



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ

**ROL DE LA BIOPSIA
ENDOMIOCARDICA PARA LA
CLASIFICACION Y TRATAMIENTO
DE LA CARDIOMIOPATIA EN LA
EDAD PEDIATRICA.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO EN
CARDIOLOGIA PEDIATRICA**

PRESENTA

DRA. ANA PAOLA MENDEZ ZARANDONA

TUTORA DE TESIS

DRA BEGOÑA SEGURA STANFORD



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ROL DE LA BIOPSIA ENDOMIOCARDICA PARA
LA CLASIFICACION Y TRATAMIENTO DE LA
CARDIOMIOPATIA EN LA EDAD PEDIATRICA.**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CARDIOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA

Dra. Ana Paola Méndez Zarandona

TUTORA DE TESIS

DRA. BEGOÑA SEGURA STANFORD
MEDICO ADSCRITO DEPARTAMENTO CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

México D. F. Febrero 2011

ÍNDICE

| | Paginas |
|---|---------|
| • DEDICATORIA | 4 |
| • AGRADECIMIENTOS | 5 |
| • RESUMEN | 6 |
| • INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES | 7-42 |
| • PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA Y JUSTIFICACION | 43 |
| • OBJETIVOS GENERAL Y ESPECIFICOS | 44 |
| • MATERIAL Y MÉTODOS | 45-47 |
| • RESULTADOS | 48-51 |
| • DISCUSIÓN | 52-53 |
| • LIMITACIONES DEL ESTUDIO | 53 |
| • CONCLUSIONES | 54-55 |
| • ANEXOS | 56- 61 |
| • BIBLIOGRAFÍA | 62-65 |

DEDICATORIA.

A Dios por darme la oportunidad de vivir, aprender, y adquirir conocimientos que pueda poner en práctica para bien de todas las personas.

A Baruck, mi esposo, por su apoyo y amor en todo este tiempo.

A mis padres por su motivación e incondicionalidad.

A mis maestros por ser un ejemplo, por confiar en mí, por sus enseñanzas.

A mis pacientes por los retos que presentan todos los días, por su sencillez y paciencia.

GRACIAS.....

AGRADECIMIENTOS.

A los Doctores:

- Alfredo Vizcaíno
- Begoña Segura
- Alexis Arévalo
- Lorenzo Reyes
- Gonzalo Espinoza
- Norma Balderrabano
- Ana Rodríguez

Por sus enseñanzas diarias y su ejemplo para ser una buena cardióloga pediatra

RESUMEN

ROL DE LA BIOPSIA ENDOMIOCARDICA PARA LA CLASIFICACION Y TRATAMIENTO DE LA CARDIOMIOPATIA EN LA EDAD PEDIATRICA.

Ana Paola Méndez Zarandona, Begoña Segura Stanford.

Departamento de Cardiología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), México, DF.

Antecedentes: La cardiomiopatía es una de las causas más frecuentes de insuficiencia cardiaca en niños. El encontrar en la biopsia endomiocárdica criterios positivos para miocarditis en pacientes con cardiomiopatía de diagnóstico incierto u otro resultado específico que oriente el diagnóstico, ayuda a establecer un tratamiento específico que puede resultar en mejoría de la función ventricular izquierda y el pronóstico del paciente.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de 1995 a 2009 de todos los pacientes entre 0 meses y 18 años de edad en quienes se realizó diagnóstico de cardiomiopatía de reciente aparición y a los que se les realizó biopsia endomiocárdica para definir la causa, excluyendo pacientes con cardiopatía estructural, o patología extracardiaca que explicara la cardiomiopatía.

Resultados: En total se revisaron 48 casos siendo la edad promedio de presentación de 6 años, con 2 pacientes en periodo neonatal. Se mostró igual proporción de hombres y mujeres. Se les realizó biopsia endomiocárdica a todos sin complicaciones. De los resultados de la biopsia esta ayudo a establecer el diagnóstico específico de la cardiomiopatía en el 34% de los casos (16 pacientes), 10 con un diagnóstico de miocarditis (19%) a los que se les dio tratamiento específico, se diagnóstico un caso de síndrome hipereosinofílico, un caso de miocardio no compactado, y dos casos (los dos en neonatos con insuficiencia cardiaca) de rabdomiomas. En el resto de los pacientes (66%) se estableció el diagnóstico de cardiomiopatía dilatada en 22 pacientes (46%), cardiomiopatía restrictiva en 7 (14%) y cardiomiopatía hipertrófica en 3 (14%), pero la biopsia no apporto datos adicionales para establecer la etología o alterar el tratamiento.

Conclusiones: La toma de biopsia endomiocárdica en pacientes pediátricos con cardiomiopatía de reciente aparición ayuda a establecer en algunos casos un diagnóstico específico y juega un rol vital en el pronóstico y tratamiento del paciente.

INTRODUCCION

ANTECEDENTES.

