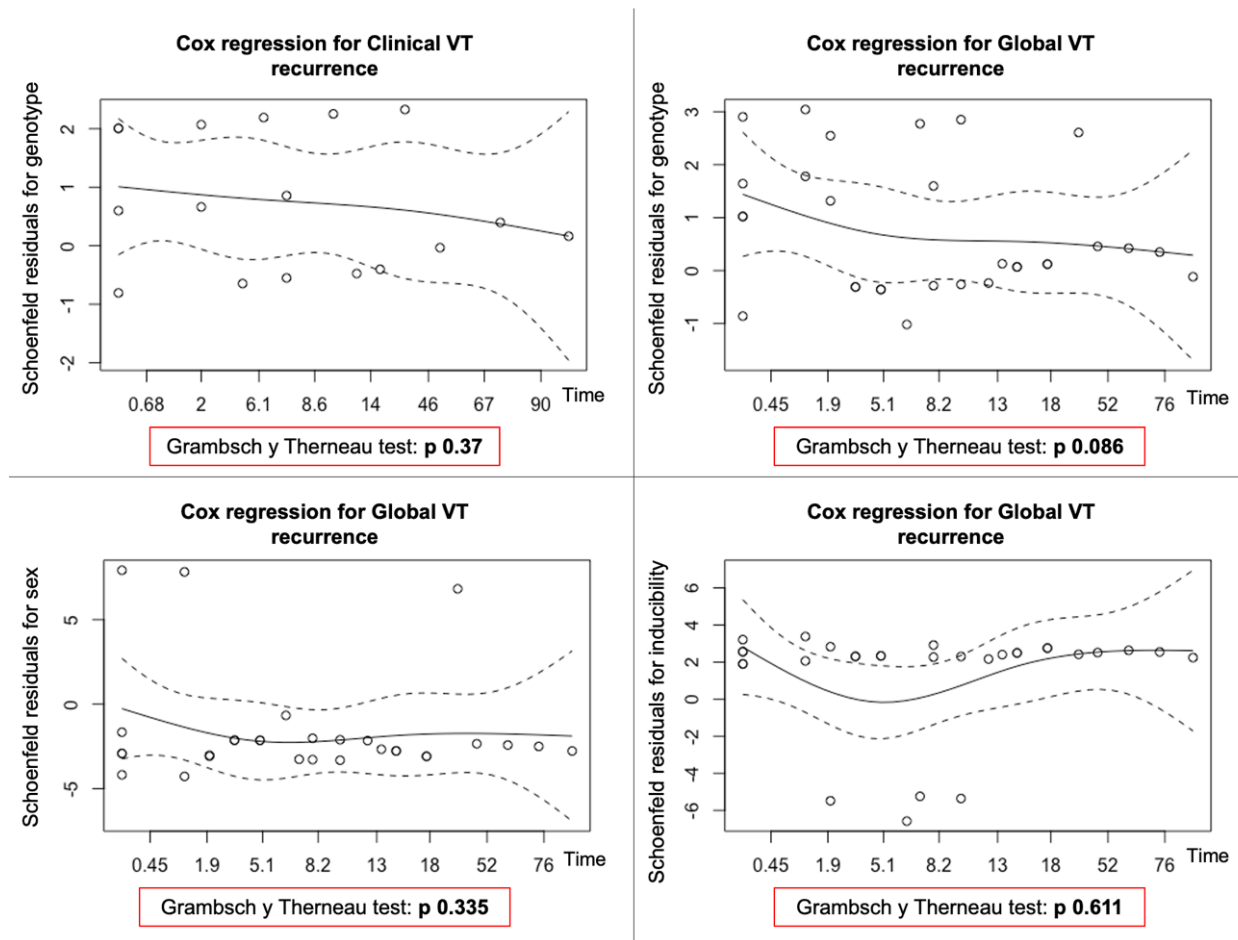


Figura 24. Gráficos de los residuos de Schonfield y resultados del test de Grambsch y Therneau para comprobar la proporcionalidad de los riesgos en el test de regresión de Cox.

Estas diferencias se mantuvieron también al considerar la recurrencia global de la TV, en su forma clínica y no clínica (log-rank $p = 0.019$ en el análisis de Kaplan-Meier, Figura 25). Sin embargo, al incluir el global de las recurrencias, el análisis de regresión de Cox señaló al sexo masculino como un factor de riesgo adicional ($p = 0,008$; HR 5.42, IC 95% [1.542 - 19.051]), mientras que la inducción de TVMS en el EEF actuó como un factor protector ($p = 0,010$; HR 0.268, IC 95% [0.099 - 0.726]), Tabla 6.

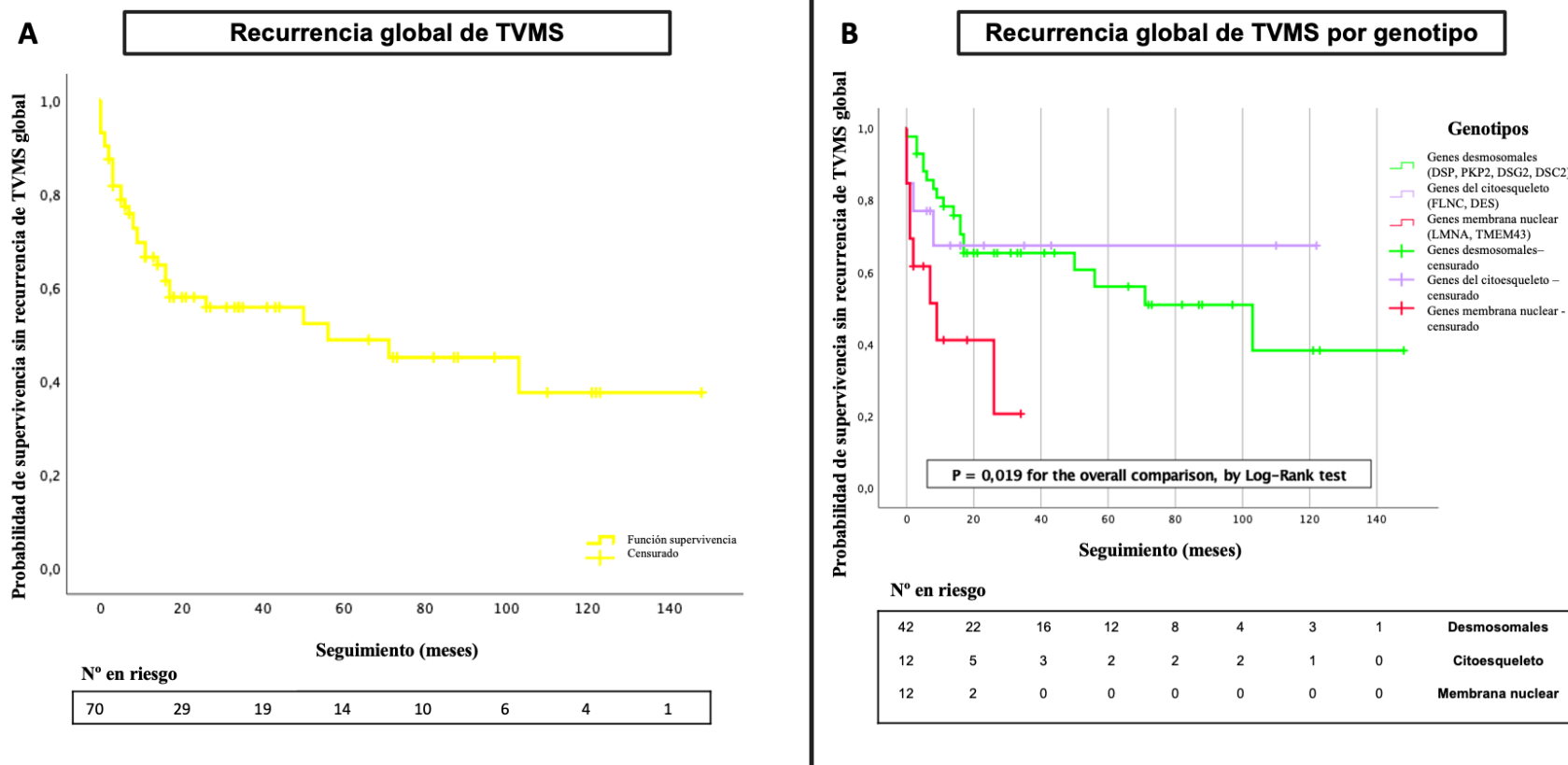


Figura 25. Análisis de Kaplan-meier sobre la supervivencia sin recurrencia de TVMS global (clínica y no clínica) tras el estudio electrofisiológico.

A. Curva de Kaplan-Meier que ilustra la supervivencia tras el estudio electrofisiológico sin recurrencia de la TVMS de la cohorte global.

B. Curva de análisis de Kaplan-Meier que ilustra la supervivencia tras el estudio electrofisiológico sin recurrencia de la TVMS por genotipo.

TVMS: taquicardia ventricular monórfica sostenida. *DSP*: desmoplakin; *PKP2*: plakoglobin-2; *DSG2*: desmoglein-2; *DSC2*: desmocollin-2; *FLNC*:

Tabla 6. Evaluación de los factores de riesgo para la recurrencia de la TVMS global (clínica y no clínica) tras el estudio electrofisiológico (modelo de regresión de Cox).

Recurrencia de la taquicardia ventricular clínica <i>Test Omnibus de los coeficientes del modelo: p < 0.001</i>					
Covariables		P	Hazard Ratio	Intervalo de confianza 95%	
Bloque 0	Genes desmosomales	0,028	-	-	
	Citoesqueleto vs Desmosomales	0,526	-	-	
	Membrana nuclear vs Desmosomales	0,008	-	-	
	Sexo	0,043	-	-	
	FEVI	0,304	-	-	
	Inducibilidad TVMS	0,041	-	-	
	Estrategia EEF	0,346	-	-	
Se aplicó el método de la razón de verosimilitud por pasos, lo que dio lugar a la eliminación de las variables FEVI y estrategia del EEF debido a su falta de significación en análisis previos. Las covariables restantes se introdujeron de una en una en pasos sucesivos.					
Bloque 1	Paso 1	Citoesqueleto vs Desmosomales	0,827	0,886	0,3 – 2,619
		Membrana nuclear vs Desmosomales	0,015	2,901	1,228 – 6,849
	Paso 2	Sexo	0,026	3,921	1,173 – 13,109
		Citoesqueleto vs Desmosomales	0,993	0,995	0,336 – 2,947
		Membrana nuclear vs Desmosomales	0,004	3,681	1,534 – 8,834
	Paso 3	Sexo	0,008	5,420	1,542 – 19,051
		Inducibilidad TVMS	0,010	0,268	0,099 – 0,726
		Citoesqueleto vs Desmosomales	0,829	0,886	0,298 – 2,640
		Membrana nuclear vs Desmosomales	0,001	5,159	2,034 – 13,088

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TVMS: taquicardia ventricular monomórfica sostenida; EEF: estudio electrofisiológico.

*Para la comparación de los grupos de genes, se tomó como referencia el grupo de genes desmosomales, por lo que el Hazard ratio es con respecto a ese grupo.

Antes de la ablación, 34 pacientes (47,9%) estaban bajo tratamiento con fármacos antiarrítmicos, distribuidos de la siguiente manera: 17 (23,9%) con amiodarona; 12 (6,9%) con sotalol y 5 (7%) con mexiletina. Sin embargo, tras el procedimiento, se observó un aumento significativo en el uso de estos medicamentos, particularmente en el caso del sotalol ($p = 0,035$). Al final del seguimiento, 48 pacientes (67,6%) recibían tratamiento antiarrítmico, 23 (32,4%) con amiodarona, 21 (29,6%) con sotalol y 4 (5,6%) con mexiletina (Figura 26).

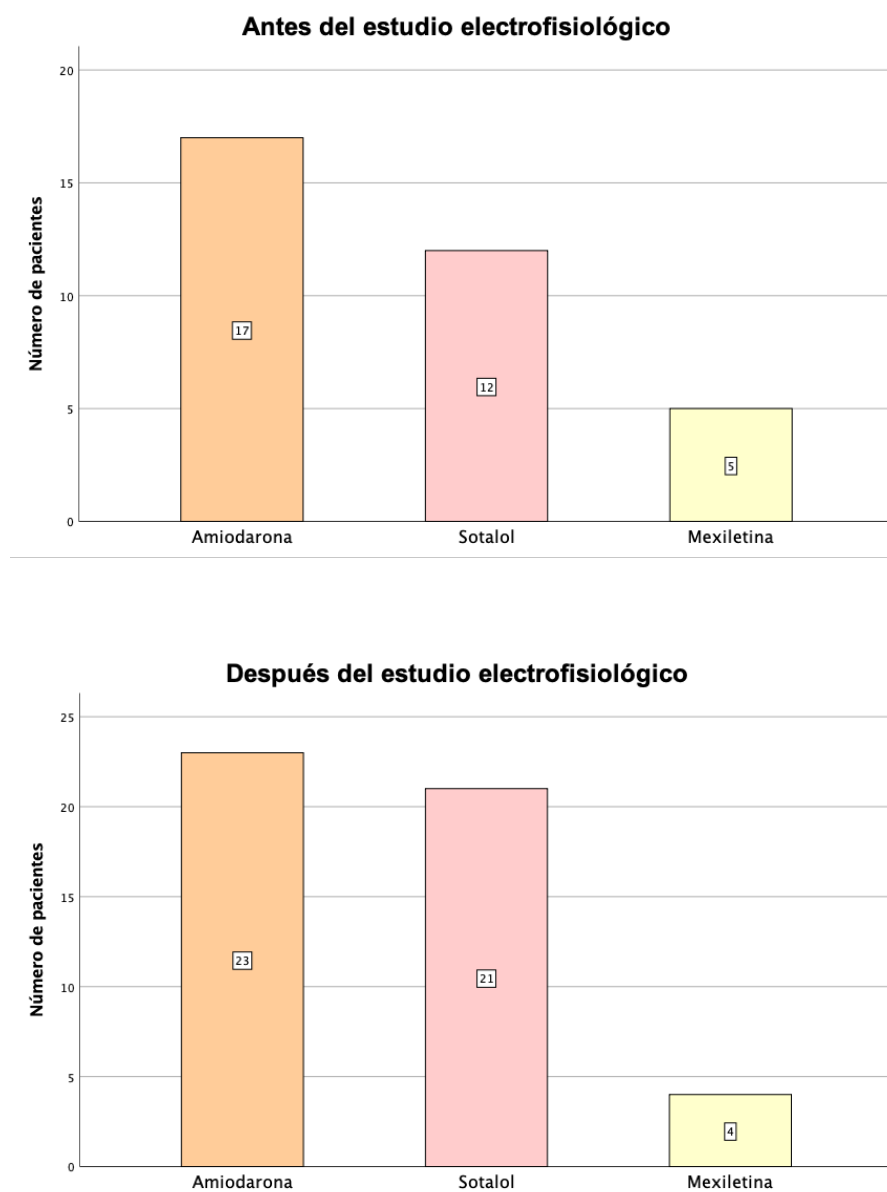


Figura 26. Comparativa en la administración de fármacos antiarrítmicos: antes y después del estudio electrofisiológico.

