



Universidad del Sureste
Campus Comitán de Domínguez, Chiapas
Licenciatura en Medicina Humana



MIOCARDIOPATA DILATADA

PASIÓN POR EDUCAR

Angelica Gonzalez Cantinca

Octavo Semestre

Grupo B

Biología Molecular

Dr. Omar Pineda

ÍNDICE

Miocardopatía dilatada.....	3
Distribución mundial.....	3
Base molecular.....	4
Etiopatogenia de MCD.....	5
Fisiología de MCD.....	6
Patogenia de MCD.....	7
Diagnostico.....	8
Tratamiento.....	10
Pronóstico.....	12
Anexos.....	14
Bibliografía.....	15

MIOCARDIOPATIA DILATADA

Se define como miocardiopatía dilatada a la combinación de dilatación y de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o de ambos ventrículos. Puede ser hereditaria y puede afectar a uno a más miembros de una familia. Esto significa que es causada por una mutación en uno o más genes que pueden transmitirse de padre a hijos. Su origen puede ser idiopático o específico (de origen isquémico, hipertenso o, inflamatorio u otros). De tal forma que se puede expresar clínicamente como un hallazgo casual de cardiomegalia, o ser responsable de arritmia, embolismo, insuficiencia cardíaca o de muerte súbita.

DISTRIBUCIÓN MUNDIAL

La epidemiología de esta afección es bastante compleja, debido a diversos diagnósticos erróneos, reclasificaciones continuas y definiciones cambiantes. Sin embargo los datos de prevalencia provienen de un estudio poblacional realizado en el condado de Olmsted (Minnesota EE.UU.) en donde las tasas de prevalencia fueron más altas para los hombres, con una proporción hombre/mujer de 3:11.

Teniendo tasas de prevalencia ajustadas por edad y sexo alcanzaron 36,5/100 000 sujetos, y las tasas de incidencia se encontraron en 6/100 000 personas al año. Los pacientes más jóvenes (menores de 55 años) se vieron afectados con mayor frecuencia. En diferentes etnias sugieren un riesgo de 2,7 veces mayor asociado con la raza negra.

La MCD idiopática representa alrededor del 30% de los casos, mientras que las manifestaciones secundarias a causas de isquemias e infecciosas representan el 70% restante. Se estima que la prevalencia de MCD idiopática es de 40 casos/100 000, y la MCD familiar representa alrededor del 30%. Probablemente las causas genéticas constituyen un número incluso mayor de casos, pero suelen ser esporádicas debido a una mutación de novo y no tienen características familiares.

Debido a la alta prevalencia de la cardiopatía isquémica en la población general como causa de disfunción sistólica, es común agrupar a los pacientes con MCD en dos grupos de acuerdo con la presencia o no de enfermedad coronaria obstructiva, como MCD de causa isquémica o no isquémica. En la práctica clínica diaria, con frecuencia se diagnostica como MCD a los pacientes en insuficiencia cardíaca congestiva por disfunción sistólica.

BASE MOLECULAR

La genética puede clasificarse partiendo del modo de herencia; como la MCD autonómica, ligada al cromosoma X y mitocondria. La MCD familiar de herencia autonómica dominante puede clasificarse adicionalmente en MCD aislada y MCD con alteraciones de la conducción cardíaca.

Se ha encontrado los loci de MCD sin trastornos de la conducción en 1q32, 9q13, 10q24 y 2q14. Los loci para la MCD con trastornos de la conducción son 1p1-1p1, 3p22-25, 6q23 y 2q31. Las alteraciones de la conducción incluyen un bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado en donde se genera una fibrilación auricular o bradicardia severa. Se desarrolla en la cuarta a quinta décadas de la vida, hasta la fecha no se han identificado ninguno de los genes responsables de la MCD en estos loci.

La base genética más frecuentemente vinculada al desarrollo de MCD se encuentra en variantes asociadas a genes que codifican proteínas sarcoméricas, principalmente el gen que codifica la titina (TTN), implicado hasta en un 20% de MCD hereditarias. La mayoría tienen un patrón de herencia autosómico dominante, y en pocos casos recesivo. Debemos mencionar que existen también formas sindrómicas de MCD, ligadas al cromosoma X; en estos casos la dilatación e insuficiencia cardíaca se dan de forma precoz en la adolescencia y primeros años de la edad adulta, sobre todo en varones. La afectación funcional contráctil es la base fisiopatológica fundamental de la mayoría de variantes genéticas identificadas, determinada por una alteración en la interacción entre el citoesqueleto y el sarcómero.