La cardiomiopatía se define como la disfunción de las células miocárdicas por causas distintas a la falla miocárdica secundaria a valvulopatías, enfermedad coronaria, enfermedad pericárdica, hipertensión arterial sistémica o enfermedad estructural congénita.

Se describe una incidencia anual de dos a ocho casos por cada 100.000 en EEUU y Europa y una prevalencia estimada de 36 individuos afectados por cada 100.000 personas (1, 2).

La cardiomiopatía es una de las causas más frecuentes de insuficiencia cardiaca en niños y la causa principal de indicación de trasplante cardiaco en niños. La determinación de la etiología de la cardiomiopatía tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. La historia clínica, exploración física, ecocardiograma transtorácico, laboratorios, y angiografía coronaria pueden muchas veces definir la causa de la cardiomiopatía, sin embargo, la etiología muchas veces permanece desconocida a pesar de la evaluación inicial. Por lo anterior la biopsia endomiocárdica constituye una herramienta vital para el diagnóstico de estos pacientes.

Las cardiomiopatías constituyen un conjunto extraordinariamente heterogéneo de procesos que sólo tienen en común la afectación del músculo cardíaco y que causan un amplio espectro de formas de disfunción del mismo, por lo tanto se definen como el conjunto de enfermedades miocárdicas que generan deterioro de la función sistole/diastólica del VI.

Entre las múltiples clasificaciones que se han realizado de las cardiomiopatías, hoy en día se acepta comúnmente la de la World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force (WHO/ISFC). Esta clasificación se efectúa según el modelo fisiopatológico o, de ser posible, por los factores etiológicos/patogénicos, dividiéndose en miocardiopatía dilatada (MD), miocardiopatía hipertrófica (MCH), miocardiopatía restrictiva, displasia arritmogénica de ventrículo derecho (DARVD) y las denominadas miocardiopatías específicas, incluyendo la miocardiopatía isquémica, la valvular, la hipertensiva y todo el conjunto de formas secundarias a una variedad de agentes y causas, entre las que se encuentra la miocarditis (2).

Clasificación de las miocardiopatías

1. Miocardiopatía dilatada.
2. Miocardiopatía hipertrófica.
3. Miocardiopatía restrictiva.
4. Displasia arritmogénica del ventrículo derecho.
5. Miocardiopatías específicas.
6. Miocardiopatías no clasificadas.

* *World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force (WHO/ISFC).*

La categoría de cardiomiopatía no clasificada no es satisfactoria, refleja el desconocimiento que existe sobre algunas entidades como la fibroelastosis, la amiloidosis y algunas miocardiopatías mitocondriales, el miocardio no compactado sería de acuerdo a la clasificación WHO/ISFC, una miocardiopatía no clasificada.

Las causas de la miocardiopatía dilatada secundaria se pueden enumerar como:

- Reacciones Tóxicas y por hipersensibilidad
- Taquiarritmias
- Infecciones: Virales, bacterianas, fúngicas, protozoos, espiroquetas, etc.
- Metabólicas
- Enfermedades sistémicas: LES, Kawasaki, leucemia, amiloidosis
- Hereditarias

| |
|----------------------|
| INFECCIONES |
| <u>Viral</u> |
| Coxsackievirus A y B |
| Echovirus |
| Adenovirus |
| Papera |
| Rubeola |
| <u>Bacteriana</u> |
| Difteria |
| Meningitis |
| Neumonía |
| Gonococcia |
| <u>Fúngica</u> |
| Candidiasis |
| Aspergilosis |
| <u>Protozoos</u> |
| Trypanosoma cruzi |
| Toxoplasmosis |
| <u>Espiroquetas</u> |
| Enfermedad de Lyme |

REACCIONES TÓXICAS Y SENSITIVAS

Sulfonamidas

Penicilina

Antraciclinas

Hierro (hemocromatosis)

Cloramfenicol

TAQUIARRITMIAS

Taquicardia supraventricular

Flutter auricular

Taquicardia Ventricular

CONDICIONES METABOLICAS

Endocrinas

Hiper/Hipotiroidismo

Diabetes Mellitus: Niños de madre diabetica- Miocardiopatía por DBT

Hipoglucemia

Feocromocitoma, neuroblastoma

Cardiomiopatía por catecolaminas

Hiperplasia adrenal congénita

Enfermedades familiares por depósito

Enf por depósito de glucógeno: Enf de Pompe, Enf Cori, Enf

Andersen, Enf Mc Ardle, Enf Hers.

Mucopolisacaridosis: Sind.Hurter, Sind. Sanfilippo, Sind Morqui, Sind

Scheie, Sind.Maroteaux-Lamy.

Esfingolipidosis: Enf Niemann-Pick, Enf Farber, Enf Fabry, Enf

Gaucher, Enf Tay-Sachs.