La Figura 27 proporciona un resumen gráfico de los principales eventos cardíacos ocurridos tras la ablación, analizados según genotipo, edad y FEVI. En la población estudiada, 16 pacientes (23%) desarrollaron insuficiencia cardíaca (IC), con diferencias significativas entre los distintos genotipos ($p = 0,006$). Por grupos, los pacientes con variantes en genes de la membrana nuclear y del retículo sarcoplásmico presentaron las tasas más altas de incidencia de IC. Sin embargo, atendiendo a los genotipos de forma individual, aquellos con mayor incidencia de IC fueron: *PLN* (2/2, 100%), *LMNA* (3/7, 42.9%) y *DSG2* (3/8, 37.5%). Asimismo, ocho pacientes requirieron trasplante cardíaco por IC avanzada (2 *PLN*, 2 *LMNA*, 1 *DES*, 1 *DSP*, 1 *FLNC*, 1 *DSG2*), y dos más fueron trasplantados por tormenta arrítmica refractaria (uno con una variante patogénica en *DES* y otro en *PKP2*).

El análisis también mostró diferencias en los eventos en función de la FEVI. En pacientes con FEVI superior al 50%, la recurrencia de arritmias predominó en aquellos con variantes en genes desmosomales. Por el contrario, en pacientes con FEVI deprimida, especialmente por debajo del 30%, las recurrencias se concentraron en genotipos no desmosomales.

Al final del seguimiento, 9 pacientes (12,7%) fallecieron: 5 por IC avanzada, 3 por causas no cardíacas y 1 por evento arrítmico. Cabe destacar que el gen *LMNA* se asoció con la mayor tasa de mortalidad (3/7, 42,9%), con dos muertes atribuibles a IC y una a arritmia cardíaca.

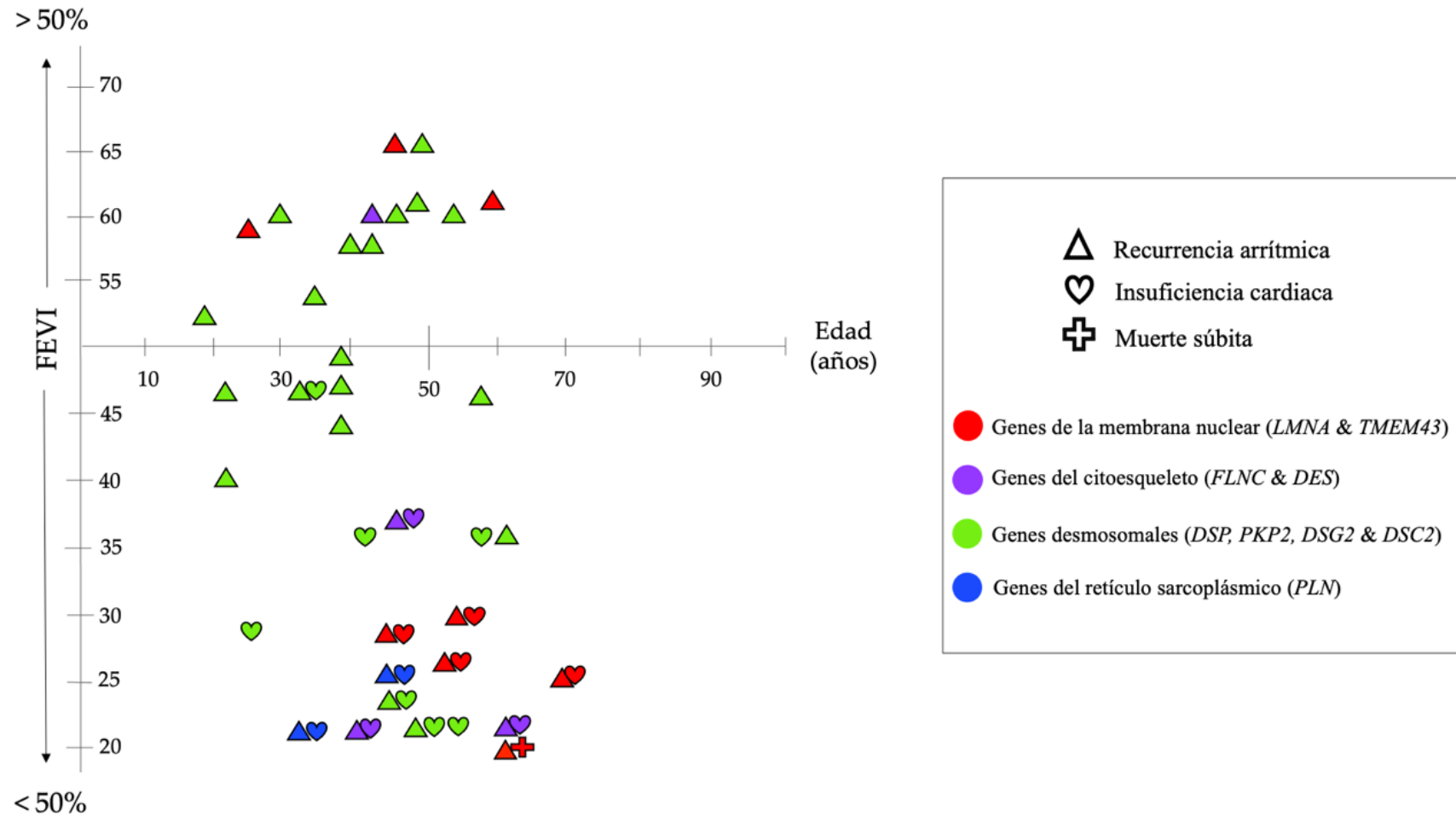


Figura 27. Ilustración gráfica de la interrelación entre los eventos cardíacos, el genotipo, la edad y la FEVI. Cada genotipo se identifica mediante un código de color y cada evento mediante un código morfológico. El eje X representa la edad del paciente, mientras que el eje Y representa la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; LMNA: lamina A/C; TMEM43: luma; FLNC: filamina C; DES: desmina; DSP: desmoplaquina, PKP2: plakoglobina-2; DSG2: desmogleína-2; DSC2: desmocolina-2.

7. DISCUSIÓN

Severo Ochoa

(24 de septiembre de 1905, Luarca, España - 1 de noviembre de 1993, Madrid, España)

Descubrió la enzima ARN polimerasa y su papel en la síntesis del ARN.

“La ciencia siempre vale la pena porque sus descubrimientos, tarde o temprano, siempre se aplican”

Este estudio constituye, hasta donde sabemos, el análisis más amplio realizado de las propiedades electrofisiológicas de las TVMS en pacientes con miocardiopatía arritmogénica, genotipo conocido y afectación del VI. Siguiendo un enfoque científico contemporáneo, esta investigación aborda estas miocardiopatías desde una perspectiva genética, clasificando los genotipos en cuatro grupos según el tipo de proteína afectada: genes de la membrana nuclear (*LMNA* y *TMEM43*), genes del citoesqueleto (*FLNC* y *DES*), genes desmosomales (*DSP*, *PKP2*, *DSG2*, *DSC2*) y genes relacionados con el retículo sarcoplásmico (*PLN*). Dado su fenotipo e interés particular, se han realizado análisis específicos adicionales para los genes *LMNA* y *FLNC*.

Hasta ahora, la localización topográfica del sustrato sobre el que asientan los circuitos de reentrada de las TVMS en estos pacientes se basaba, principalmente, en información obtenida a partir de estudios de ECG y de RMC. Los datos disponibles sobre las características electrofisiológicas y electroanatómicas en relación con el genotipo subyacente son escasos. Nuestro trabajo describe, por primera vez, la correlación entre la base genética y el origen de las TVMS, así como sus características electrofisiológicas y la evolución clínica tras ablación, en una cohorte de pacientes con MCA y afectación del VI.

A partir de los hallazgos obtenidos en el EEF, hemos identificado tres patrones de localización anatómica del sustrato de las TVMS en nuestra cohorte: los segmentos inferolaterales del VI en pacientes con variantes en *DSP*, *FLNC* y *DES*; el VD para aquellos con variantes en *PKP2*, *DSG2* y *TMEM43*; y el septo interventricular en los casos asociados con *LMNA*. Es particularmente relevante la caracterización electrofisiológica de las TVMS en *TMEM43*, *FLNC* y *DES*, así como el análisis de los resultados clínicos a largo plazo, ya que estos genotipos, hasta ahora, habían sido escasamente explorados y su comportamiento arrítmico era en gran parte desconocido. Mientras que estudios recientes han abordado los

resultados de la ablación y la estratificación del riesgo en *DSP*,⁹⁷ nuestro trabajo añade una contribución novedosa al identificar y detallar la localización específica del sustrato en este grupo. Asimismo, nuestros hallazgos refuerzan el fenotipo característico de afectación septal y mal pronóstico asociado a variantes en *LMNA*, así como la predominancia del sustrato en el VD en *PKP2*, mostrando coherencia con estudios previos.^{27,95} Este análisis también incorpora hallazgos derivados de la RMC, consolidando observaciones previamente reportadas tanto por nuestro grupo como por otros en la literatura.^{50,51}

Respecto a la morfología electrocardiográfica de la TVMS, nuestro estudio, en línea con los hallazgos previos de Belhassen et al.⁹³ y Laredo et al.,⁹⁴ confirma una mayor prevalencia del patrón de BRD en las TVMS asociadas a variantes en el gen *DSP* y de BRI en aquellas vinculadas a variantes en el gen *PKP2*. Aunque *PKP2* se asocia clásicamente con el fenotipo típico de MAVD,²⁷ los pacientes de nuestra cohorte mostraban afectación biventricular según los hallazgos por ecocardiograma o RMC. Asimismo, identificamos una correlación significativa entre la morfología de la TVMS en la derivación V1 del ECG y la localización del circuito de reentrada de la TVMS. Esto fue especialmente evidente en el patrón tipo BRD, que en el 93,8% de los casos señaló correctamente un origen en el VI.

Aunque estos resultados difieren de los reportados por Marchlinski et al.,⁹² donde hasta el 58% de las TV tipo BRD se originaban en el VD durante el EEF, no son contradictorios. Las diferencias en el fenotipo cardiológico de los pacientes incluidos en ambos estudios pueden explicar estas discrepancias. Los pacientes estudiados por Marchlinski et al.⁹² presentaban un fenotipo clásico de MAVD con dilatación y disfunción del VD. Esta dilatación puede provocar que el ápex del VD se localice anatómicamente a la izquierda de la línea media torácica, lo que podría explicar que las TVMS originadas en esa zona presentaran una morfología tipo BRD. No obstante, nuestra cohorte no incluye pacientes con un fenotipo clásico, sino que todos los

pacientes presentan afectación del VI. El fenotipo presentado en nuestra cohorte, caracterizado por una alta incidencia de arritmias ventriculares y afectación estructural del VI, se atribuía originalmente a variantes en genes no desmosomales, pero nuestra serie demuestra que también puede estar causado por variantes en genes desmosomales.

Es plausible que los resultados observados se deriven de procesos celulares. Es particularmente relevante que el gen desmosomal *DSP* exhiba un fenotipo arrítmico similar al de los genes que codifican proteínas del citoesqueleto, como *FLNC* y *DES*. Tal como se expuso en la introducción, los miocardiocitos actúan como un sincitio celular gracias a las conexiones intercelulares facilitadas por los discos intercalares. Estas uniones desempeñan un papel crucial en la regulación dinámica del citoesqueleto cortical, un proceso que depende de la integración espacio-temporal de señales mecánicas y químicas provenientes de las células adyacentes y del entorno celular. La desmoplaquina, una proteína codificada por el gen *DSP*, es esencial en este mecanismo, ya que se localiza en el lado citosólico del desmosoma y sirve como punto de anclaje para los filamentos intermedios del citoesqueleto, como la desmina y la filamina C, codificadas por los genes *DES* y *FLNC*, respectivamente (Figura 6). La estructura de la desmoplaquina incluye un dominio N-terminal que se une a las cadherinas, un dominio central en espiral y un extremo C-terminal compuesto por tres dominios plaquina repetidos, el cual se ancla al citoesqueleto.⁹⁹⁻¹⁰² Este extremo C-terminal contiene una región de 68 residuos con repeticiones de glicina-serina-arginina y sitios de consenso para la metilación de arginina, un mecanismo que ha sido recientemente sugerido como regulador crítico del citoesqueleto y de las funciones de otras proteínas intracitoplasmáticas.^{103,104} Esta estrecha interacción a nivel celular entre desmoplaquina, filamina C y desmina, en procesos como la señalización intracelular, la adhesión y la migración, podría explicar el solapamiento observado en el fenotipo electrofisiológico de los genes que las codifican. Esta relación también se refleja en las imágenes de RMC, donde numerosos pacientes con variantes en *DSP* presentan un RTG

subepicárdico con forma de anillo. Este peculiar patrón también ha sido descrito en pacientes con variantes en *FLNC* y *DES*, según los hallazgos de nuestro grupo y del grupo de Londres.^{50,51} En nuestra cohorte, estos tres genes comparten tanto la morfología de la TVMS, predominando el patrón tipo BRD, y un origen anatómico común del sustrato en los segmentos inferolaterales del VI. Estos resultados coinciden con la localización inferolateral descrita por Laredo et al.⁹⁴ en una cohorte que incluyó pacientes con variantes en *DSP* y otros genes, así como con las características morfológicas descritas por Belhassen et al.⁹³

Las TVMS vinculadas a otros genes desmosomales clásicos, como *PKP2* y *DSG2*, se originaron principalmente en el VD, lo que concuerda con el fenotipo típico de la MAVD. Un hallazgo particularmente notable fue la detección de una localización similar del sustrato arritmico en pacientes con variantes en el gen *TMEM43*, el cual codifica la proteína luma. Esta proteína, que se localiza en la membrana nuclear y en el retículo endoplásmico, participa en procesos de transducción nuclear y se ha vinculado recientemente al complejo LINC (del inglés, *Linker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton*).¹⁰⁵ Aunque la función exacta de *TMEM43* aún no está completamente comprendida, y los mecanismos moleculares que conducen a un fenotipo de miocardiopatía arritmogénica permanecen en gran medida sin esclarecer, estudios in vitro han demostrado que alteraciones en *TMEM43* pueden afectar la solubilidad de la desmogleína-2 (codificada *DSG2*) y provocar la internalización de la proteína JUP (codificada por *PKP2*), disminuyendo su presencia en las uniones intercelulares.^{106,107} Estos hallazgos experimentales sugieren la existencia de relaciones moleculares, no del todo entendidas entre estas proteínas, lo que podría explicar la similitud en la expresión fenotípica observada.