Existen variantes específicas que predisponen a un aumento en la incidencia de arritmias y muerte súbita, pudiendo ser la primer expresión clínica de la enfermedad incluso previo a los cambios estructurales característicos, como es el caso de mutaciones en los genes que codifican la proteína de membrana fosfolamban (PLN), la lamina a/c (LMNA) y la desmina (DES). El deterioro de la función sistólica y la presencia de taquicardia ventricular no sostenida se han identificado como marcadores de riesgo de eventos arrítmicos.

ETIOPATOGENIA DE MCD

La Sociedad Europea de Cardiología clasifica las MCD dividiéndolas en genéticas o no genéticas, entendiéndose que además existe una interacción entre los factores extrínsecos o ambientales que modulan la genética.

El hallazgo en estudios poblacionales de una alta tasa de familiares afectados (20% a 50%) de pacientes portadores de MCD, hace sospechar un importante componente de herencia genética. En la mayoría de casos las mutaciones presentan una herencia autosómica dominante, aunque también las hay con formas recesivas o ligadas al cromosoma X. La mayoría se encuentran en los genes que codifican estructuras del sarcómero, seguidos por las estructuras de los puntos de unión celular y de la membrana nuclear.

Las causas no genéticas se clasifican en tóxicas como lo es el consumo excesivo de alcohol y quimioterápicos. La miocardiopatía alcohólica es a menudo subdiagnosticada, ya que algunos estudios muestran una prevalencia de hasta el 20% de las MCD. En el caso de las drogas de quimioterapia existen tres tipos diferentes. Por un lado, la cardiotoxicidad tipo I (antraciclina) y por tirosínquinasa (imatinib); en estas el mecanismo pasa por necrosis celular, siendo por ende irreversible y asociada a mal pronóstico.

Las causas metabólicas, donde las hormonas tiroideas ejercen efectos sobre la contracción y la relajación del corazón y los estudios experimentales sugieren

fuertemente que intervienen en vías intracelulares fundamentales para la preservación de la estructura cardíaca y del rendimiento funcional del corazón, tanto en condiciones normales como patológicas. Influyen en la función diastólica y sistólica; además, la función contráctil del ventrículo se modifica según los cambios hemodinámicos asociados con los efectos de estas hormonas sobre el tono vascular periférico. Los trastornos tiroideos se asocian con aparición y progresión de la insuficiencia cardíaca.

La miocardiopatía periparto es poco frecuente, pero puede poner en riesgo la vida de la paciente. Es un trastorno definido por el desarrollo inexplicable de insuficiencia cardíaca sistólica hacia el final del embarazo o en el puerperio. La relevancia de esta entidad radica en la alta morbimortalidad que genera tanto para la madre como para el hijo, sobre todo en aquellos casos donde se realiza diagnóstico en forma tardía y en consecuencia se demora el inicio del tratamiento adecuado.

FISIOLOGÍA DE MCD

En este proceso se daña el músculo cardíaco y el corazón no puede bombear la sangre normalmente. El organismo tratará de compensar la disminución de la función cardíaca con un aumento en la cantidad de líquido que retiene y produciendo más sangre de lo normal. Las cavidades del corazón se dilatan (cardiomegalia) para poder recibir este mayor volumen de sangre. Esta dilatación en un primer momento puede restablecer en parte la fuerza de bombeo del corazón, pero con el tiempo el estiramiento del corazón termina dañando más al músculo cardíaco y acelerando su daño.

Cuando el corazón no puede contraerse bien da lugar a una acumulación de líquido en los pulmones, la región superior del abdomen y/o las piernas. Esta acumulación de líquido dificulta la respiración y produce hinchazón (edema). Éstos son dos síntomas comunes de insuficiencia cardíaca: Fatiga, dificultad para respirar (disnea), y edemas.