Déficit nutricional Proteínas: Kwashiorkor, Tiamina: Beriberi, Vit E y

Selenio

Otros: Déficit de Carnitina , hipertaurinuria

ENFERMEDADES SISTEMICAS

Desordenes del sistema conectivo:

Lupus Eritematoso

Artritis reumatoide juvenil

Poliarteritis nodosa

Enf de Kawasaki

Pseudoxantoma

Infiltraciones y granulomas:

Leucemia

Sarcoidosis

Amiloidosis

Otros: Sindr Hemolítico-urémico, Citopatía mitocondrial,Sindr Reye,

Cardiomiopatía peripartum Osteogénesis imperfecta Síndrome

Noonan

CONDICIONES HEREDOFAMILIARES

Distrofias Musculares y Miopatías

Duchenne

Miotonia distrófica (Steinert)

Miopatía cardioesquelética (sindr Barth)

Cardiomiopatía ligado a X

Atrofia muscular espinal juvenil progresiva

Miopatía miotubular

Desordenes Neuromusculares

Ataxia Friedreich

Lentiginosis múltiple

Isquemica

Malformación de artereria coronaria congénita

Hipercolesterolemia familiar

Post vasculitis (Kawasaki)

Características según la etiología de miocardiopatía (3, 4).

1) Predisposición genética para la disfunción celular

- **Anormalidades mitocondriales**

Se han descrito anomalías mitocondriales asociadas a miocardiopatía hipertrófica, los hallazgos concurrentes en estos pacientes, incluyen: cataratas, acidosis láctica y anomalías mitocondriales en músculo esquelético. Son pocos los pacientes con anomalías mitocondriales y MD. El patrón de transmisión es recesivo ligado a X.

Hodgson describió en una familia niños con MD y pronóstico letal en los primeros 8 meses de vida. En 1982, Stumpf y col. describieron una anomalía en la captación de ácido málico por la mitocondria como causa de las manifestaciones clínicas de pacientes con ataxia de Friedreich. En el 95% de estos pacientes se observó miocardiopatía hipertrófica asociada y en un 5% restante se objetivó la presencia de MD.

El síndrome de Kearns-Sayre se caracteriza por la presencia de oftalmoplejía, retinopatía y bloqueo atrioventricular. Se evidenció MD en aquellos pacientes con necesidad de implante de marcapasos, demostrándose en los mismos anomalías mitocondriales en los miocardiocitos.

- **Metabolismo de ácidos grasos**

La carnitina es una proteína lisosómica, vital para el transporte de ácidos grasos dentro de la matriz mitocondrial en el miocardiocito. Además, le provee sustrato para la B-oxidación y protección contra las toxinas. La deficiencia primaria de carnitina es causada por un defecto hereditario en el transportador de membrana de carnitina, que impide el transporte de carnitina a través de la membrana de los tejidos, resultando en niveles bajos de la proteína dentro del músculo. Además, existe una pérdida anormal de carnitina por orina debido a una alteración de la reabsorción tubular renal de la carnitina y una concentración plasmática baja de la misma. Frecuentemente la deficiencia de carnitina ocurre como resultado de errores metabólicos como defectos en la oxidación de ácidos grasos, acidurias orgánicas o mitocondropatías. La deficiencia de la cadena larga de la deshidrogenasa de acetyl-CoA, es un defecto en la oxidación de ácidos grasos por la mitocondria y también se asocia a MD. La deficiencia de carnitina puede resultar en presentaciones clínicas variadas incluyendo, encefalopatía metabólica, hipoglucemia, debilidad muscular, y MD con insuficiencia cardíaca severa.

El ecocardiograma revela ventrículos dilatados con severo deterioro de la función sistólica. En el miocardio se encuentran depósitos de grandes cantidades de lípidos.

La reposición en la dieta de carnitina (suplemento de L-carnitina) resulta en un mejoramiento clínico marcado que se acompaña de la reversión de los cambios anatomopatológicos.

- **Anomalía de las proteínas del cardiomiocito**

Los pacientes con distrofia muscular de Duchenne se asocian con MD asintomática hasta los 10 años de edad, evidenciándose la patología en la mayoría de los pacientes a la edad de 18 años. En esta alteración transmitida por patrón autosómico recesivo ligado a X, se evidencia defectos genéticos en la "distrofina" (proteína distrófica). Lo que no está claro es si el defecto es causado por una única o por múltiples mutaciones.

En el análisis anatomopatológico se encuentran áreas focales de fibrosis en la célula cardiaca con déficit de distrofina y de otras glicoproteínas importantes para la estructura del miocardiocito.

Pacientes con enfermedad de Fabry, una anomalía hereditaria del metabolismo de las glicoproteínas, desarrollan también MD, con ruptura de la célula miocárdica y enfermedad de los pequeños vasos coronarios, resultando en isquemia agregada.

- **Metabolismo del glucógeno**

La enfermedad de Pompe, una tesaurismosis autosómica recesiva, con anormalidad en el metabolismo del glucógeno tipo II presenta hipertrofia asimétrica que puede resultar en obstrucción subaortica con signos y síntomas de insuficiencia cardiaca. La enzima faltante es la α -1-4-glucosidasa. Al microscopio se evidencia infiltración masiva de lisosomas intracelulares con glucógeno normal que compromete la integridad de las miofibrillas y la función sistólica. También se encontraron depósitos de glucógeno en la media de pequeñas y medianas arterias. Hasta la fecha, no se ha encontrado un tratamiento efectivo y los pacientes con enfermedad de Pompe infantil mueren en general a los 2 años de edad.