Además, el patrón de afectación del VD en estos casos se corresponde con la distribución del RTG en estudios previos que examinaron estos genes.^{50,51} No obstante, cabe resaltar que, en nuestra cohorte, más de la mitad de los pacientes con variantes en *PKP2*, *DSG2* y *TMEM43*

también presentaron focos de RTG en el VI, predominantemente en los segmentos inferolaterales. Este comportamiento contrasta con lo observado en *DSP*, *FLNC* o *DES*, donde el RTG se limitó al VI, con afectación del VD documentada en solo un caso. Este hallazgo sugiere que, aunque la RMC es útil para identificar el sustrato de las TVMS, podría no ser suficientemente precisa en estos genotipos para guiar con exactitud el EEF.

El tercer patrón observado se asocia a variantes en el gen *LMNA*, con una localización preferencial del sustrato arrítmico en el septo interventricular. Esta distribución coincide con la descrita por Ebert et al.,⁹⁵ así como con la ubicación predominante del RTG en la RMC. Además, explicaría la variabilidad en la morfología de la TVMS encontrada en estos pacientes. El gen *LMNA* codifica la proteína lamina A/C, que es un componente esencial de la membrana nuclear de los miocardiocitos y forma parte del complejo LINC, al igual que *TMEM43*. Los mecanismos específicos que explican por qué el sustrato arritmogénico afecta preferentemente al septo interventricular en *LMNA*, con un patrón distinto al de *TMEM43*, aún no se comprenden por completo. No obstante, este fenómeno podría estar relacionado con la alta incidencia de trastornos de la conducción característicos de las laminopatías. Algunos estudios sugieren que la haploinsuficiencia de lamina A/C activa vías apoptóticas que afectan preferentemente a las células del sistema de conducción. En particular, se han observado varias vías de transducción por las que la alteración de la lamina A/C podría inducir la apoptosis celular. Dos de estas vías son la del factor de transcripción activador AP-1,¹⁰⁸ para el cual tienen especial susceptibilidad las células del sistema de conducción, y la de la quinasa c-jun-N terminal.^{109,110}

Los resultados obtenidos durante el seguimiento de nuestra cohorte indican que la alteración de ciertos genes específicos está claramente vinculada con un pronóstico adverso, tanto arrítmico como clínico, tras el procedimiento de ablación de taquicardia ventricular. Si bien la recurrencia de arritmias ventriculares es elevada en todos los genotipos estudiados, sobresale su

alta incidencia en genes que codifican proteínas de la membrana nuclear, como *LMNA* y *TMEM43*, donde más de la mitad de los pacientes experimentaron recurrencias. En el caso de *TMEM43*, un gen menos estudiado en este contexto, los datos de nuestro estudio refuerzan su potencial arrítmico. Por su parte, los hallazgos relacionados con *LMNA* son consistentes con la literatura existente, que lo vincula con un mal pronóstico arrítmico y un elevado riesgo de muerte súbita cardíaca.

El gen *LMNA* ha sido ampliamente investigado y se le atribuye un alto riesgo arritmogénico, respaldado por cohortes internacionales.¹¹¹ Este hecho motivó el desarrollo de un score de riesgo específico que incluye variables predictoras como el sexo masculino, la presencia de TV no sostenida, una FEVI < 45% y variantes no missense.¹¹² Además, este gen fue el primero en ser incluidos en las guías europeas para recomendar la implantación de un DAI en prevención primaria con una FEVI > 35%.¹¹³ Estudios previos, como el de Ebert et al.,⁹⁵ ya habían demostrado que, en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica, aquellos con variantes en *LMNA* presentaban mayores tasas de recurrencia de TVMS tras una ablación exitosa, en comparación con quienes no tenían variantes identificadas. Nuestros resultados confirman estas observaciones, aunque no encontramos diferencias significativas en la recurrencia de TVMS clínica según el sexo, un factor incluido en el score de riesgo pero que no ha sido validado en otras cohortes, como la del registro REDLAMINA.¹¹⁴ Este comportamiento altamente arritmogénico podría ser una característica común de los genes que codifican proteínas de la membrana nuclear, ya que el gen *EMD*, también perteneciente a este grupo, ha mostrado un riesgo arrítmico en hombres comparable al de *LMNA* en un estudio recientemente publicado con participación de nuestro grupo.¹¹⁵

Por otro lado, además de las diferencias en las tasas de recurrencia, observamos variaciones en el tipo de recurrencia. Por ejemplo, en pacientes con variantes en *PKP2*, todas las

recurrencias se presentaron como TVMS no clínicas, lo que podría reflejar la eficacia del tratamiento de ablación o un posible desplazamiento de la salida del circuito de la arritmia, posiblemente debido a la progresión de la enfermedad.

El mal pronóstico asociado a *LMNA* no se limita a las recurrencias, sino que también incluye episodios de IC descompensada y el desarrollo de IC avanzada con necesidad de trasplante cardiaco.¹¹¹⁻¹¹⁵ En nuestra cohorte, *LMNA* mostró una alta incidencia de episodios de IC, necesidad de trasplante cardiaco y mortalidad de causa cardiaca, principalmente por IC terminal. Un patrón similar se observó en pacientes con variantes en *DES* y *PLN*, donde todos los pacientes con *PLN* y 2 de los 3 con *DES* requirieron un trasplante cardiaco. En *DSG2*, aunque los episodios de IC fueron frecuentes, la gravedad parece menor, ya que ningún paciente falleció durante el seguimiento y sólo uno requirió trasplante, pese a que este grupo incluía un mayor número de pacientes en comparación con *LMNA*, *DES* y *PLN*.

Estos resultados del seguimiento invitan a una reflexión profunda sobre el papel de la ablación de TVMS como estrategia terapéutica. Si bien este procedimiento ha demostrado beneficios tangibles, su alcance está lejos de ser curativo, dado que no aborda el origen de la enfermedad ni detiene su progresión. Este carácter progresivo podría explicar la elevada incidencia de recurrencias observadas, incluso tras ablaciones inicialmente exitosas, como lo demuestra el aumento en el uso de fármacos antiarrítmicos después del EEF. Sin embargo, los logros de la ablación no deben subestimarse. Su capacidad para disminuir la frecuencia de episodios arrítmicos y reducir las descargas del DAI representa una mejora significativa en la calidad de vida de los pacientes, un beneficio de indudable valor terapéutico. En ciertos casos, especialmente en pacientes con genotipos de peor pronóstico, como *LMNA*, *DES* o *PLN*, la ablación adquiere un carácter más paliativo. Estos genotipos se asocian, como hemos reflejado, a una progresión agresiva hacia la IC terminal que conlleva el fallecimiento en ausencia de un

trasplante cardíaco. En este contexto, la ablación puede ofrecer un control temporal de las arritmias, proporcionando un puente terapéutico mientras se considera el trasplante como solución definitiva.

7.1. LIMITACIONES

Las limitaciones del este estudio incluyen el tamaño reducido de la muestra de pacientes con variantes en los genes *PLN* y *DSC2*, lo que impide formular conclusiones definitivas sobre estos genes en particular. Además, el diseño retrospectivo del estudio y la inclusión de pacientes procedentes de centros terciarios pueden haber introducido sesgos de selección. A pesar de que los datos analizados provienen de instituciones con amplia experiencia en el área de la electrofisiología, la variabilidad de los protocolos de EEF entre centros constituye una limitación adicional. Otro aspecto a considerar es que no todos los pacientes contaban con datos de RMC o ECG de la TVMS, lo que podría haber influido en la uniformidad de los datos analizados. Asimismo, la mayoría de los pacientes incluidos en la cohorte eran casos índice, lo que tiende a representar fenotipos más graves, limitando la extrapolación de los resultados a casos con presentaciones clínicas más leves.

Para abordar estas limitaciones, se hace necesario llevar a cabo estudios adicionales con cohortes más amplias y representativas que permitan evaluar la reproducibilidad y aplicabilidad de estos hallazgos en diferentes contextos clínicos.

7.2. IMPLICACIONES PRÁCTICAS DE ESTA TESIS DOCTORAL

Los hallazgos de este estudio tienen un impacto significativo en múltiples aspectos del manejo clínico de pacientes con MCA y afectación del VI, destacando las siguientes áreas:

1. **Información personalizada para los pacientes.** Los resultados de esta Tesis Doctoral permiten ofrecer una estimación más precisa de las tasas de éxito del procedimiento de ablación según el genotipo. Esto facilita una comunicación más clara sobre el pronóstico y las expectativas terapéuticas, lo que es fundamental para la toma de decisiones compartida.
2. **Planificación estratégica del acceso del EEF según el genotipo.** El conocimiento de la localización probable del sustrato de la TVMS antes del estudio EEF permite planificar de manera más eficiente el acceso al VI. La vía retroaórtica es preferible para sustratos en regiones septales del VI, mientras que el acceso transeptal es más adecuada para localizaciones laterales.
3. **Técnicas de ablación adaptadas al genotipo y características del sustrato.** Las elevadas tasas de recurrencia observadas en pacientes con variantes en los genes *LMNA* y *TMEM43* podrían explicarse por el difícil acceso de sus sustratos. En el caso de *LMNA*, la localización del sustrato en el septo interventricular, junto con los hallazgos de RMC y la evolución tras la ablación, sugieren un origen intramiocárdico. Por su parte, en *TMEM43*, los sustratos localizados en el tracto de salida del VD puede que tengan un origen también intramiocárdico o epicárdico en áreas de difícil acceso, como el *summit*, lo que podría justificar la recurrencia observada. Las técnicas de ablación convencional podrían no ser suficiente para alcanzar sustratos tan profundos, por lo que podrían considerarse técnicas alternativas como:
 - Uso de dos parches dispersivos para reducir la impedancia y aumentar la transmisión de energía al tejido.

- Ablación bipolar: con dos catéteres de ablación, uno a cada lado del sustrato, o combinando el uso de un catéter de ablación en el lado izquierdo y un catéter diagnóstico en el sistema venoso coronario colocado en una vena cercana al sustrato.¹¹⁶
 - Ablación química: uso de alcohol para ablacionar arterias septales que irrigen la zona del sustrato o venas que se localicen en el mismo sustrato.¹¹⁷
 - Radioterapia estereotáxica: puede ser una opción en sustratos de difícil acceso o en pacientes con alto riesgo quirúrgico.¹¹⁸
 - Energías alternativas en estudio: se está investigando técnicas como la ablación de campo pulsado, que puede ser especialmente útil en sustratos de localización basal, cercana al sistema de conducción,¹¹⁹ y la crioablación a ultrabaja temperatura que sólo se ha usado en estudios preclínicos.¹²⁰
4. **Enfoque paliativo de la ablación en genotipos de mal pronóstico.** En pacientes con genotipos como *LMNA*, *PLN* y *DES* la ablación, como hemos visto, puede tener un papel principalmente paliativo, ayudando a controlar las arritmias mientras se espera una solución definitiva, como una asistencia mecánica de larga duración o un trasplante cardíaco.

7.3. REFLEXIÓN FINAL

Estos hallazgos no solo enriquecen el conocimiento sobre las bases genéticas y la expresión fenotípica de estas miocardiopatías, sino que representan un paso significativo hacia la medicina personalizada, creando nuevas oportunidades para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los resultados de esta Tesis Doctoral plantean nuevos interrogantes sobre los mecanismos subyacentes de la MCA, incentivando el desarrollo de futuras investigaciones que profundicen en su comprensión a nivel molecular.

8. CONCLUSIONES

Margarita Salas Falgueras

(30 de noviembre de 1938, Canero, España - 7 de noviembre de 2019, Madrid, España)

Desarrolló la técnica de amplificación de ADN mediante la polimerasa Phi29, utilizada en genética y diagnóstico molecular.

“El trabajo en equipo es fundamental en la ciencia. Un buen equipo, bien coordinado, puede lograr avances mucho mayores que el esfuerzo individual”.

PRINCIPAL:

Existe una correlación genotipo-fenotipo entre la base genética y la localización anatómica de las TVMS en pacientes con MCA y afectación del VI. Las variantes en *DSP*, *FLNC* y *DES* se localizaron predominantemente en los segmentos inferolaterales del VI; las variantes en *PKP2*, *DSG2*, y *TMEM43* en el VD; y en el caso de *LMNA*, la localización principal fue el septo interventricular.

SECUNDARIAS:

1. Existe una correlación positiva entre las áreas con RTG identificadas en RMC y la ubicación del sustrato o istmo crítico de la TVMS según el genotipo analizado. Sin embargo, su precisión es limitada en variantes de *PKP2*, *DSG2* y *TMEM43*.
2. La morfología de la TVMS en la derivación V1 del ECG muestra una concordancia positiva con la localización del sustrato o istmo crítico en el EEF para los genotipos estudiados, destacando especialmente los casos con morfología tipo BRD.
3. La eficacia del procedimiento de ablación es variable según el genotipo. La tasa de recurrencia post-ablación es especialmente alta en pacientes con variantes en genes que codifican proteínas de la membrana nuclear, como *LMNA* y *TMEM43*.
4. La evolución clínica difiere según el genotipo: *LMNA*, *PLN* y *DES* presentan mayor incidencia de IC terminal con necesidad de trasplante cardíaco. La mortalidad está principalmente asociada a IC terminal y causas no cardíacas, siendo las muertes de origen arrítmico excepcionales. La mayor incidencia de mortalidad se observa en pacientes con variantes en *LMNA*.
5. La ablación es un procedimiento seguro en pacientes con MCA, con tasas de complicaciones comparables a las observadas en aquellos con miocardiopatía isquémica, y sin reportarse casos de mortalidad asociada al procedimiento.