Cuando el corazón se dilata facilita que se produzcan ritmos cardíacos anormales (arritmias). La aparición de algunas de estas arritmias facilitan la formación de coágulos

dentro de las cavidades cardiacas que pueden desprenderse y obstruir algún vaso sanguíneo. Otras arritmias pueden desencadenar síncope e incluso muerte súbita. Y por último; por inflamación la miocarditis se define como una enfermedad inflamatoria del músculo cardíaco y es una causa importante de insuficiencia cardíaca aguda y muerte súbita. Es hoy por hoy una de las causas más frecuentes de MCD.

PATOGENIA EN MCD

Factores genéticos se han identificado anomalías en dos o más tipos de genes en el desarrollo de MD experimental murina. Los primeros son genes codificadores de proteínas estructurales organizadoras del aparato contráctil de los miocitos (distrofina y proteína muscular LIM). La distrofina pertenece a un complejo proteico que une el citoesqueleto muscular a la matriz extracelular, «anclando» los miocitos a su medio extracelular. Las mutaciones de distrofina serían responsables de la distrofia muscular de Duchenne ligada al cromosoma X. Mutaciones del gen del citoesqueleto MLP codificador de la proteína muscular LIM, responsable de organizar a las proteínas contráctiles en sarcómeros a lo largo del citoesqueleto de actina, originan una forma severa de MD en ratones similar a la humana. Alteraciones de otro tipo de gen, codificador de la transcripción de factores que controlan la expresión de genes de miocitos cardíacos ante diferentes señales extracelulares (CREB), originan en ratones transgénicos una forma de MD rápidamente mortal.

Aproximadamente un 20-30% de pacientes con MD idiopática tienen un familiar con diagnóstico similar. Se han identificado al menos 5 locus asociados a miocardiopatía dilatada autosómica dominante en adultos, pero el mecanismo puede ser autosómico recesivo, ligado a cromosoma X recesivo por mutaciones en el locus Xp21 del gen de distrofina o mitocondrial.

De cuadro a la inmunidad humoral y celular pacientes con MD idiopática presentan una mayor frecuencia de antígenos de histocompatibilidad HLA clase II tipo DR4, Dq4 o ambos que implicaría una predisposición al desarrollo de la enfermedad. Se ha encontrado disminución en la actividad de linfocitos naturales asesinos, linfocitos

supresores, aumento en la activación de células T citotóxicas y presencia de autoanticuerpos capaces de afectar o destruir los miocitos.

Ahora bien los virus desde hace tiempo se ha atribuido la MD idiopática como consecuencia de una miocarditis viral. La relación entre la miocarditis viral y el desarrollo de la MD idiopática se ha puesto de manifiesto por el análisis de material patológico de biopsias endomiocárdicas y de autopsias por medio de técnicas novedosas de amplificación genética. Se ha demostrado la presencia de genomas enterovirales y adenovirales en el miocardio de niños y de adultos sin miocarditis. Ambos tipos de virus podrían desempeñar un papel importante en la patogenia de la MD idiopática. Y por último la apoptosis es la muerte celular programada es otro mecanismo patogénico de la MD idiopática. Hay considerable evidencia de aumento de apoptosis en pacientes con ICC. Se ha estimado conservadoramente que la muerte programada de 1 de cada 10.000 células miocárdicas por día conduce a una disminución anual de un 4% de la masa ventricular izquierda. En la ICC se ha encontrado un aumento en la expresión de caspasas (un grupo de proteasas) cuya activación aumenta el programa de apoptosis. En pacientes con ICC severa de causa isquémica y no isquémica se encontró, en muestras de tejido miocárdico extraído pretrasplante, un aumento sustancial (232 veces frente a control) de apoptosis morfológica. Adicionalmente, se demostraron por histoquímica roturas en los filamentos de ADN nuclear de los miocitos, condensación cromatínica y fragmentación. El porcentaje de miocitos marcados con BCL2 (protector celular contra la apoptosis) fue casi el doble del control normal, mientras que los marcados con BAX (que promueve la apoptosis) permanecieron constantes.

DIAGNÓSTICO

Una vez establecido el diagnóstico debemos evaluar la historia familiar del paciente y excluir las causas asociadas al desarrollo de cardiopatía dilatada: uso de tóxicos, hipertensión, alteraciones metabólicas, tirotoxicosis, infecciones, y cardiopatía isquémica.