2) Transporte anormal de oxígeno a los cardiomiocitos

La hipoxia secundaria a la sofocación o interferencia en la liberación de oxígeno por la hemoglobina, resulta en hipocinesia global del miocardio. Esto puede suceder durante el ahogamiento ó en el recién nacido con riesgo de hipoxia por compresión del cordón umbilical o por compromiso materno/placentario como en el caso de placenta previa o ruptura uterina.

El origen anómalo de la coronaria izquierda de la arteria pulmonar, ocasiona isquemia o infarto de miocardio al descender las resistencias pulmonares. En la enfermedad de Kawasaki se afectan las arterias coronarias. Previo al tratamiento de estos pacientes con gammaglobulina, la incidencia de formación de aneurismas coronarios era del 20%. Los aneurismas representan sitios de estenosis y formación de trombos que resultan en

isquemia miocárdica. Existen casos raros de compromiso de las arterias coronarias en niños por diabetes mellitus, exposición a radioterapias y la cocaína.

3) **Toxinas**

Los agentes tóxicos pueden afectar directamente sobre las miofibrillas, lo que conduce a la ruptura de la integridad del sarcómero. Las arterias coronarias también pueden estar comprometidas. Aunque es más común observar en la población adulta, también se encuentran casos de MD alcohólica entre niños.

El uso de cobalto para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal crónica y anemia se ha asociado con MD. Se detectaron casos de severa cardiomiopatía en niños, secundaria al uso de drogas antineoplásicas de la familia de las antraciclina. La incidencia de cambios cardiacos clínicamente aparentes es de 20% de los pacientes tratados en algunas series reportadas. Algunas investigaciones sugieren que es dosis dependiente, considerándose a la dosis acumulativa mayor de 550mg/m² nociva. Los pacientes que reciben concomitantemente ciclosporinas parecieran ser más susceptibles a la toxicidad por antraciclina.

La historia natural de estos pacientes es variable. Los efectos sobre el miocardio se detectan luego de varios años de la terapia. Aquellos pacientes con compromiso cardiaco mostraron recuperación del mismo luego de la discontinuación de la quimioterapia, sin embargo se debe destacar que algunos pacientes continúan con disfunción ventricular izquierda en el examen ecocardiográfico a pesar de la suspensión de la quimioterapia. Se ha descrito insuficiencia cardiaca progresiva como causa de muerte en estos pacientes. Otros agentes antineoplásicos considerados cardiotóxicos incluyen: cisplastino (bradicardia, BCRI, cambios del seg ST-T y microangiopatias) y 5-fluoruracilo (cambios isquémicos).

Otras drogas descritas como cardiotóxicas son las anfetaminas y la emetina.

4) **Causas nutricionales de disfunción miocárdica**

Tanto la deficiencia nutricional como los excesos de electrolitos vitales se han asociado con cardiomiopatía. Éstas pueden ser secundarias a hábitos dietarios, a síndromes de malabsorción (anatómica-fisiológica) o a causas iatrogénicas tales como la nutrición parenteral prolongada.

- **Calcio:** el calcio es el segundo mensajero que enlaza el estímulo eléctrico con el potencial de acción para la contracción del miocardiocito. El déficit de calcio puede deberse a hipoparatiroidismo, deficiencia de vitamina D, o a causas iatrogénicas. Pacientes portadores de insuficiencia renal crónica que requieren diálisis desarrollan

MD por déficit de calcio. Se evidenció hipocalcemia secundaria a hipomagnesemia en pacientes bulímicos con miocardiopatía. Este grupo de pacientes presenta signos y síntomas de hipocalcemia (convulsiones refractarias a anticonvulsivantes, espasmos musculares y hasta tetania), y de bajo débito cardiaco que no responde al tratamiento convencional y son respondedores a la reposición de calcio y/o vitamina D. La hipercalcemia se ha asociado con miocardiopatía hipertrófica.

- **Cobre:** el cobre es una coenzima esencial para el citocromo c, por lo que es de vital importancia para la transferencia de electrones en la mitocondria y provee directamente ATP para el trabajo cardiaco. En pacientes con enfermedad de Menke tienen hiperplasia intimal en arterias. Hasta la fecha no se evidenciaron casos de miocardiopatía en pacientes con esta afección.

- **Hierro:** La severa deficiencia de hierro causa cardiomiopatías. Probablemente, sea un mecanismo compensatorio que resulta de la anemia microcítica, que resulta en insuficiencia cardiaca por alto débito.

En pacientes con talasemia, como en aquellos con insuficiencia renal crónica dependientes de hemodiálisis que reciben transfusiones repetidas muestran alta incidencia de miocardiopatía. La causa de la falla cardiaca es secundaria a la deposición de exceso de hierro dentro del miocardiocito. El mismo mecanismo patogénico se sugiere para la cardiomiopatía asociada a la hemocromatosis. La disfunción miocárdica se encuentra en el 5% de estos pacientes.