9. RECONOCIMIENTOS, FINANCIACIÓN Y DECLARACIÓN DEL AUTOR

Andrés Vesalio

(31 de diciembre de 1514, Bruselas, Bélgica - 15 de octubre de 1564, Zante, Grecia)

Fundador de la anatomía moderna.

"Nullum est ars medicina comparabile, quae ipsam vitam vivificat"

No se ha recibido financiación en relación al trabajo aquí presentado. Esta tesis doctoral fue elaborada en el marco de un contrato Río Hortega (CM23/00169), gestionado por el Instituto Carlos III de Madrid.

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todas las instituciones participantes por su destacada dedicación y precisión en la recopilación de datos. Agradezco igualmente la confianza depositada en mí para la ejecución de este proyecto.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med*. 1988 Jan 21;318(3):129-33. doi: 10.1056/NEJM198801213180301. PMID: 3336399.
2. Lancisi GM. *De motu cordis et aneurysmatibus*. Roma: G.M. Salvioni; 1728. Book II, ch. VI, par. XLVII.
3. Laennec R. *De l'auscultation médiate ou traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur, fondé principalement sur ce nouveau moyen d'exploration*. Paris: Brosson & Chaudé; 1819. Book II, ch. XV.
4. Dalla Volta S, Battaglia G, Zerbini E. 'Auricularization' of right ventricular pressure curve. *Am Heart J*. 1961 Jan;61:25-33. doi: 10.1016/0002-8703(61)90513-0. PMID: 13719440.
5. Dalla Volta S, Fameli O, Maschio G. Le syndrome clinique et hémodynamique de l'auricularisation du ventricule droit. (A propos de 4 observations personnelles) [The clinical and hemodynamic syndrome of auricularisation of the right ventricle. (Apropos of 4 personal cases)]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1965 Aug;58(8):1129-43. French. PMID: 4954424.
6. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, Grosogeat Y. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982 Feb;65(2):384-98. doi: 10.1161/01.cir.65.2.384. PMID: 7053899.
7. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the

- Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):841-2. doi: 10.1161/01.cir.93.5.841. PMID: 8598070.
8. Ruiz P, Brinkmann V, Ledermann B, Behrend M, Grund C, Thalhammer C, Vogel F, Birchmeier C, Günthert U, Franke WW, Birchmeier W. Targeted mutation of plakoglobin in mice reveals essential functions of desmosomes in the embryonic heart. *J Cell Biol*. 1996 Oct;135(1):215-25. doi: 10.1083/jcb.135.1.215. PMID: 8858175; PMCID: PMC2121015.
 9. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, Norman M, Baboonian C, Jeffery S, McKenna WJ. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet*. 2000 Jun 17;355(9221):2119-24. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02379-5. PMID: 10902626.
 10. Carvajal-Huerta L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Sep;39(3):418-21. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70317-2. PMID: 9738775.
 11. Berte B, Denis A, Amraoui S, Yamashita S, Komatsu Y, Pillois X, Sacher F, Mahida S, Wielandts JY, Sellal JM, Frontera A, Al Jefairi N, Derval N, Montaudon M, Laurent F, Hocini M, Haïssaguerre M, Jaïs P, Cochet H. Characterization of the Left-Sided Substrate in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Dec;8(6):1403-12. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003213. Epub 2015 Aug 26. PMID: 26311712.
 12. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, Pennell DJ, McKenna WJ. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec 16;52(25):2175-87. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.019. PMID: 19095136.

13. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, Camerini F. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J*. 1994 Mar;71(3):215-8. doi: 10.1136/hrt.71.3.215. PMID: 8142187; PMCID: PMC483655.
14. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010 Apr 6;121(13):1533-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827. Epub 2010 Feb 19. PMID: 20172911; PMCID: PMC2860804.
15. Elliott PM, Anastasakis A, Asimaki A, Basso C, Bauce B, Brooke MA, Calkins H, Corrado D, Duru F, Green KJ, Judge DP, Kelsell D, Lambiase PD, McKenna WJ, Pilichou K, Protonotarios A, Saffitz JE, Syrris P, Tandri H, Te Riele A, Thiene G, Tsatsopoulou A, van Tintelen JP. Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated expert panel report. *Eur J Heart Fail*. 2019 Aug;21(8):955-964. doi: 10.1002/ejhf.1534. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31210398; PMCID: PMC6685753.
16. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari M, Migliore F, Pilichou K, Rampazzo A, Rigato I, Rizzo S, Thiene G, Anastasakis A, Asimaki A, Bucciarelli-Ducci C, Haugaa KH, Marchlinski FE, Mazzanti A, McKenna WJ, Pantazis A, Pelliccia A, Schmied C, Sharma S, Wichter T, Bauce B, Basso C. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020 Nov

- 15;319:106-114. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.005. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32561223.
17. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loeys B, Mogensen J, Olivetto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS, Kaski JP; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3503-3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194. PMID: 37622657.
 18. Corrado D, Anastasakis A, Basso C, Bauce B, Blomström-Lundqvist C, Bucciarelli-Ducci C, Cipriani A, De Asmundis C, Gandjbakhch E, Jiménez-Jáimez J, Kharlap M, McKenna WJ, Monserrat L, Moon J, Pantazis A, Pelliccia A, Perazzolo Marra M, Pillichou K, Schulz-Menger J, Jurcut R, Seferovic P, Sharma S, Tfelt-Hansen J, Thiene G, Wichter T, Wilde A, Zorzi A. Proposed diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy: European Task Force consensus report. *Int J Cardiol*. 2024 Jan 15;395:131447. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131447. Epub 2023 Oct 14. PMID: 37844667.
 19. McKenna WJ, Judge DP. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Jan;18(1):22-36. doi: 10.1038/s41569-020-0428-2. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32895535.
 20. Corrado D, Fontaine G, Marcus FI, McKenna WJ, Nava A, Thiene G, Wichter T. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. Study Group on Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy of the Working Groups on Myocardial and Pericardial Disease and Arrhythmias of the European Society of Cardiology and of the Scientific

- Council on Cardiomyopathies of the World Heart Federation. *Circulation*. 2000 Mar 21;101(11):E101-6. doi: 10.1161/01.cir.101.11.e101. PMID: 10725299.
21. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med*. 1998 Aug 6;339(6):364-9. doi: 10.1056/NEJM199808063390602. PMID: 9691102.
 22. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2017 Sep 15;121(7):784-802. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309345. PMID: 28912183.
 23. Prompona M, Kozlik-Feldmann R, Mueller-Hoecker J, Reiser M, Huber A. Images in cardiovascular medicine. Magnetic resonance imaging characteristics in Carvajal syndrome (variant of Naxos disease). *Circulation*. 2007 Nov 13;116(20):e524-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.704742. PMID: 17998464.
 24. Caspi O, Huber I, Gepstein A, Arbel G, Maizels L, Boulos M, Gepstein L. Modeling of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with human induced pluripotent stem cells. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013 Dec;6(6):557-68. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000188. Epub 2013 Nov 7. PMID: 24200905.
 25. Cabrera-Borrego E, Montero-Vilchez T, Bermúdez-Jiménez FJ, Tercedor-Sánchez J, Tercedor-Sánchez L, Sánchez-Díaz M, Macías-Ruiz R, Molina-Jiménez M, Cañizares-García FJ, Fernández-Segura E, Fernandez-Flores A, Arias-Santiago S, Jiménez-Jáimez J. Heterozygous Arrhythmogenic Cardiomyopathy-*desmoplakin* Mutation Carriers Exhibit a Subclinical Cutaneous Phenotype with Cell Membrane Disruption and Lack of Intercellular Adhesion. *J Clin Med*. 2021 Oct 8;10(19):4608. doi: 10.3390/jcm10194608. PMID: 34640625; PMCID: PMC8509745.
 26. Austin KM, Trembley MA, Chandler SF, Sanders SP, Saffitz JE, Abrams DJ, Pu WT. Molecular mechanisms of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Sep;16(9):519-537. doi: 10.1038/s41569-019-0200-7. PMID: 31028357; PMCID: PMC6871180.

27. Gerull B, Heuser A, Wichter T, Paul M, Basson CT, McDermott DA, Lerman BB, Markowitz SM, Ellinor PT, MacRae CA, Peters S, Grossmann KS, Drenckhahn J, Michely B, Sasse-Klaassen S, Birchmeier W, Dietz R, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Thierfelder L. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet.* 2004 Nov;36(11):1162-4. doi: 10.1038/ng1461. Epub 2004 Oct 17. Erratum in: *Nat Genet.* 2005 Jan;37(1):106. PMID: 15489853.
28. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Beffagna G, Bauce B, Rossi V, Zimbello R, Simionati B, Basso C, Thiene G, Towbin JA, Danieli GA. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 2002 Nov;71(5):1200-6. doi: 10.1086/344208. Epub 2002 Oct 8. PMID: 12373648; PMCID: PMC385098.
29. Pilichou K, Nava A, Basso C, Beffagna G, Bauce B, Lorenzon A, Frigo G, Vettori A, Valente M, Towbin J, Thiene G, Danieli GA, Rampazzo A. Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation.* 2006 Mar 7;113(9):1171-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.583674. Epub 2006 Feb 27. PMID: 16505173.
30. Syrris P, Ward D, Evans A, Asimaki A, Gandjbakhch E, Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in the desmosomal gene desmocollin-2. *Am J Hum Genet.* 2006 Nov;79(5):978-84. doi: 10.1086/509122. Epub 2006 Sep 27. PMID: 17033975; PMCID: PMC1698574.
31. van Hengel J, Calore M, Bauce B, Dazzo E, Mazzotti E, De Bortoli M, Lorenzon A, Li Mura IE, Beffagna G, Rigato I, Vleeschouwers M, Tyberghein K, Hulpiau P, van Hamme E, Zaglia T, Corrado D, Basso C, Thiene G, Daliento L, Nava A, van Roy F, Rampazzo A. Mutations in the area composita protein α T-catenin are associated with

- arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2013 Jan;34(3):201-10. doi: 10.1093/eurheartj/ehs373. Epub 2012 Nov 7. PMID: 23136403.
32. Mayosi BM, Fish M, Shaboodien G, Mastantuono E, Kraus S, Wieland T, Kotta MC, Chin A, Laing N, Ntusi NB, Chong M, Horsfall C, Pimstone SN, Gentilini D, Parati G, Strom TM, Meitinger T, Pare G, Schwartz PJ, Crotti L. Identification of Cadherin 2 (*CDH2*) Mutations in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017 Apr;10(2):e001605. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001605. PMID: 28280076.
33. Klauke B, Kossmann S, Gaertner A, Brand K, Stork I, Brodehl A, Dieding M, Walhorn V, Anselmetti D, Gerdes D, Bohms B, Schulz U, Zu Knyphausen E, Vorgerd M, Gummert J, Milting H. De novo desmin-mutation N116S is associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Hum Mol Genet*. 2010 Dec 1;19(23):4595-607. doi: 10.1093/hmg/ddq387. Epub 2010 Sep 9. PMID: 20829228.
34. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, Zorio E, Salgado-Aranda R, Climent V, Padrón-Barthe L, Duro-Aguado I, Jiménez-Jáimez J, Hidalgo-Olivares VM, García-Campo E, Lanzillo C, Suárez-Mier MP, Yonath H, Marcos-Alonso S, Ochoa JP, Santomé JL, García-Giustiniani D, Rodríguez-Garrido JL, Domínguez F, Merlo M, Palomino J, Peña ML, Trujillo JP, Martín-Vila A, Stolfo D, Molina P, Lara-Pezzi E, Calvo-Iglesias FE, Nof E, Calò L, Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Arad M, García-Pavía P, Monserrat L. Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Dec 6;68(22):2440-2451. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.927. PMID: 27908349.
35. Stroud MJ. Linker of nucleoskeleton and cytoskeleton complex proteins in cardiomyopathy. *Biophys Rev*. 2018 Aug;10(4):1033-1051. doi: 10.1007/s12551-018-0431-6. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29869195; PMCID: PMC6082319.

36. Taylor M, Graw S, Sinagra G, Barnes C, Slavov D, Brun F, Pinamonti B, Salcedo EE, Sauer W, Pyxaras S, Anderson B, Simon B, Bogomolovas J, Labeit S, Granzier H, Mestroni L. Genetic variation in titin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-overlap syndromes. *Circulation*. 2011 Aug 23;124(8):876-85. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.005405. Epub 2011 Aug 1. PMID: 21810661; PMCID: PMC3167235.
37. Quarta G, Syrris P, Ashworth M, Jenkins S, Zuborne Alapi K, Morgan J, Muir A, Pantazis A, McKenna WJ, Elliott PM. Mutations in the Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2012 May;33(9):1128-36. doi: 10.1093/eurheartj/ehr451. Epub 2011 Dec 23. PMID: 22199124.
38. Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AF, Connors S, French VM, Drenckhahn JD, Kupprion C, Ramadanova K, Thierfelder L, McKenna W, Gallagher B, Morris-Larkin L, Bassett AS, Parfrey PS, Young TL. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. *Am J Hum Genet*. 2008 Apr;82(4):809-21. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.01.010. Epub 2008 Feb 28. PMID: 18313022; PMCID: PMC2427209.
39. van der Zwaag PA, van Rijsingen IA, Asimaki A, Jongbloed JD, van Veldhuisen DJ, Wiesfeld AC, Cox MG, van Lochem LT, de Boer RA, Hofstra RM, Christiaans I, van Spaendonck-Zwarts KY, Lekanne dit Deprez RH, Judge DP, Calkins H, Suurmeijer AJ, Hauer RN, Saffitz JE, Wilde AA, van den Berg MP, van Tintelen JP. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2012 Nov;14(11):1199-207. doi: 10.1093/eurjhf/hfs119. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22820313; PMCID: PMC3475434.