La existencia de una etiología genética, debe sospecharse cuando, luego de analizar tres generaciones, el diagnóstico de MCD idiopática se encuentra presente en al menos dos familiares de primer o segundo grado. Por otro lado, es planteable la posibilidad de unamiocardiopatía de causa hereditaria frente a la existencia de unantecedente familiar de muerte súbita cardíaca (MSC) antes de los cincuenta años.

El interrogatorio debe ser minucioso. Debe incluir los factores de riesgo cardiovascular, especialmente hipertensión arterial, antecedentes familiares de enfermedad cardíaca y muerte súbita y antecedentes cardiovasculares del paciente: enfermedad coronaria con revascularización, enfermedad valvular, arritmias asociadas. Por otro lado, siempre se debe interrogar sobre la exposición a fármacos cardiotóxicos, quimioterápicos y radiación.

La radiografía de tórax tiene poco uso en el proceso diagnóstico de los pacientes con MCD. Suele solicitarse en el estudio inicial para descartar patologías respiratorias asociadas y para el seguimiento si el paciente comienza con síntomas de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la radiografía torácica suele mostrar un índice cardiorádico aumentado y podría mostrar congestión o edema venoso pulmonar. En muchos casos suele encontrarse derrame pleural bilateral o asimétrico.

En la evaluación inicial se recomienda la realización de un laboratorio completo que incluya hemograma con leucocitos y plaquetas, ionograma, función renal, hepatograma y coagulograma. En las guías actuales se recomienda la solicitud del péptido natriurético tipo B (BNP o pro BNP NT), ya que puede ser utilizado como marcador de pronóstico una vez que el paciente desarrolla insuficiencia cardíaca. La anemia es frecuente en la MCD, presente en hasta el 25% de los pacientes y constituye un factor de mal pronóstico.

El electrocardiograma no presenta patrones específicos en la MCD, aunque no suele ser normal. Existen ciertos criterios electrocardiográficos que pueden guiar cuando se tiene una alta sospecha de la patología. Uno de ellos es que el 30% de los pacientes que tienen MCD presentan un bloqueo completo de rama izquierda. El hallazgo de

fibrilación auricular u otras arritmias suele asociarse con mal pronóstico. La presencia de ondas Q o resaltos, o mala progresión de Rs suele asociarse con patología coronaria preexistente. La ecocardiografía transtorácica (ETT) es la técnica de elección para evaluar la función miocárdica sistólica y diastólica de los ventrículos derecho e izquierdo. La identificación de anomalías en la motilidad regional de la pared puede ser particularmente importante en pacientes con alta sospecha de enfermedad coronaria o miocarditis.

Estudio de hemodinamia, se utiliza para descartar que la etiología de la MCD sea la enfermedad coronaria, cuando no pudo efectuarse por otro método no invasivo. La realización de cateterismo derecho con medición de presiones y gasto, colabora en la comprensión de la hemodinamia y es necesaria en pacientes en etapa avanzada para evaluación de trasplante cardíaco.

Ahora bien, el estudio genético de la MCD es una causa común de insuficiencia cardíaca. Cuando la etiología de la miocardiopatía no se logra determinar, se llama MCD idiopática; en este grupo es en el que la etiología genética tiende a tener más importancia. Hoy día se sabe que entre el 20%-35% de las MCD tienen una asociación familiar. Por esta razón, el interrogatorio de los pacientes es tan importante y debe ser minucioso. Se debe incluir en el mismo al menos cuatro generaciones previas. Una vez identificada la asociación, se recomienda un screening clínico a los diferentes miembros de la familia. La mayoría de las MCD son transmitidas con un patrón autosómico dominante existiendo otros patrones menos frecuentes.

TRATAMIENTO

Empezaremos por decir que una revisión extensa del tratamiento de la MCD excede los objetivos del presente capítulo. El tratamiento de la MCD podríamos agruparlo en tratamiento no farmacológico, tratamiento farmacológico y los dispositivos.

Se recomienda que el tratamiento de esta entidad se enmarque dentro de unidades con experiencia y que permitan un abordaje multidisciplinar de la enfermedad con especial

énfasis en la educación del paciente, los cambios en el estilo de vida, la monitorización de signos de alarma, el autocuidado y el empoderamiento para la toma de decisiones.