- **Selenio:** el selenio, un mineral dietario esencial es una coenzima para la glutation-peroxidasa. Esta enzima juega un rol importante como antioxidante. Se evidenció cardiomiopatía secundaria a deficiencia de selenio en pacientes con alimentación parenteral prolongada y en aquellos individuos con síndrome de intestino corto.

- **Tiamina:** la deficiencia de tiamina se presenta en pacientes con severo alcoholismo y en países donde la malnutrición severa prevalece. La tiamina es una coenzima en metabolismo de los carbohidratos.

5) **Taquiarritmias**

Los niños pueden presentar cardiomiopatía secundaria a taquiarritmias crónicas. Estas pueden ser supraventriculares o ventriculares. La MD es secundaria al estado de bajo débito cardiaco, resultando en retención de fluidos y aumento de la precarga. Las biopsias de estos pacientes muestran fibrosis y ruptura mitocondrial.

6) **Displasia arritmogénica del VD**

La displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DARVD) es una enfermedad del músculo cardiaco de origen genético, caracterizada por una peculiar afectación clínica que con lleva una inestabilidad eléctrica que puede desencadenar arritmias ventriculares y muerte súbita. Su presentación clínica abarca un espectro que va desde la muerte súbita en jóvenes, hasta las manifestaciones típicas de insuficiencia cardiaca, ya sea de ventrículo derecho, de izquierdo, o de ambos. La agregación familiar se demuestra hasta en el 50% de

los casos. El tipo de herencia es autosómico dominante con expresión variable y penetrancia incompleta (30%). En cuanto a la etiología se han postulado varias teorías para explicar la patogénesis de esta enfermedad, que podrían concentrarse básicamente en dos: la teoría genética y la teoría inflamatoria (5).

La biopsia debería dar el diagnóstico definitivo, pero tiene ciertas limitaciones dado que la DARVD se suele presentar con afectación segmentaria a nivel del ventrículo derecho o izquierdo, dando opción a la existencia de falsos negativos. Por otra parte para evitar los falsos positivos la muestra de la biopsia debe cumplir 3 criterios fundamentales, que son la presencia de más de un 3% de grasa, más de un 40% de tejido fibroso y menos de un 45% de miocitos.

La zona miocárdica de máxima afectación está en el denominado triángulo de la displasia, localizado entre el subepicardio del ápex, infundíbulo y zona subtricuspidia. La afectación cardiaca llega a ser difusa (incluyendo ventrículo izquierdo) hasta en el 75% de los casos, siendo los hallazgos típicos: el adelgazamiento de la pared miocárdica, la aparición de cicatrices y las dilataciones aneurismáticas. El hallazgo en la biopsia de linfocitos, se considera un factor agravante ya que se asocia a mayor riesgo arrítmico (6).

La DARVD se manifiesta fundamentalmente en la adolescencia o en la edad adulta, y afecta más frecuentemente a varones. La prevalencia varía ampliamente según las series descritas. Se admite que la DARVD es una enfermedad evolutiva con una historia natural descrita en varias fases.

- La fase temprana o silente, generalmente asintomática, aunque puede manifestarse como muerte súbita.
- Fase inestable con arritmias sintomáticas, generalmente ventriculares con imagen de bloqueo de rama izquierda (es la manifestación clínica más frecuente)
- Fase de fallo ventricular derecho con relativa conservación del ventrículo izquierdo.
- Fase final con fallo biventricular, indistinguible de una miocardiopatía dilatada.

La disfunción de ventrículo derecho o ventrículo izquierdo es el más fuerte indicador de muerte, seguido de los episodios de taquicardia ventricular, siendo de alto riesgo los pacientes con insuficiencia cardiaca y taquicardias ventriculares, y los de bajo riesgo los que carecen de ambos.

Criterios diagnósticos de la DARVD (6)

I. Historia familiar

- Criterio Mayor: Diagnóstico confirmado en un familiar en necropsia o cirugía
- Criterio Menor: Historia familiar de muerte súbita ² 35 años con sospecha de MAVD
- Criterio Mayor: Diagnóstico clínico familiar

II. Alteraciones de la despolarización en el ECG

- Criterio Mayor: Ondas épsilon o ensanchamiento del QRS >110 ms en V1-V3
- Criterio Menor: Potenciales tardíos positivos

III. Alteraciones de la repolarización en el ECG

- Criterio Menor: T (-) en V2-V3 en > 12 años. en ausencia de BRD

IV. Arritmias

- Criterio Menor: TV sostenida o no sostenida con morfología de BRI en el ECG, el Holter o la prueba de esfuerzo