40. Tiso N, Stephan DA, Nava A, Bagattin A, Devaney JM, Stanchi F, Larderet G, Brahmabhatt B, Brown K, Bauce B, Muriago M, Basso C, Thiene G, Danieli GA, Rampazzo A. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet.* 2001 Feb 1;10(3):189-94. doi: 10.1093/hmg/10.3.189. PMID: 11159936.
41. Te Riele AS, Agullo-Pascual E, James CA, Leo-Macias A, Cerrone M, Zhang M, Lin X, Lin B, Sobreira NL, Amat-Alarcon N, Marsman RF, Murray B, Tichnell C, van der Heijden JF, Dooijes D, van Veen TA, Tandri H, Fowler SJ, Hauer RN, Tomaselli G, van den Berg MP, Taylor MR, Brun F, Sinagra G, Wilde AA, Mestroni L, Bezzina CR, Calkins H, Peter van Tintelen J, Bu L, Delmar M, Judge DP. Multilevel analyses of SCN5A mutations in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy suggest non-canonical mechanisms for disease pathogenesis. *Cardiovasc Res.* 2017 Jan;113(1):102-111. doi: 10.1093/cvr/cvw234. Erratum in: *Cardiovasc Res.* 2017 May 1;113(6):691. doi: 10.1093/cvr/cvx028. PMID: 28069705; PMCID: PMC5220677.
42. Beffagna G, Occhi G, Nava A, Vitiello L, Ditadi A, Basso C, Bauce B, Carraro G, Thiene G, Towbin JA, Danieli GA, Rampazzo A. Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovasc Res.* 2005 Feb 1;65(2):366-73. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.10.005. PMID: 15639475.
43. Gomes J, Finlay M, Ahmed AK, Ciaccio EJ, Asimaki A, Saffitz JE, Quarta G, Nobles M, Syrris P, Chaubey S, McKenna WJ, Tinker A, Lambiase PD. Electrophysiological abnormalities precede overt structural changes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to mutations in desmoplakin-A combined murine and human study. *Eur Heart J.* 2012 Aug;33(15):1942-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehr472. Epub 2012 Jan 11. PMID: 22240500; PMCID: PMC3409421.

44. Akdis D, Brunckhorst C, Duru F, Saguner AM. Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Electrical and Structural Phenotypes. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2016 Aug;5(2):90-101. doi: 10.15420/AER.2016.4.3. PMID: 27617087; PMCID: PMC5013177.
45. James CA, Jongbloed JDH, Hershberger RE, Morales A, Judge DP, Syrris P, Pilichou K, Domingo AM, Murray B, Cadrin-Tourigny J, Lekanne Deprez R, Celeghein R, Protonotarios A, Asatryan B, Brown E, Jordan E, McGlaughon J, Thaxton C, Kurtz CL, van Tintelen JP. International Evidence Based Reappraisal of Genes Associated With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Using the Clinical Genome Resource Framework. *Circ Genom Precis Med.* 2021 Jun;14(3):e003273. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.003273. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33831308; PMCID: PMC8205996.
46. Mestroni L, Sbaizero O. Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Mechanotransduction Going Wrong. *Circulation.* 2018 Apr 10;137(15):1611-1613. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033558. PMID: 29632153; PMCID: PMC5896784.
47. Scheel PJ 3rd, Murray B, Tichnell C, James CA, Tandri H, Calkins H, Chelko SP, Gilotra NA. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Presenting as Clinical Myocarditis in Women. *Am J Cardiol.* 2021 Apr 15;145:128-134. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.12.090. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33460606.
48. Murray B, James CA. Genotype-phenotype Correlates in Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *Curr Cardiol Rep.* 2022 Nov;24(11):1557-1565. doi: 10.1007/s11886-022-01777-3. Epub 2022 Sep 8. PMID: 36074218.
49. Bermudez-Jimenez FJ, Protonotarios A, García-Hernández S, Pérez Asensio A, Rampazzo A, Zorio E, Brodehl A, Arias MA, Macías-Ruiz R, Fernández-Armenta J, Remior Perez P, Muñoz-Esparza C, Pilichou K, Bauce B, Merino JL, Moliner-Abós C, Ochoa JP, Barriales-Villa R, Garcia-Pavia P, Lopes LR, Syrris P, Corrado D, Elliott

- PM, McKenna WJ, Jimenez-Jaimez J. Phenotype and Clinical Outcomes in Desmin-Related Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2024 Jun;10(6):1178-1190. doi: 10.1016/j.jacep.2024.02.031. Epub 2024 May 8. PMID: 38727660.
50. Segura-Rodríguez D, Bermúdez-Jiménez FJ, Carriel V, López-Fernández S, González-Molina M, Oyonarte Ramírez JM, Fernández-Navarro L, García-Roa MD, Cabrerizo EM, Durand-Herrera D, Alaminos M, Campos A, Macías R, Álvarez M, Tercedor L, Jiménez-Jáimez J. Myocardial fibrosis in arrhythmogenic cardiomyopathy: a genotype-phenotype correlation study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020 Apr 1;21(4):378-386. doi: 10.1093/ehjci/jez277. PMID: 31702781.
51. Augusto JB, Eiros R, Nakou E, Moura-Ferreira S, Treibel TA, Captur G, Akhtar MM, Protonotarios A, Gossios TD, Savvatis K, Syrris P, Mohiddin S, Moon JC, Elliott PM, Lopes LR. Dilated cardiomyopathy and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: a comprehensive genotype-imaging phenotype study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020 Mar 1;21(3):326-336. doi: 10.1093/ehjci/jez188. PMID: 31317183.
52. Bosman LP, Te Riele ASJM. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a focused update on diagnosis and risk stratification. *Heart.* 2022 Jan;108(2):90-97. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319113. Epub 2021 May 14. PMID: 33990412.
53. Bagnall RD, Ingles J, Semsarian C. Molecular diagnostics of cardiomyopathies: the future is here. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011 Apr;4(2):103-4. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.959247. PMID: 21505198.
54. Ashley EA. The precision medicine initiative: a new national effort. *JAMA.* 2015 Jun 2;313(21):2119-20. doi: 10.1001/jama.2015.3595. PMID: 25928209.
55. Zorzi A, Cipriani A, Bariani R, Pilichou K, Corrado D, Bauce B. Role of Exercise as a Modulating Factor in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep.* 2021 May

- 7;23(6):57. doi: 10.1007/s11886-021-01489-0. PMID: 33961139; PMCID: PMC8105216.
56. Lampert R, Chung EH, Ackerman MJ, Arroyo AR, Darden D, Deo R, Dolan J, Etheridge SP, Gray BR, Harmon KG, James CA, Kim JH, Krahn AD, La Gerche A, Link MS, MacIntyre C, Mont L, Salerno JC, Shah MJ. 2024 HRS expert consensus statement on arrhythmias in the athlete: Evaluation, treatment, and return to play. *Heart Rhythm*. 2024 May 15:S1547-5271(24)02560-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2024.05.018. Epub ahead of print. PMID: 38763377.
57. Ramos-Maqueda J, Migueles JH, Molina-Jiménez M, Ruiz-González D, Cabrera-Borrego E, Ruiz Salas A, Soriano-Maldonado A, Jimenez-Jaimez J. Lifestyle physical activity and rapid-rate non-sustained ventricular tachycardia in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart*. 2023 Jun 14;109(13):992-999. doi: 10.1136/heartjnl-2022-321824. PMID: 36849235; PMCID: PMC10314039.
58. Asatryan B, Asimaki A, Landstrom AP, Khanji MY, Odening KE, Cooper LT, Marchlinski FE, Gelzer AR, Semsarian C, Reichlin T, Owens AT, Chahal CAA. Inflammation and Immune Response in Arrhythmogenic Cardiomyopathy: State-of-the-Art Review. *Circulation*. 2021 Nov 16;144(20):1646-1655. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055890. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34780255; PMCID: PMC9034711.
59. Peretto G, Barzaghi F, Cicalese MP, Di Resta C, Slavich M, Benedetti S, Giangiobbe S, Rizzo S, Palmisano A, Esposito A, De Cobelli F, Gulletta S, Basso C, Casari G, Aiuti A, Della Bella P, Sala S. Immunosuppressive therapy in childhood-onset arrhythmogenic inflammatory cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2021 Mar;44(3):552-556. doi: 10.1111/pace.14153. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33372694.
60. Gasperetti A, Carrick R, Protonotarios A, Laredo M, van der Schaaf I, Syrris P, Murray B, Tichnell C, Cappelletto C, Gigli M, Medo K, Crabtree P, Saguner AM, Duru F,

- Hylind R, Abrams D, Lakdawala NK, Massie C, Cadrin-Tourigny J, Targetti M, Olivotto I, Graziosi M, Cox M, Biagini E, Charron P, Casella M, Tondo C, Yazdani M, Ware JS, Prasad S, Calò L, Smith E, Helms A, Hesse S, Ingles J, Tandri H, Ader F, Mestroni L, Wilde A, Merlo M, Gandjbakhch E, Calkins H, Te Riele ASJM, Peter van Tintelen J, Elliot P, James CA. Long-Term Arrhythmic Follow-Up and Risk Stratification of Patients With Desmoplakin-Associated Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *JACC Adv.* 2024 Feb 2;3(3):100832. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.100832. PMID: 38938828; PMCID: PMC11198598.
61. Akdis D, Saguner AM, Shah K, Wei C, Medeiros-Domingo A, von Eckardstein A, Lüscher TF, Brunckhorst C, Chen HSV, Duru F. Sex hormones affect outcome in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: from a stem cell derived cardiomyocyte-based model to clinical biomarkers of disease outcome. *Eur Heart J.* 2017 May 14;38(19):1498-1508. doi: 10.1093/eurheartj/ehx011. PMID: 28329361; PMCID: PMC5837563.
62. Lampert R, Joska T, Burg MM, Batsford WP, McPherson CA, Jain D. Emotional and physical precipitants of ventricular arrhythmia. *Circulation.* 2002 Oct 1;106(14):1800-5. doi: 10.1161/01.cir.0000031733.51374.c1. PMID: 12356633.
63. Pandozi C, Mariani MV, Chimenti C, Maestrini V, Filomena D, Magnocavallo M, Straito M, Piro A, Russo M, Galeazzi M, Ficili S, Colivicchi F, Severino P, Mancone M, Fedele F, Lavallo C. The scar: the wind in the perfect storm-insights into the mysterious living tissue originating ventricular arrhythmias. *J Interv Card Electrophysiol.* 2023 Jan;66(1):27-38. doi: 10.1007/s10840-021-01104-w. Epub 2022 Jan 24. PMID: 35072829; PMCID: PMC9931863.
64. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastakis A, Asimaki A, Basso C, Bauce B, Brunckhorst C, Bucciarelli-Ducci C, Duru F, Elliott P, Hamilton RM, Haugaa KH, James CA, Judge D, Link MS, Marchlinski FE, Mazzanti A, Mestroni

- L, Pantazis A, Pelliccia A, Marra MP, Pilichou K, Platonov PGA, Protonotarios A, Rampazzo A, Saffitz JE, Saguner AM, Schmied C, Sharma S, Tandri H, Te Riele ASJM, Thiene G, Tsatsopoulou A, Zareba W, Zorzi A, Wichter T, Marcus FI, Calkins H; International Experts. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J*. 2020 Apr 7;41(14):1414-1429. doi: 10.1093/eurheartj/ehz669. PMID: 31637441; PMCID: PMC7138528.
65. Cheng WH, Chung FP, Lin YJ, Lo LW, Chang SL, Hu YF, Tuan TC, Chao TF, Liao JN, Lin CY, Chang TY, Kuo L, Wu CI, Liu CM, Liu SH, Chen SA. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diverse substrate characteristics and ablation outcome. *Rev Cardiovasc Med*. 2021 Dec 22;22(4):1295-1309. doi: 10.31083/j.rcm2204136. PMID: 34957771.
66. Ortiz M, Martín A, Arribas F, Coll-Vinent B, Del Arco C, Peinado R, Almendral J; PROCAMIO Study Investigators. Randomized comparison of intravenous procainamide vs. intravenous amiodarone for the acute treatment of tolerated wide QRS tachycardia: the PROCAMIO study. *Eur Heart J*. 2017 May 1;38(17):1329-1335. doi: 10.1093/eurheartj/ehw230. PMID: 27354046; PMCID: PMC5410924.
67. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagres N, de Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstrael A, Volterrani M; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022 Oct 21;43(40):3997-4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262. PMID: 36017572.
68. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K, Kralovec S, Sediva L, Ruskin JN, Josephson ME. Prophylactic catheter ablation for the

- prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med*. 2007 Dec 27;357(26):2657-65. doi: 10.1056/NEJMoa065457. PMID: 18160685; PMCID: PMC2390777.
69. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacrétaz E, Pitschner HF, Kautzner J, Schumacher B, Hansen PS; VTACH study group. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Jan 2;375(9708):31-40. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61755-4. PMID: 20109864.
70. Kuck KH, Tilz RR, Deneke T, Hoffmann BA, Ventura R, Hansen PS, Zarse M, Hohnloser SH, Kautzner J, Willems S; SMS Investigators. Impact of Substrate Modification by Catheter Ablation on Implantable Cardioverter-Defibrillator Interventions in Patients With Unstable Ventricular Arrhythmias and Coronary Artery Disease: Results From the Multicenter Randomized Controlled SMS (Substrate Modification Study). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017 Mar;10(3):e004422. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004422. PMID: 28292751.
71. Willems S, Tilz RR, Steven D, Kääb S, Wegscheider K, Gellér L, Meyer C, Heeger CH, Metzner A, Sinner MF, Schlüter M, Nordbeck P, Eckardt L, Bogossian H, Sultan A, Wenzel B, Kuck KH; BERLIN VT Investigators. Preventive or Deferred Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Implantable Defibrillator (BERLIN VT): A Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2020 Mar 31;141(13):1057-1067. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043400. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32000514.
72. Arenal Á, Ávila P, Jiménez-Candil J, Tercedor L, Calvo D, Arribas F, Fernández-Portales J, Merino JL, Hernández-Madrid A, Fernández-Avilés FJ, Berruezo A. Substrate Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Symptomatic Ventricular Tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Apr 19;79(15):1441-1453. doi: 10.1016/j.jacc.2022.01.050. PMID: 35422240.