El tratamiento farmacológico se centra en el uso de varios grupos farmacológicos para los cuales existe evidencia extensa acerca de su utilidad en esta enfermedad. Estos grupos comprenden los betabloqueantes; los reguladores del sistema renina angiotensina aldosterona entre los que contamos los IECAS o lo ARA2, el sacubitrilo valsartan y los diuréticos antagonistas de aldosterona; y los SGLT2. Por otra parte existen fármacos con menor evidencia pero que son útiles en situaciones particulares como Ivabradina o la combinación de nitratos/hidralacina. En cuanto a los dispositivos tenemos aquellos destinados al manejo de la asincronía ventricular en presencia de bloqueo de rama como la resincronización cardíaca, aquellos destinados a la prevención de muerte súbita como el desfibrilador automático implantable y los dispositivos de soporte circulatorio como el ECMO o el Impella.

Por último mencionaremos también el manejo sintomático de la MCD en la que son fundamentales los diuréticos, particularmente los de asa.

Las recomendaciones de tratamiento para los pacientes asintomáticos con disfunción o dilatación del VI son escasas, lo que representa una dificultad añadida en el manejo de la MCD genética, donde una proporción considerable de los pacientes son jóvenes asintomáticos o con síntomas leves, y donde los pacientes asintomáticos se descubren con frecuencia a partir de un cribado en cascada. Las recomendaciones para el tratamiento farmacológico de los síntomas de IC en pacientes con miocardiopatías.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. El trasplante cardíaco ofrece probablemente, hoy día, la mejor sobrevida a sujetos con ICC severa por MD. Lamentablemente, la escasez de donantes no ha permitido su aumento por encima de unos 5.000 procedimientos por año, de los cuales unos 2.400 se realizan en los Estados Unidos⁶⁰. En 118 trasplantes realizados en 1998 en la Cleveland Clinic, la mortalidad intrahospitalaria fue sólo del 2,6%.

La mayoría de los trasplantes cardíacos se efectúa en pacientes con MD no isquémica, tanto en los Estados Unidos (44,7%) como en otros países (48,5%)⁶⁰. Los receptores son en especial varones (77,8%), de 50 a 64 años de edad (51,1%) y de raza blanca (89,9%). La supervivencia en los receptores es del 84,8% al año, del 66,5% a los 5 años y del 33,3% a los 12 años. Resultados similares se han obtenido en centros fuera de los Estados Unidos.

La asistencia circulatoria instrumental (LVAD) ha permitido mantener vivos a receptores en condiciones críticas como «puente» hasta el trasplante. Por la escasez de donantes se ha sugerido como una alternativa permanente. La cardiomioplastia realizada por uno de los grupos de mayor experiencia demostró, en 95 pacientes, una supervivencia del 54% a los 7 años. Recientemente, Batista introdujo la resección parcial del ventrículo izquierdo con o sin corrección de la insuficiencia mitral como otra alternativa quirúrgica.

La mortalidad inmediata es variable, del 22 al 3,5%⁶⁵⁻⁶⁷. La supervivencia al año con o sin reinclusión en lista de trasplante ha sido del 63 al 56%⁶⁶⁻⁶⁸. En 62 pacientes tes seguidos durante 36 meses, sólo un 26% no había presentado algún evento, como reinclusión en lista de trasplante, fallecimiento, uso de asistencia ventricular (LVAD) o NYHA IV. Estos resultados han disminuido su aplicación más extensa, considerándola en algunos grupos más bien como una alternativa de puente para el trasplante. El implante de marcapasos DDD de enlace bicameral en pacientes con MD idiopática en fase terminal puede inducir una considerable mejoría clínica, según los resultados de un trabajo con seguimiento de más de 1 año.