V. Alteraciones estructurales y disfunción global o regional valorado por ecocardiografía y RM.

- Criterio Mayor: Dilatación severa y reducción de la fracción de eyección del VD sin o con afección leve del VI
- Criterio Menor: Aneurismas localizados en VD (áreas acinéticas o discinéticas con abultamiento diástólico)
- Criterio Menor: Dilatación severa segmentaria del VD
- Criterio Menor: Dilatación moderada global del VD y reducción de la fracción de eyección del VD con VI normal

VI. Características histopatológicas

- Criterio Mayor: Sustitución fibrograsa del miocardio en la biopsia endomiocárdica

En cuanto al tratamiento farmacológico: no se dispone de ningún fármaco que haya demostrado ser totalmente efectivo en la protección frente a la muerte súbita. El más efectivo parece ser el sotalol, siendo también útiles la amiodarona, propafenona, flecainida y betabloqueantes. Se ha demostrado que la incidencia de

descargas del desfibrilador implantable no se redujo por tomar fármacos. El trasplante cardiaco está indicado en fases terminales de la enfermedad, con insuficiencia cardiaca refractaria al tratamiento, y en caso de arritmias ventriculares intratables.

7) **Miocardio no compactado (MNC).**

Se trata de una forma muy infrecuente de miocardiopatía congénita, hoy en día, diagnosticada con creciente frecuencia, que se da como resultado de la interrupción en el proceso de compactación endomiocárdica, ocurrido durante la vida intrauterina; esta entidad también es conocida como “miocardiopatía esponjiforme”. Durante la vida intrauterina, las múltiples trabeculaciones y recesos se comunican directamente con la cavidad ventricular. El MNC se caracteriza por la presencia en la vida adulta de estas trabeculaciones, las cuales a menudo se localizan en segmentos hipertrofiados e hipoquinéticos del ventrículo izquierdo (VI). Por definición el MNC se presenta en ausencia de otras cardiopatías estructurales. La incidencia de MNC representó el 9,5% de las causas de miocardiopatía diagnosticada en niños. La tríada compuesta por insuficiencia cardíaca, arritmias y eventos cardioembólicos es la principal manifestación observada, tanto en población pediátrica como en adultos con deterioro de la función sistólica del VI (7).

La ecocardiografía es considerada el método estándar para el diagnóstico de la MNC.

Los criterios diagnósticos fueron determinados a principios de 1990, estos son (8):

- Ausencia de anomalías cardíacas coexistentes.
- Relación entre la porción no compactada y la compactada en fin de sístole > 2 .
- La localización de los segmentos no compactados se da, en más del 80% de los casos, en los segmentos apicales y medios de las paredes inferior y lateral.
- Los recesos endocárdicos presentan característicamente flujo detectado con Doppler color.

El MNC se caracteriza por la presencia de segmentos hipoquinéticos e hipertróficos que consisten en una capa miocárdica engrosada y no compactada que yace sobre una capa epicárdica delgada y compacta. El endocardio contiene grandes y profundos recesos y trabeculaciones prominentes, como resultado de la detención de la compactación durante la embriogénesis (8).

El cateterismo cardiaco ayuda al observar los hallazgos típicos del MNC con ventriculografía. Luego de la inyección de contraste, el miocardio afectado puede

distinguirse con claridad. De todas formas, la realización de este procedimiento está generalmente dirigida a descartar o confirmar otras patologías concomitantes (9).

El tratamiento de estos pacientes es similar al de otros con diferentes tipos de miocardiopatías, por lo tanto el tratamiento debe incluir un correcto manejo de la insuficiencia cardíaca, control de las arritmias y anticoagulación oral como prevención de embolias sistémicas en pacientes con deterioro de la función sistólica del VI.

Tanto la implantación de un CDI como la posibilidad de un trasplante cardíaco en pacientes sintomáticos, debe ser considerada tempranamente. La tasa de mortalidad o trasplante cardíaco en seis años de seguimiento fue del 59%.

8) Rbdomiomas.

Los rbdomiomas cardiacos son los tumores cardiacos más frecuentes de la infancia (60%), tienen una frecuencia del 0.08% y predominan en el sexo masculino (10). Se localizan en el ventrículo izquierdo en 90%, en el ventrículo derecho en 80% y en las aurículas en 30%. Pueden ser únicos o múltiples, sintomáticos o asintomáticos. Son considerados benignos histológicamente, pero malignos fisiológicamente, porque son causa de muerte en 50% de los casos (11).

El 33 a 78% de los casos de rbdomiomas cardiacos se asocian con el complejo de esclerosis tuberosa, que es una enfermedad autosómica dominante producida por mutación en los genes TSC1 y TSC2, oncogenes supresores situados en los cromosomas 9 y 16, respectivamente, que codifican proteínas (hamartina y tuberina) que regulan el ciclo celular, controlan la proliferación y crecimiento celular. La mutación en estos genes produce la formación de hamartomas en distintos sitios, como en la piel (adenoma sebáceo o angiofibroma), en los riñones (angiomiolipoma), en los pulmones (linfangioleiomiomatosis) y en el cerebro (astrocitoma de células gigantes subependimarias y tuberosidades corticales). Clínicamente la esclerosis tuberosa se caracteriza por retraso mental, convulsiones y lesiones en piel (12).