73. Sapp JL, Tang ASL, Parkash R, Stevenson WG, Healey JS, Wells G. A randomized clinical trial of catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy for suppression of ventricular tachycardia in ischemic cardiomyopathy: The VANISH2 trial. *Am Heart J*. 2024 Aug;274:1-10. doi: 10.1016/j.ahj.2024.04.009. Epub 2024 Apr 21. PMID: 38649085.
74. Della Bella P, Baratto F, Vergara P, Bertocchi P, Santamaria M, Notarstefano P, Calò L, Orsida D, Tomasi L, Piacenti M, Sangiorgio S, Pentimalli F, Pruvot E, De Sousa J, Sacher F, Tritto M, Rebellato L, Deneke T, Romano SA, Nesti M, Gargaro A, Giacopelli D, Peretto G, Radinovic A. Does Timing of Ventricular Tachycardia Ablation Affect Prognosis in Patients With an Implantable Cardioverter Defibrillator? Results From the Multicenter Randomized PARTITA Trial. *Circulation*. 2022 Jun 21;145(25):1829-1838. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059598. Epub 2022 Apr 3. PMID: 35369700.
75. Jiang R, Beaser AD, Aziz Z, Upadhyay GA, Nayak HM, Tung R. High-Density Grid Catheter for Detailed Mapping of Sinus Rhythm and Scar-Related Ventricular Tachycardia: Comparison With a Linear Duodecapolar Catheter. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020 Mar;6(3):311-323. doi: 10.1016/j.jacep.2019.11.007. Epub 2020 Jan 29. PMID: 32192682.
76. Roca-Luque I, Zaraket F, Garre P, Sanchez-Somonte P, Quinto L, Borrás R, Guasch E, Arbelo E, Tolosana JM, Brugada J, Mont L. Accuracy of standard bipolar amplitude voltage thresholds to identify late potential channels in ventricular tachycardia ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2023 Jan;66(1):15-25. doi: 10.1007/s10840-022-01148-6. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35195814; PMCID: PMC9931851.
77. Josephson ME, Anter E. Substrate Mapping for Ventricular Tachycardia: Assumptions and Misconceptions. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015 Oct;1(5):341-352. doi: 10.1016/j.jacep.2015.09.001. Epub 2015 Sep 10. PMID: 29759461.

78. Irie T, Yu R, Bradfield JS, Vaseghi M, Buch EF, Ajjola O, Macias C, Fujimura O, Mandapati R, Boyle NG, Shivkumar K, Tung R. Relationship between sinus rhythm late activation zones and critical sites for scar-related ventricular tachycardia: systematic analysis of isochronal late activation mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015 Apr;8(2):390-9. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002637. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25740836; PMCID: PMC4695215.
79. Porta-Sánchez A, Jackson N, Lukac P, Kristiansen SB, Nielsen JM, Gizurarson S, Massé S, Labos C, Viswanathan K, King B, Ha ACT, Downar E, Nanthakumar K. Multicenter Study of Ischemic Ventricular Tachycardia Ablation With Decrement-Evoked Potential (DEEP) Mapping With Extra Stimulus. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018 Mar;4(3):307-315. doi: 10.1016/j.jacep.2017.12.005. Epub 2018 Feb 3. PMID: 30089555.
80. Acosta J, Andreu D, Penela D, Cabrera M, Carlosena A, Korshunov V, Vassanelli F, Borrás R, Martínez M, Fernández-Armenta J, Linhart M, Tolosana JM, Mont L, Berruezo A. Elucidation of hidden slow conduction by double ventricular extrastimuli: a method for further arrhythmic substrate identification in ventricular tachycardia ablation procedures. *Europace.* 2018 Feb 1;20(2):337-346. doi: 10.1093/europace/euw325. PMID: 28017938.
81. Vázquez-Calvo S, Casanovas JM, Garre P, Ferró E, Sánchez-Somonte P, Quinto L, Guasch E, Porta-Sanchez A, Tolosana JM, Borrás R, Arbelo E, Ortiz-Pérez JT, Brugada J, Mont L, Roca-Luque I. Evolution of Deceleration Zones During Ventricular Tachycardia Ablation and Relation With Cardiac Magnetic Resonance. *JACC Clin Electrophysiol.* 2023 Jun;9(6):779-789. doi: 10.1016/j.jacep.2022.12.015. Epub 2023 Feb 22. PMID: 37380313.
82. Okumura K, Olshansky B, Henthorn RW, Epstein AE, Plumb VJ, Waldo AL. Demonstration of the presence of slow conduction during sustained ventricular

- tachycardia in man: use of transient entrainment of the tachycardia. *Circulation*. 1987 Feb;75(2):369-78. doi: 10.1161/01.cir.75.2.369. PMID: 3802440.
83. Almendral JM, Gottlieb CD, Rosenthal ME, Stamato NJ, Buxton AE, Marchlinski FE, Miller JM, Josephson ME. Entrainment of ventricular tachycardia: explanation for surface electrocardiographic phenomena by analysis of electrograms recorded within the tachycardia circuit. *Circulation*. 1988 Mar;77(3):569-80. doi: 10.1161/01.cir.77.3.569. PMID: 3342488.
84. Stevenson WG, Friedman PL, Sager PT, Saxon LA, Kocovic D, Harada T, Wiener I, Khan H. Exploring postinfarction reentrant ventricular tachycardia with entrainment mapping. *J Am Coll Cardiol*. 1997 May;29(6):1180-9. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00065-x. PMID: 9137211.
85. Hadjis A, Frontera A, Limite LR, Bisceglia C, Bognoni L, Foppoli L, Lipartiti F, Paglino G, Radinovic A, Tsitsinakis G, Calore F, Della Bella P. Complete Electroanatomic Imaging of the Diastolic Pathway Is Associated With Improved Freedom From Ventricular Tachycardia Recurrence. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020 Sep;13(9):e008651. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008651. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32755381; PMCID: PMC7495983.
86. de Chillou C, Groben L, Magnin-Poull I, Andronache M, MagdiAbbas M, Zhang N, Abdelaal A, Ammar S, Sellal JM, Schwartz J, Brembilla-Perrot B, Aliot E, Marchlinski FE. Localizing the critical isthmus of postinfarct ventricular tachycardia: the value of pace-mapping during sinus rhythm. *Heart Rhythm*. 2014 Feb;11(2):175-81. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.10.042. PMID: 24513915.
87. Moss AJ, Greenberg H, Case RB, Zareba W, Hall WJ, Brown MW, Daubert JP, McNitt S, Andrews ML, Elkin AD; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II (MADIT-II) Research Group. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. *Circulation*. 2004 Dec

- 21;110(25):3760-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000150390.04704.B7. Epub 2004 Dec 6. PMID: 15583079.
88. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, Thorpe K, Champagne J, Talajic M, Coutu B, Gronefeld GC, Hohnloser SH; Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA*. 2006 Jan 11;295(2):165-71. doi: 10.1001/jama.295.2.165. PMID: 16403928.
89. Blandino A, Bianchi F, Frankel DS, Liang JJ, Mazzanti A, D'Ascenzo F, Masi AS, Grossi S, Musumeci G. Safety and efficacy of catheter ablation for ventricular tachycardia in elderly patients with structural heart disease: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2023 Jan;66(1):179-192. doi: 10.1007/s10840-021-01007-w. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34436722.
90. Shen L, Liu S, Zhang Z, Xiong Y, Lai Z, Hu F, Zheng L, Yao Y. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and biventricular involvement. *Europace*. 2024 Mar 1;26(3):euae059. doi: 10.1093/europace/euae059. PMID: 38417843; PMCID: PMC10946245.
91. Santangeli P, Zado ES, Supple GE, Haqqani HM, Garcia FC, Tschabrunn CM, Callans DJ, Lin D, Dixit S, Hutchinson MD, Riley MP, Marchlinski FE. Long-Term Outcome With Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Dec;8(6):1413-21. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003562. Epub 2015 Nov 6. PMID: 26546346.
92. Marchlinski DF, Tschabrunn CM, Zado ES, Santangeli P, marchlinski FE. Right bundle branch block ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy more commonly originates from the right ventricle: Criteria for

- identifying chamber of origin. *Heart Rhythm*. 2021;18:163-171. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.08.016
93. Belhassen B, Laredo M, Roudijk RW, Peretto G, Zahavi G, Sen-Chowdhry S, Badenco N, Te Riele ASJM, Sala S, Duthoit G, van Tintelen JP, Paglino G, Sellal JM, Gasperetti A, Arbelo E, Andorin A, Ninni S, Rollin A, Peichl P, Waintraub X, Bosman LP, Pierre B, Nof E, Miles C, Tfelt-Hansen J, Protonotarios A, Giustetto C, Sacher F, Hermida JS, Havranek S, Calo L, Casado-Arroyo R, Conte G, Letsas KP, Zorio E, Bermúdez-Jiménez FJ, Behr ER, Beinart R, Fauchier L, Kautzner J, Maury P, Lacroix D, Probst V, Brugada J, Duru F, de Chillou C, Bella PD, Gandjbakhch E, Hauer R, Milman A. The prevalence of left and right bundle branch block morphology ventricular tachycardia amongst patients with arrhythmogenic cardiomyopathy and sustained ventricular tachycardia: insights from the European Survey on Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Europace*. 2022 Feb 2;24(2):285-295. doi: 10.1093/europace/euab190. PMID: 34491328.
94. Laredo M, Tovia-Brodie O, Milman A, Michowitz Y, Roudijk RW, Peretto G, Badenco N, Te Riele ASJM, Sala S, Duthoit G, Arbelo E, Ninni S, Gasperetti A, van Tintelen JP, Paglino G, Waintraub X, Andorin A, Peichl P, Bosman LP, Calo L, Giustetto C, Radinovic A, Jorda P, Casado-Arroyo R, Zorio E, Bermúdez-Jiménez FJ, Behr ER, Havranek S, Tfelt-Hansen J, Sacher F, Hermida JS, Nof E, Casella M, Kautzner J, Lacroix D, Brugada J, Duru F, Bella PD, Gandjbakhch E, Hauer R, Belhassen B. Electrocardiographic findings in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy and right bundle branch block ventricular tachycardia. *Europace*. 2023 Mar 30;25(3):1025-1034. doi: 10.1093/europace/euac267. PMID: 36635857; PMCID: PMC10062349.
95. Ebert M, Wijnmaalen AP, de Riva M, Trines SA, Androulakis AFA, Glashan CA, Schalijs MJ, Peter van Tintelen J, Jongbloed JDH, Zeppenfeld K. Prevalence and Prognostic Impact of Pathogenic Variants in Patients With Dilated Cardiomyopathy

- Referred for Ventricular Tachycardia Ablation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020 Sep;6(9):1103-1114. doi: 10.1016/j.jacep.2020.04.025. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32972544.
96. Kumar S, Androulakis AF, Sellal JM, Maury P, Gandjbakhch E, Waintraub X, Rollin A, Richard P, Charron P, Baldinger SH, Macintyre CJ, Koplan BA, John RM, Michaud GF, Zeppenfeld K, Sacher F, Lakdawala NK, Stevenson WG, Tedrow UB. Multicenter Experience With Catheter Ablation for Ventricular Tachycardia in Lamin A/C Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016 Aug;9(8):e004357. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004357. PMID: 27506821.
97. Gasperetti A, Peretto G, Muller SA, Hasegawa K, Compagnucci P, Casella M, Murray B, Tichnell C, Carrick RT, Cadrin-Tourigny J, Schiavone M, James C, Amin AS, Saguner AM, Dello Russo A, Tondo C, Stevenson W, Della Bella P, Calkins H, Tandri H. Catheter Ablation for Ventricular Tachycardia in Patients With Desmoplakin Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2024 Mar;10(3):487-498. doi: 10.1016/j.jacep.2023.11.017. Epub 2024 Jan 10. PMID: 38206263.
98. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405-424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
99. Thomason HA, Scothern A, McHarg S, Garrod DR. Desmosomes: adhesive strength and signalling in health and disease. *Biochem J.* 2010 Aug 1;429(3):419-33. doi: 10.1042/BJ20100567. PMID: 20626351.
100. Gallicano GI, Kouklis P, Bauer C, Yin M, Vasioukhin V, Degenstein L, Fuchs E. Desmoplakin is required early in development for assembly of desmosomes and

- cytoskeletal linkage. *J Cell Biol.* 1998 Dec 28;143(7):2009-22. doi: 10.1083/jcb.143.7.2009. PMID: 9864371; PMCID: PMC2175222.
101. Kouklis PD, Hutton E, Fuchs E. Making a connection: direct binding between keratin intermediate filaments and desmosomal proteins. *J Cell Biol.* 1994 Nov;127(4):1049-60. doi: 10.1083/jcb.127.4.1049. PMID: 7525601; PMCID: PMC2200061.
102. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, Cabezas JC, Common J, Purkis PE, Whittock N, Leigh IM, Stevens HP, Kelsell DP. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet.* 2000 Nov 1;9(18):2761-6. doi: 10.1093/hmg/9.18.2761. PMID: 11063735.
103. Godsel LM, Hsieh SN, Amargo EV, Bass AE, Pascoe-McGillicuddy LT, Huen AC, Thorne ME, Gaudry CA, Park JK, Myung K, Goldman RD, Chew TL, Green KJ. Desmoplakin assembly dynamics in four dimensions: multiple phases differentially regulated by intermediate filaments and actin. *J Cell Biol.* 2005 Dec 19;171(6):1045-59. doi: 10.1083/jcb.200510038. PMID: 16365169; PMCID: PMC2171300.
104. Deribe YL, Pawson T, Dikic I. Post-translational modifications in signal integration. *Nat Struct Mol Biol.* 2010 Jun;17(6):666-72. doi: 10.1038/nsmb.1842. Epub 2010 May 23. PMID: 20495563.
105. Meinke P, Nguyen TD, Wehnert MS. The LINC complex and human disease. *Biochem Soc Trans.* 2011 Dec;39(6):1693-7. doi: 10.1042/BST20110658. PMID: 22103509.
106. Rajkumar R, Sembrat JC, McDonough B, Seidman CE, Ahmad F. Functional effects of the TMEM43 Ser358Leu mutation in the pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *BMC Med Genet.* 2012 Mar 29;13:21. doi: 10.1186/1471-2350-13-21. PMID: 22458570; PMCID: PMC3352248.
107. Siragam V, Cui X, Masse S, Ackerley C, Aafaqi S, Strandberg L, Tropak M, Fridman MD, Nanthakumar K, Liu J, Sun Y, Su B, Wang C, Liu X, Yan Y, Mendlowitz A,