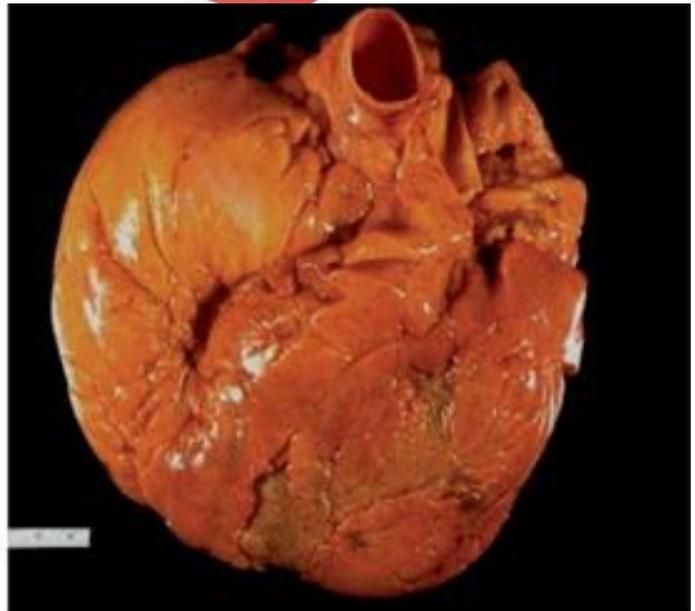
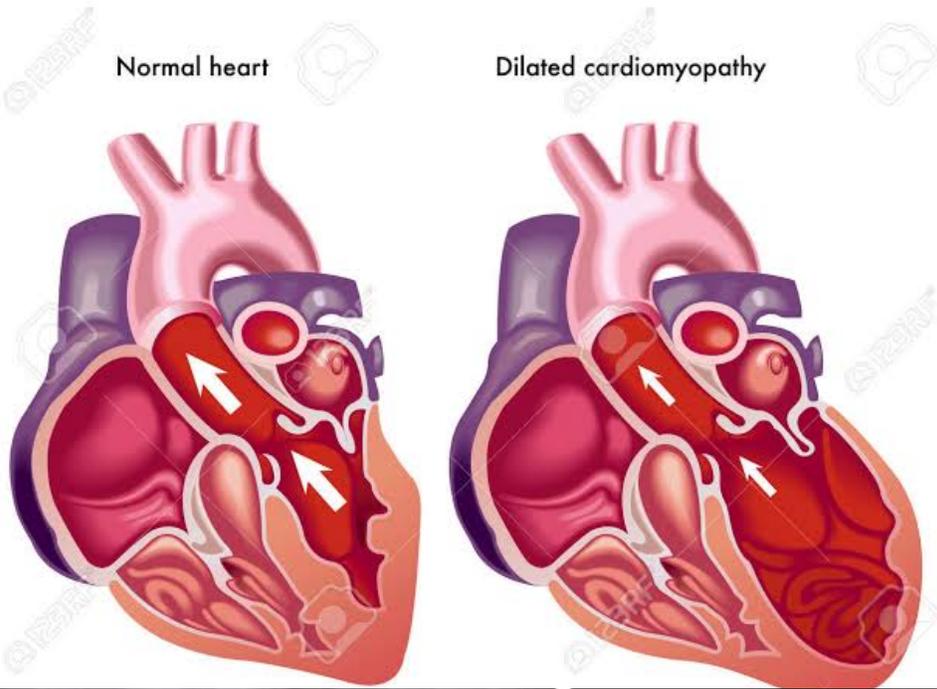
PRONOSTICO

El pronóstico de la miocardiopatía dilatada varía considerablemente dependiendo de muchos factores. En general, el pronóstico empeora a medida que el corazón se va dilatando más y su funcionamiento se deteriora. Los ritmos cardíacos anormales también indican un mal pronóstico. En general, el pronóstico es mejor para las mujeres