La importancia clínica de los rbdomiomas cardiacos radica en la capacidad de alterar las funciones cardiacas, que en la mitad de los casos es sintomática y produce muerte súbita e inesperada de recién nacidos debido a diferentes mecanismos como: obstrucción de la vía de entrada o de salida del corazón (36%), arritmias (9 a 16%), insuficiencia cardiaca congestiva (10%), hydrops fetalis (9%) y otros. El comportamiento biológico de los rbdomiomas cardiacos es variable, pueden

comportarse como verdaderos hamartomas o ser “benignos” y pasar inadvertidos, o como verdaderos tumores “malignos”, no por sus características morfológicas, sino por las alteraciones fisiológicas que en la mitad de los casos provocan la muerte temprana de los recién nacidos (13).

9) Miocardiopatía restrictiva.

La Miocardiopatía Restrictiva (MCR) es la forma menos frecuente dentro del grupo de las miocardiopatías y la única para la que la WHO/ISFC Task Force no ofrece unos criterios diagnósticos específicos. La MCR puede ser idiopática, o secundaria a diversas enfermedades sistémicas que cursan con infiltración miocárdica, no siendo en estos casos considerada como una auténtica miocardiopatía en el sentido estricto, sino como una enfermedad del músculo cardíaco (14). La MCR a diferencia de la miocardiopatía dilatada y especialmente de la hipertrófica, rara vez tiene carácter familiar. La MCR debe ser incluida dentro de la fisiopatología de las disfunciones diastólicas del corazón. La restricción da lugar a un aumento marcado de las presiones de llenado tanto del lado derecho como izquierdo del corazón, con la consiguiente congestión venosa pulmonar y sistémica. Son frecuentes la debilidad muscular y la disnea, así como la intolerancia al ejercicio derivada de la imposibilidad de aumentar el volumen de llenado ventricular y por tanto el gasto cardíaco, en magnitud apropiada a la demanda. El espectro clínico de la MCR incluye ortopnea, disnea paroxística nocturna y edema pulmonar, dolor precordial, y síntomas derivados del aumento de la presión venosa central como hepatomegalia, ascitis, edemas periféricos o anasarca. En los casos secundarios a enfermedad sistémica pueden encontrarse síntomas propios de la alteración de otros órganos o aparatos (15).

La progresión de la enfermedad suele ser inexorable, teniendo apenas un 10% de supervivencia a los 10 años. Por otra parte, los casos de MCR de aparición en la infancia suelen ser de peor pronóstico, al presentarse habitualmente con signos más evolucionados de fracaso cardíaco.

Para el diagnóstico de la MCR la ecocardiografía puede demostrar un aumento del tamaño de las cavidades auriculares con ventrículos de tamaño normal. Las válvulas no suelen mostrar anormalidades a no ser que coexista enfermedad valvular (16).

Ante la sospecha diagnóstica de MCR, es obligado en la mayoría de los casos la realización de cateterismo cardíaco para la confirmación del diagnóstico, la evaluación de la severidad de la enfermedad, el diagnóstico diferencial con pericarditis constrictiva

o la realización de biopsia endomiocárdica si se considera indicada. La biopsia endomiocárdica constituye una prueba diagnóstica necesaria en aquellos casos en los que el diagnóstico diferencial con pericarditis constrictiva es especialmente dificultoso. En los casos de MCR secundaria, puede establecer el diagnóstico específico. El tratamiento de la MCR no sigue unas pautas terapéuticas estándar como ocurre en otros casos de miocardiopatías (17).

10) Síndrome hipereosinofílico (Endocarditis de Löffler)

Supone un estado de hipereosinofilia asociado a enfermedad endomiocárdica. En la mayoría de los pacientes la causa de síndrome hipereosinofílico (recuento mayor a 1500 eosinófilos/mm³ durante al menos 6 meses y con evidencia de afección orgánica) permanece sin esclarecer, aunque se ha observado asociación con leucemia eosinofílica, linfoma o panarteritis nodosa. En algunas ocasiones puede tratarse de una eosinofilia reactiva a procesos alérgicos, granulomatosos, neoplásicos o parasitarios. La alteración cardíaca derivada de la eosinofilia puede ser debida a efecto cardiotoxico de los componentes proteicos de sus gránulos. Podrían ocasionar daño miocárdico por invasión tisular directa o por liberación de sustancias tóxicas.

La alteración cardíaca suele afectar a ambos ventrículos con engrosamiento endocárdico en tractos de entrada y ápex. Los hallazgos histológicos comprenden una miocarditis inflamatoria aguda eosinófila que implicaría a miocardio y endocardio, afectación de los vasos coronarios intramurales que presentan cambios consistentes con reacción inflamatoria, trombosis y degeneración fibrinoide, trombosis mural de contenido eosinófilo y engrosamiento fibroso de hasta varios milímetros.