- Hamilton RM. TMEM43 mutation p.S358L alters intercalated disc protein expression and reduces conduction velocity in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *PLoS One*. 2014 Oct 24;9(10):e109128. doi: 10.1371/journal.pone.0109128. PMID: 25343256; PMCID: PMC4208740.
108. Herdegen T, Waetzig V. AP-1 proteins in the adult brain: facts and fiction about effectors of neuroprotection and neurodegeneration. *Oncogene*. 2001 Apr 30;20(19):2424-37. doi: 10.1038/sj.onc.1204387. PMID: 11402338.
109. Petrich BG, Eloff BC, Lerner DL, Kovacs A, Saffitz JE, Rosenbaum DS, Wang Y. Targeted activation of c-Jun N-terminal kinase in vivo induces restrictive cardiomyopathy and conduction defects. *J Biol Chem*. 2004 Apr 9;279(15):15330-8. doi: 10.1074/jbc.M314142200. Epub 2004 Jan 23. PMID: 14742426.
110. Wolf CM, Wang L, Alcalai R, Pizard A, Burgon PG, Ahmad F, Sherwood M, Branco DM, Wakimoto H, Fishman GI, See V, Stewart CL, Conner DA, Berul CI, Seidman CE, Seidman JG. Lamin A/C haploinsufficiency causes dilated cardiomyopathy and apoptosis-triggered cardiac conduction system disease. *J Mol Cell Cardiol*. 2008 Feb;44(2):293-303. doi: 10.1016/j.yjmcc.2007.11.008. Epub 2007 Dec 3. PMID: 18182166; PMCID: PMC3011813.
111. van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooi AJ, van Tintelen JP, van den Berg MP, Pilotto A, Pasotti M, Jenkins S, Rowland C, Aslam U, Wilde AA, Perrot A, Pankuweit S, Zwinderman AH, Charron P, Pinto YM. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 31;59(5):493-500. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.078. PMID: 22281253.
112. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, Stalens C, Sacher F, Babuty D, Trochu JN, Moubarak G, Savvatis K, Porcher R, Laforêt P, Fayssoil A, Marijon E, Stojkovic T, Béhin A, Leonard-Louis S, Sole G, Labombarda F,

- Richard P, Metay C, Quijano-Roy S, Dabaj I, Klug D, Vantuyghem MC, Chevalier P, Ambrosi P, Salort E, Sadoul N, Waintraub X, Chikhaoui K, Mabo P, Combes N, Maury P, Sellal JM, Tedrow UB, Kalman JM, Vohra J, Androulakis AFA, Zeppenfeld K, Thompson T, Barnerias C, Bécane HM, Bieth E, Boccara F, Bonnet D, Bouhour F, Boulé S, Brehin AC, Chapon F, Cintas P, Cuisset JM, Davy JM, De Sandre-Giovannoli A, Demurger F, Desguerre I, Dieterich K, Durigneux J, Echaniz-Laguna A, Eschalier R, Ferreira A, Ferrer X, Francannet C, Fradin M, Gaborit B, Gay A, Hagège A, Isapof A, Jeru I, Juntas Morales R, Lagrue E, Lamblin N, Lascols O, Laugel V, Lazarus A, Leturcq F, Levy N, Magot A, Manel V, Martins R, Mayer M, Mercier S, Meune C, Michaud M, Minot-Myhié MC, Muchir A, Nadaj-Pakleza A, Péréon Y, Petiot P, Petit F, Praline J, Rollin A, Sabouraud P, Sarret C, Schaeffer S, Taithe F, Tard C, Tiffreau V, Toutain A, Vatier C, Walther-Louvier U, Eymard B, Charron P, Vigouroux C, Bonne G, Kumar S, Elliott P, Duboc D. Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies. *Circulation*. 2019 Jul 23;140(4):293-302. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039410. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31155932.
113. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagres N, de Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstrael A, Volterrani M; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022 Oct 21;43(40):3997-4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262. PMID: 36017572.
114. Barriales-Villa R, Ochoa JP, Larrañaga-Moreira JM, Salazar-Mendiguchía J, Díez-López C, Restrepo-Córdoba MA, Álvarez-Rubio J, Robles-Mezcua A, Olmo-Conesa MC, Nicolás-Rocamora E, Sanz J, Villacorta E, Gallego-Delgado M, Yotti R, Espinosa

- MÁ, Manovel A, Rincón-Díaz LM, Jiménez-Jaimez J, Bermúdez-Jiménez FJ, Basurte-Elorz MT, Climent-Payá V, García-Álvarez MI, Rodríguez-Palomares JF, Limeres-Freire J, Pérez-Guerrero A, Cantero-Pérez EM, Peña-Peña ML, Palomino-Doza J, Crespo-Leiro MG, García-Pinilla JM, Zorio E, Ripoll-Vera T, García-Pavía P, Ortiz-Genga M, Monserrat L. Risk predictors in a Spanish cohort with cardiac laminopathies. The REDLAMINA registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021 Mar;74(3):216-224. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2020.03.026. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32616434.
115. Cannie DE, Syrris P, Protonotarios A, Bakalakos A, Pruny JF, Ditaranto R, Martinez- Veira C, Larrañaga-Moreira JM, Medo K, Bermúdez-Jiménez FJ, Ben Yaou R, Leturcq F, Mezcuca AR, Marini-Bettolo C, Cabrera E, Reuter C, Limeres Freire J, Rodríguez-Palomares JF, Mestroni L, Taylor MRG, Parikh VN, Ashley EA, Barriales-Villa R, Jiménez-Jaimez J, Garcia-Pavia P, Charron P, Biagini E, García Pinilla JM, Bourke J, Savvatis K, Wahbi K, Elliott PM. Emery-Dreifuss muscular dystrophy Type 1 is associated with a high risk of malignant ventricular arrhythmias and end-stage heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Dec 21;44(48):5064-5073. doi: 10.1093/eurheartj/ehad561. PMID: 37639473; PMCID: PMC10733739.
116. Futyma P, Chen S, Enriquez A, Pürerfellner H, Santangeli P. Bipolar ablation of ventricular arrhythmias: Step-by-step. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023;34(12):2599-2606. doi: 10.1111/jce.16131.
117. Valderrábano M, Fuentes Rojas SC, Lador A, Patel A, Schurmann PA, Tapias C, Rodríguez D, Carlos Sáenz L, Malahfji M, Shah DJ, Mathuria N, Dave AS. Substrate Ablation by Multivein, Multiballoon Coronary Venous Ethanol for Refractory Ventricular Tachycardia in Structural Heart Disease. *Circulation*. 2022 Nov 29;146(22):1644-1656. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060882. Epub 2022 Nov 2. Erratum in: *Circulation*. 2023 Jan 10;147(2):e31. doi: 10.1161/CIR.0000000000001118. PMID: 36321460; PMCID: PMC9712228.

118. Bianchi S, Marchesano D, Magnocavallo M, Polselli M, di Renzi P, Grimaldi G, Cauti FM, Borrazzo C, El Gawhary R, Bisignani A, Campoli M, Castelluccia A, Porcelli D, Rossi P, Gentile P. Magnetic Resonance-Guided Stereotactic Radioablation for Septal Ventricular Tachycardias. *JACC Clin Electrophysiol.* 2024 Sep 13:S2405-500X(24)00749-7. doi: 10.1016/j.jacep.2024.08.008. Epub ahead of print. PMID: 39387741.
119. Lozano-Granero C, Hirokami J, Franco E, Tohoku S, Matía-Francés R, Schmidt B, Hernández-Madrid A, Zamorano Gómez JL, Moreno J, Chun J. Case Series of Ventricular Tachycardia Ablation With Pulsed-Field Ablation: Pushing Technology Further (Into the Ventricle). *JACC Clin Electrophysiol.* 2023 Sep;9(9):1990-1994. doi: 10.1016/j.jacep.2023.03.024. Epub 2023 May 24. PMID: 37227358.
120. Bourier F, Takigawa M, Lam A, Vlachos K, Ramirez FD, Martin CA, Frontera A, Kitamura T, Duchateau J, Pambrun T, Derval N, Denis A, Cox J, Cabrita D, Babkin A, Constantin M, Jais P, Sacher F, Dubois R, Bernus O, Haissaguerre M, Hocini M. Ultralow temperature cryoablation: Safety and efficacy of preclinical atrial and ventricular lesions. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021 Mar;32(3):570-577. doi: 10.1111/jce.14907. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33476463.

11. ANEXO-I



DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D. ANTONIO SALMERÓN GARCÍA, EN CALIDAD DE SECRETARIO DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE LA PROVINCIA DE GRANADA (CEI/CEIM GRANADA)

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor/investigador: , para realizar el estudio titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: *CARACTERIZACIÓN ELECTROFISIOLÓGICA DE LAS TAQUICARDIAS VENTRICULARES SOSTENIDAS EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA: ESTUDIO DE CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO.*

Código protocolo: *TVMS-MCA*

Código Portal de Ética: *1689-N-22*

Investigador Principal: *Juan Jiménez Jaimez*

Centro: *HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES*

Versión de los documentos:

Protocolo	Versión: 1.0 de fecha 23/09/2022
HIP	Versión: 1.0 de fecha 23/09/2022
CI	Versión: 1.0 de fecha 23/09/2022

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el proyecto.
- El protocolo del estudio contempla de forma adecuada toda la legislación aplicable.
- Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Por lo que este Comité ha acordado emitir **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización de dicho estudio, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro/os correspondiente/s determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevarlo a cabo.

En el caso de que su estudio requiera acceso y uso de la información sanitaria contenida en los sistemas de información del sSistema Sanitario Público de Andalucía, tendrán que estar a lo establecido en la Resolución Conjunta 1/2021 de fecha 04/12/2021, de la Secretaría General de Investigación, Desarrollo e Innovación en Salud de la Consejería de Salud y Familias y de la Dirección Gerencia del SAS, por la que se aprueban las Instrucciones para la ordenación de acceso y uso de la información sanitaria contenida en los sistemas de información del Sistema Sanitario Público de Andalucía con fines de investigación e innovación por la entidades dependientes de la Consejería de Salud y Familias.

Lo que firmo en Granada

Código:	6hWMS739PFIRMApk45YWVe0BQL3LBP	Fecha:	27/01/2023	
Firmado Por	ANTONIO SALMERON GARCIA	Página	1/3	
Url De Verificación	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/			

Es responsabilidad del Investigador Principal garantizar que todos los investigadores asociados con este proyecto, conozcan las condiciones de aprobación y los documentos aprobados.

El Investigador Principal debe informar a la Secretaría del CEIm, mediante una enmienda, informe anual de seguimiento o notificación, de:

- Cualquier cambio significativo en el proyecto y la razón de ese cambio, incluida una indicación de las implicaciones éticas (si las hubiera)
- Cualquier evento imprevisto o inesperado, como desviaciones de protocolo
- El cambio de Investigador Principal
- Informe anual de seguimiento
- La fecha de finalización del estudio
- Informe final del estudio y/o publicación de resultados

ANEXO I COMPOSICIÓN DEL CEI/CEIM DE GRANADA


El Comité, tanto en su composición como en los PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

En dicha reunión del Comité se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador o se detecte conflicto de interés, este se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:


PRESIDENTA: D ^a Aurora Bueno Cavanillas	Catedrática M. Preventiva y S. Pública (UGR)
VICEPRESIDENTA: D ^a Paloma Muñoz de Rueda	Doctora en Ciencias Biológicas - Unidad de Apoyo Investig - HUCSC
SECRETARIO: D. Antonio Salmerón García	F.E.A Farmacia Hospitalaria.- HUCSC
VOCALES:	
Arias Santiago, Salvador	F.E.A. Dermatología UGR (Vinculado HUVN)
Cardona Contreras, Jesús	F.E.A. Obstetricia y Ginecología HUCSC
Cobos Vargas, Angel	Enfermero HUCSC. Responsable Seguridad del Paciente
Cuadros Celorrrio, Marta Eugenia	Doctora en Farmacia UGR
Delgado Pérez, Juan Ramón	F.E.A. HUVN (Jefe Sección Oncología)
Del Pozo Gavilán, Esperanza	Catedrática Farmacología Clínica UGR
Domenech Gil, Luis Miguel	Enfermero HUCSC

Código:	6hwMS739PFIRMApk4SYWVEoBQL3LBP	Fecha:	27/01/2023	
Firmado Por	ANTONIO SALMERON GARCIA			
Url De Verificación	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	Página	2/3	

Domínguez Almendros, Sonia	Metodóloga/Estadística HUCSC
Espínola García, Esther	Distrito Granada-Metropolitano (Farmacéutica AP)
Gálvez Martín, Patricia	Doctora en Farmacia.- BIOIBERICA S.A.U
García Lirola, M ^a . Ángeles	Distrito Granada-Metropolitano (Farmacéutica A.P)
García Valverde, M ^a . Dolores	Profesora Facultad Derecho.-Doctora en Derecho
Gorlat Sánchez, Berta	Enfermera/Supervisora HUVN
Gujosa Campos, Pilar	Distrito Granada-Metropolitano (Epidemiología)
Jiménez Pacheco, Antonio	F.E.A Urología.- HUCSC
López Guadalupe, Miguel	Miembro LEGO – Prof. titular H ^a UGR
Luque Martínez, Francisco M.	Técnico Función Adtva.- HUVN
Manzano Manzano, Fco. Luis	F.E.A. Medicina Intensiva (HUVN)
Marín Jiménez, Rafael	Técnico Oficina Delegado Protección de datos del SSPA
Martin Díaz, Manuel	F.E.A. Cirugía General HOSP. Santa Ana Motril
Martínez Galán, Joaquina	F.E.A. Oncología Médica HUVN
Martínez García, Encarnación	Matrona.- Hospital Alta Resolución Guadix
Martínez González, Luis Javier	Doctor en Ciencias Biológicas. Investigador GENYO
Molina Rivas, Esther	Porfesora Facultad Ciencias Salud (Enfermera)
Morales Romero, Antonio	Enfermero .- Distrito Granada-Metropolitano
Morón Romero, Rocío	F.E.A Farmacia Hospitalaria HUCSC
Mozas Moreno, Juan	F.E.A. Obstetricia y Ginecología UGR Vinculado HUVN
O`Valle Ravassa, Francisco Javier	Vicerrectorado de Investigación UGR
Pérez Fernández , Antonio Juan	C. Ética Asistencial AGS Sur
Sánchez López, José Darío	F.E.A Cirugía Oral y Maxilofacial.- HUVN

Que dicho Comité está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

Lo que firmo en Granada a

Código:	6hwMS739PFIRMApk4SYWVEoBQL3LBP	Fecha:	27/01/2023	
Firmado Por	ANTONIO SALMERON GARCIA			
Url De Verificación	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	Página	3/3	