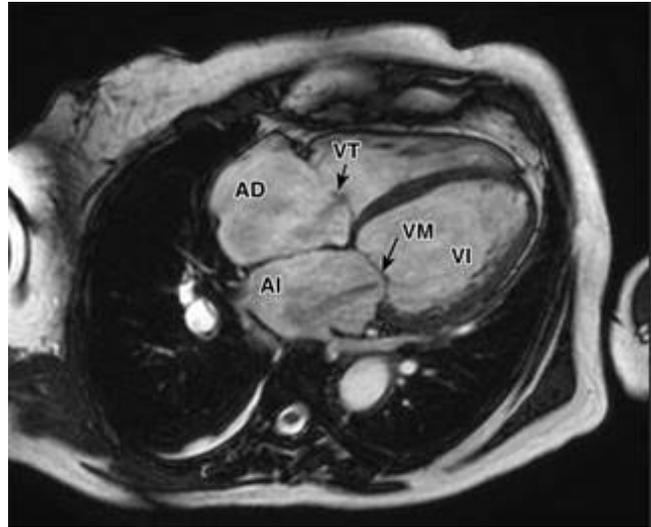
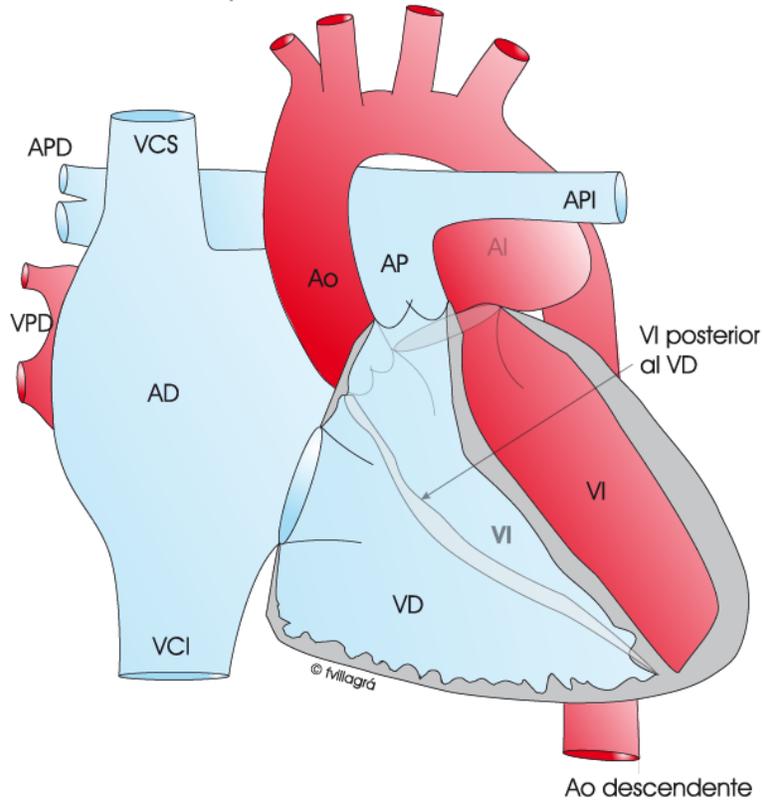
que para los hombres, y las personas de ascendencia africana sobreviven la mitad del tiempo que las personas de ascendencia caucásica.

Alrededor del 40 al 50% de las muertes son súbitas, probablemente como resultado de un ritmo cardíaco anormal o de un coágulo de sangre que bloquea el flujo sanguíneo en un área importante. Otros factores adicionales que influyen en el riesgo de muerte son la causa y la gravedad de la miocardiopatía, la edad de la persona y la capacidad para seguir los consejos médicos (que incluyen la toma de medicamentos según las indicaciones, el mantenimiento de una dieta baja en sal y la asistencia médica a citas de seguimiento programadas), y si la persona tiene acceso a un tratamiento especializado. Sin embargo, el pronóstico en general ha mejorado con la introducción de los desfibriladores automáticos implantables, la terapia de resincronización cardíaca y otras intervenciones.

ANEXOS



Miocardiopatía dilatada:
Cavidades muy dilatadas



BIBLIOGRAFÍA

Robert Robert's. (2002). Genética molecular de las miocardiopatías. Genética y biología en cardiología (XI)

The European Society of Cardiology 2023. Guía ESC 2023 sobre el manejo de las miocardiopatías. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: journals.permissions@oup.com

Dres. Juan Pablo Costabel, Florencia Mandó, Gustavo Avegliano. 2018. Miocardiopatía dilatada. ¿Cuándo y cómo proceder a la investigación etiológica?. Clínica de cardiopatías familiares. Instituto cardiovascular de Buenos Aires, Argentina.

Dr. H. Acquatella. 2000. Miocardiopatía dilatada: avances recientes y tratamiento actual. Problemas relevantes de cardiología. Centro médico, Caracas Venezuela.

Julian Palomino-Doza. 2023. Miocardiopatía dilatada. Cursos cardiopatías hereditarias, fundación JL Castaño.

Dr. Federico Acquistapace. 2020. Miocardiopatía dilatada. Pautas de prevención en las principales cardiopatías hereditarias.