12. ANEXO-II

Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology

ORIGINAL ARTICLE

Electrophysiological Phenotype-Genotype Study of Sustained Monomorphic Ventricular Tachycardia in Inherited, High Arrhythmic Risk, Left Ventricular Cardiomyopathy

Eva Cabrera-Borrego¹, MD; Francisco J. Bermúdez-Jiménez², MD, PhD; Alessio Gasperetti³, MD, PhD; Harikrishna S. Tandri⁴, MD, PhD; Pablo J. Sánchez-Millán⁵, MD, PhD; Manuel Molina-Lerma⁶, MD; Ivo Roca-Luque⁷, MD, PhD; Sara Vázquez-Calvo, MD; Paolo Compagnucci⁸, MD, PhD; Michela Casella⁹, MD, PhD; Claudio Tondo¹⁰, MD, PhD; Petr Peichl¹¹, MD, PhD; Giovanni Peretto¹², MD, PhD; Elena Paiotti¹³, MD; Ardan M Saguner¹⁴, MD; Pablo García-Pavía¹⁵, MD, PhD; Nerea Mora-Ayestarán¹⁶, MD; José M Larrañaga-Moreira¹⁷, MD; Pablo Fernández de Aspe¹⁸, MD; Roberto Barriales-Villa¹⁹, MD, PhD; Carmen Muñoz-Esparza, MD, PhD; Esther Zorio²⁰, MD, PhD; Julia Martínez-Solé²¹, MD; Luis Lopes²², MD, PhD; Johanna B. Tonko²³, MD; Pier Lambiase²⁴, MBBS, PhD; Perry M. Elliott²⁵, MBBS, MD; Moisés Rodríguez-Mañero²⁶, MD, PhD; Victoria Cañadas-Godoy²⁷, MD, PhD; Sebastian Giacomani²⁸, MD; Miguel Álvarez-López, MD, PhD; Rosa Macías-Ruiz²⁹, MD, PhD; W.J. McKenna³⁰, MD, DSc; Luis Tercedor-Sánchez³¹, MD; Juan Jiménez-Jáimez³², MD, PhD

BACKGROUND: Among inherited cardiomyopathies involving the left ventricle, whether dilated or not, certain genotypes carry a well-established arrhythmic risk, notably manifested as sustained monomorphic ventricular tachycardia (SMVT). Nonetheless, the precise localization and electrophysiological profile of this substrate remain undisclosed across different genotypes.

METHODS: Patients diagnosed with cardiomyopathy and left ventricle involvement due to high-risk genetic variants and SMVT treated by electrophysiological study were recruited from 18 European/US centers. Electrophysiological study, imaging, and outcomes data after ablation were assessed in relation to genotype.

RESULTS: Seventy-one patients were included (49.6 Q1–Q3 [40–60] years, 76% men). They were divided into 4 groups according to the affected protein: desmosomal (*DSP*, *PKP2*, *DSG2*, and *DSC2*), nuclear membrane (*LMNA* and *TMEM43*), cytoskeleton (*FLNC* and *DES*), and sarcoplasmic reticulum (*PLN*). Desmosomal genes, *TMEM43*, and *PLN* were associated with biventricular disease, while variants in *LMNA* and cytoskeleton genes had predominant left ventricle involvement ($P=0.001$). The location of the clinical-SMVT substrate was significantly different based on genotype ($P=0.005$). *DSP* and cytoskeleton genes presented SMVTs with right bundle branch block morphology, which origin was identified in the inferolateral segments of the left ventricle. The other desmosomal genes (*PKP2* and *DSG2*), along with *TMEM43*, showed SMVTs with left bundle branch block morphology and predominantly right ventricular substrate. In contrast, *LMNA* substrate was mainly observed in the interventricular septum. During a median of 26 Q1–Q3 (10.6–65) months, 27% of patients experienced recurrences of clinical SMVT with differences between genotypes (log-rank 0.016). Nuclear membrane genes demonstrated the highest recurrence rate compared with desmosomal genes (hazard ratio, 4.56 [95% CI, 1.5–13.8]).

Correspondence to: Francisco José Bermúdez Jiménez, MD, PhD, University of Granada, Av/Fuerzas Armadas, s/n, 18014, Granada, Spain, Email bermudezfrancisco23y@gmail.com; or Juan Jiménez Jáimez, MD, PhD, University of Granada, Av/Fuerzas Armadas, s/n, 18014, Granada, Spain, Email jimenez.jaimez@gmail.com

Supplemental Material is available at <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIRCEP.124.013145>.

For Sources of Funding and Disclosures, see page XXX.

© 2024 American Heart Association, Inc.

Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology is available at www.ahajournals.org/journal/circep

13. ANEXO-III

Tabla 1. Resultados del estudio genético de cada uno de los pacientes incluidos.

Número de paciente	Gen	c. ADN	p. Proteína	Estado	Tipo de variante	Patogenicidad	Segundas variantes
1	<i>DSP</i>	c.682_684del	p.Ile228Hisfs*29	Heterocigoto	Truncamiento	P	(-)
2	<i>FLNC</i>	c.4288+2T>G	-	Heterocigoto	Truncamiento	P	(-)
3	<i>LMN_A</i>	c.214C>T	p.Arg72Cys	Heterocigoto	Missense	P	(-)
4	<i>DSP</i>	c.7697_7698insG	p.Val2567Cysfs*14	Heterocigoto	Truncamiento	P	(-)
5	<i>DSG2</i>	c.146G>A	p.Arg49His	Heterocigoto	Missense	P	(-)
6	<i>DSC2</i>	c.1123C>T	p.Arg375*	Heterocigoto	Truncamiento	P	<i>TTN</i> - c.17086+1G>A (PP)
7	<i>FLNC</i>	c.6983_6984delT>G	p.Val2328Glyfs*27	Heterocigoto	Truncamiento	P	(-)
8	<i>LMN_A</i>	c.1A>T	p.Met1Leu	Heterocigoto	Missense	P	(-)
9	<i>DSP</i>	c.313C>T	p.Arg105Ter	Heterocigoto	Truncamiento	P	(-)
10	<i>LMN_A</i>	c.1262_1263del	p.Leu421del	Heterocigoto	Truncamiento	P	(-)
11	<i>PKP2</i>	c.1440_1444del	p.Asn480Lys	Heterocigoto	Truncamiento	P	(-)
12	<i>DSP</i>	c.3499_351del	p.Lys1167del	Heterocigoto	Truncamiento	P	(-)
13	<i>FLNC</i>	c.7235C>G	p.Thr2412Ser	Heterocigoto	Truncamiento	P	(-)
14	<i>DSP</i>	c.699G>A	p.Trp233Ter	Heterocigoto	Truncamiento	P	(-)
15	<i>FLNC</i>	c.1621C>T	p.Arg541Cys	Heterocigoto	Missense	P	(-)
16	<i>FLNC</i>	c.1380G>C	p.Glu460Asp	Heterocigoto	Missense	PP	(-)
17	<i>FLNC</i>	c.4811C>T	p.Pro1604Leu	Heterocigoto	Missense	PP	<i>DES</i> - p.His326Arg (VSI)
18	<i>FLNC</i>	c.4811C>T	p.Pro1604Leu	Heterocigoto	Missense	PP	<i>DES</i> - p.His326Arg (VSI)
19	<i>LMN_A</i>	c.172G>A	p.Gly58Arg	Heterocigoto	Truncamiento	PP	(-)

20	<i>DSP</i>	c.6208G >A	p. Asp2070As n	Heterocigoto	Missense	PP	(-)
21	<i>PKP2</i>	c.2144A >T	p.Asn715Ile	Heterocigoto	Truncamiento	PP	(-)
22	<i>DSG2</i>	c.136A> T	p.Arg46Trp	Heterocigoto	Missense	P	(-)
23	<i>TME M43</i>	c.1073C >T	p.Ser358Le u	Heterocigoto	Missense	P	(-)
24	<i>TME M43</i>	c.1073C >T	p.Ser358Le u	Heterocigoto	Missense	P	(-)
25	<i>TME M43</i>	c.1073C >T	p.Ser358Le u	Heterocigoto	Missense	P	(-)
26	<i>DSG2</i>	c.485A> T	p.Asp162V al	Heterocigoto	Truncamiento	PP	(-)
27	<i>DSG2</i>	c.1003A >G	p.Thr335Al a	Heterocigoto	Missense	PP	(-)
28	<i>DSP</i>	c.3116A >G	p.Glu1039G ly	Heterocigoto	Truncamiento	P	(-)
29	<i>DSP</i>	c.7205G >C	p.Ser240T hr	Heterocigoto	Truncamiento	PP	(-)
30	<i>DSP</i>	c.4531C >T	p.Gln1511T er	Heterocigoto	Truncamiento	P	(-)
31	<i>DSP</i>	c.3116A >G	p.Glu1039G ly	Heterocigoto	Truncamiento	P	(-)
32	<i>DSP</i>	c.5317_5 319del	p.Leu1773d el	Heterocigoto	Truncamiento	P	(-)
33	<i>DSP</i>	c.7206T >G	p.Ser240Ar g	Heterocigoto	Truncamiento	PP	(-)
34	<i>PKP2</i>	c.1237C >T	p.Arg413Te r	Heterocigoto	Truncamiento	P	(-)
35	<i>PKP2</i>	c.1872G >T	p.Lys624An s	Heterocigoto	Missense	PP	(-)
36	<i>LMN A</i>	c.214C> T	p.Arg72Cys	Heterocigoto	Missense	PP	(-)
37	<i>TME M43</i>	c.1073C >T	p.Ser358Le u	Heterocigoto	Missense	P	(-)
38	<i>DES</i>	c.1181T >A	p.Val394Gl u	Heterocigoto	Missense	PP	(-)
39	<i>DES</i>	c.1181T >A	p.Val394Gl u	Heterocigoto	Missense	PP	(-)
40	<i>LMN A</i>	c.568C> T	p.Arg190Tr p	Heterocigoto	Missense	P	(-)
41	<i>TME M43</i>	c.1073C >T	p.Ser358Le u	Heterocigoto	Missense	P	(-)
42	<i>PKP2</i>	c.1780C >T	p.Gln594Te r	Heterocigoto	Truncamiento	P	(-)
43	<i>DSP</i>	c.861T> G	p.Asn287Ly s	Heterocigoto	Missense	P	(-)

44	<i>DSP</i>	c.861T>G	p.Asn287Lys	Heterocigoto	Missense	P	(-)
45	<i>TME M43</i>	c.1073C>T	p.Ser358Leu	Heterocigoto	Missense	P	(-)
46	<i>PKP2</i>	c.1237C>T	p.Arg413Ter	Heterocigoto	Truncamiento	P	(-)
47	<i>PKP2</i>	c.1162C>T	p.Arg388Trp	Heterocigoto	Truncamiento	P	(-)
48	<i>DSP</i>	c.7123G>A	p.Gly2735Arg	Heterocigoto	Missense	PP	(-)
49	<i>DSP</i>	c.7096C>T	p.Arg2366Cys	Heterocigoto	Missense	P	(-)
50	<i>DSP</i>	c.7096C>T	p.Arg2366Cys	Heterocigoto	Missense	P	(-)
51	<i>DSP</i>	c.861T>G	p.Asn287Lys	Heterocigoto	Missense	P	(-)
52	<i>PKP2</i>	c.1162C>T	p.Arg388Trp	Heterocigoto	Truncamiento	P	(-)
53	<i>DSP</i>	c.2821C>T	p.Arg941Ter	Heterocigoto	Truncamiento	P	(-)
54	<i>DSP</i>	c.2821C>T	p.Arg941Ter	Heterocigoto	Truncamiento	P	(-)
55	<i>FLNC</i>	c.3180del	p.Asp1061IlefsTer17	Heterocigoto	Truncamiento	P	(-)
56	<i>FLNC</i>	c.4477del	p.Val1493Cys	Heterocigoto	Truncamiento	PP	(-)
57	<i>FLNC</i>	c.2657_2658del	p.Lys886ThrfTer33	Heterocigoto	Truncamiento	PP	(-)
58	<i>PKP2</i>	p.Arg79Ter	p.Arg79Ter	Heterocigoto	Truncamiento	P	<i>DSP</i> - p.Ile2745Val (PB / VSI)
59	<i>LMN A</i>	c.481G>A	p.Glu161Lys	Heterocigoto	Missense	PP	(-)
60	<i>DSP</i>	c.5779C>G	p.Gln1927Glu	Heterocigoto	Truncamiento	P	(-)
61	<i>DSG2</i>	c.54G>A	p.Val18=	Heterocigoto	Missense	PP	<i>SCN5A</i> - p.Arg18Trp (PB / VSI)
62	<i>PLN</i>	c.40_42del	p.Arg14del	Heterocigoto	Missense	PP	(-)
63	<i>DES</i>	c.46C>T	p.Arg16Cys	Heterocigoto	Missense	PP	(-)
64	<i>PLN</i>	c.40_42del	p.Arg14del	Heterocigoto	Missense	PP	(-)
65	<i>DSG2</i>	c.2434G>A	p.Gly812Ser	Heterocigoto	Missense	PP	<i>DSG2</i> p.Gly812Ser (VSI)

							<i>DSG2</i> p.Arg46Gln (PP) <i>SCN5A</i> p.Asp1041Asn (VSI)
66	<i>DSG2</i>	c.484G>A	p.Asp162Asn	Heterocigoto	Missense	PP	<i>SNTA1</i> - p.Glu363Ala (PB)
67	<i>DSG2</i>	c.908C>T	p.Ser303Phe	Heterocigoto	Missense	PP	<i>DSC2</i> - p.Val303Met (LB)
68	<i>PKP2</i>	c.259G>C	p.Val87Leu	Heterocigoto	Missense	PP	<i>MYH7</i> - p.Val39Met (VSI) <i>GJAI</i> - p.Arg76Ser (VSI)
69	<i>PKP2</i>	c.275T>A	p.Leu92Ter	Heterocigoto	Truncamiento	PP	(-)
70	<i>DSP</i>	c.2957A>C	p.Gln986Pro	Heterocigoto	Missense	PP	<i>LMNA</i> – p.His458His (PB)
71	<i>PKP2</i>	c.2140C>T	p.Arg714Trp	Heterocigoto	Missense	PP	(-)