La endocarditis de Löffler es una enfermedad más frecuente en climas templados, que suele aparecer alrededor de la cuarta década de la vida. Su forma de presentación es más aguda que la fibrosis endomiocárdica, acompañándose de cuadro febril, pérdida de peso, exantema cutáneo e insuficiencia cardíaca izquierda, derecha o global. Son relativamente frecuentes los fenómenos de embolización periférica que pueden causar daño neurológico o renal. La muerte suele producirse por insuficiencia cardíaca. La radiografía de tórax puede mostrar cardiomegalia y el ECG cambios similares a la fibrosis endomiocárdica, siendo especialmente frecuente en este caso el bloqueo de rama derecha del haz de His. La ecocardiografía muestra engrosamiento posterobasal de la pared ventricular izquierda con marcada limitación del movimiento de la valva

posterior de la mitral. Puede observarse regurgitaciones valvulares y ecos intensos derivados del endocardio fibrótico. El doppler muestra patrón típico de fisiología restrictiva en el flujo mitral. El estudio hemodinámico revela los datos propios de la MCR y en la ventriculografía se aprecia función sistólica prácticamente conservada con ocupación del ápex ventricular por trombos. La confirmación diagnóstica puede requerir en bastantes casos la realización de biopsia endomiocárdica percutánea. En el tratamiento de la endocarditis de Löffler se han empleado corticoides y sustancias como la hidroxiurea que parecen haber mejorado la supervivencia de estos pacientes. Así mismo, el tratamiento con digitálicos, diuréticos y vasodilatadores mejora la sintomatología. También, en algunas ocasiones se emplean anticoagulantes dada la considerable tasa de embolismo periférico de estos pacientes. En estadios evolucionados una vez alcanzada la fase de fibrosis, el tratamiento quirúrgico ha demostrado también mejoría de los síntomas (18).

11) Miocardiopatía hipertrófica (MCH)

Se trata de una enfermedad miocárdica primaria, caracterizada por una hipertrofia asimétrica del ventrículo izquierdo (VI), sin ninguna causa identificable. Se han descrito también otras formas como hipertrofia simétrica del VI, hipertrofias del ápex del VI, e incluso la participación del ventrículo derecho. Suele ser hereditaria, siendo la forma más frecuente de transmisión autosómica dominante, aunque también aparecen casos esporádicos (19).

En la MCH existe un aumento de la masa miocárdica, con cavidades ventriculares pequeñas. El VI se afecta más frecuentemente por la hipertrofia que el derecho. Las aurículas suelen estar dilatadas y a menudo hipertrofiadas, reflejando por una parte la alta resistencia al llenado de los ventrículos, y por otra el efecto de la regurgitación de la válvula AV.

Hay datos que sugieren que se trata de una enfermedad hereditaria con un patrón de herencia autosómica dominante. Actualmente sabemos que cerca del 30% de los casos de MCH familiar son causados por mutaciones en el gen que codifica la cadena pesada de la miosina beta cardiaca, localizada en el cromosoma 14 (20).

Otras etiologías sugeridas para la MCH son:

-Estimulación simpática anormal por una excesiva producción o una respuesta excesiva del corazón a las catecolaminas circulantes.

-Engrosamiento anormal de las arterias coronarias intramurales que no dilatan normalmente y determinan una isquemia miocárdica con la correspondiente fibrosis resultante e hipertrofia compensatoria.

-Anormalidad primaria del colágeno que determina un esqueleto fibroso anormal y desorganizado, el cual, con el desarrollo de la hipertrofia origina la desorganización celular.

-Isquemia subendocárdica, probablemente en relación con anomalías en la microcirculación.

-Manejo anormal del ión calcio por el miocardio.

Los síntomas de la MCH son variados e incluyen los de congestión pulmonar, fatiga, y dolor torácico, palpitaciones y una disminución del nivel de alerta.

Los componentes fisiopatológicos de la MCH han sido bien identificados (21):

A) La obstrucción al tracto de salida del VI.

B) La disfunción diastólica.

C) La isquemia miocárdica.

D) Las arritmias.

La Ecocardiografía-Doppler constituye hoy día el método más útil para el diagnóstico de la MCH, aportando además otros aspectos de interés clínico, como son la aproximación no invasiva al tipo de obstrucción, el screening en familias de portadores de la enfermedad con el fin de identificar formas subclínicas, y la valoración objetiva de cambios evolutivos o terapéuticos, que pueden tener importantes implicaciones pronósticas. Lo fundamental es la hipertrofia del VI que suele afectar al septo y a la pared anterolateral, aunque también puede localizarse en otros lugares como la pared libre y el ápex. En ocasiones se puede ver una afectación concéntrica. La máxima hipertrofia del septo se suele localizar hacia la mitad, entre la base y el ápex del VI (22). Aunque el cateterismo cardiaco ha contribuido de forma importante al diagnóstico y esclarecimiento fisiopatológico de la MCH, hoy se recurre a él con mucha menos frecuencia. La ventriculografía izquierda con contraste, nos muestra un ventrículo hipertrófico en el que la valva anterior de la mitral se mueve hacia delante durante la sístole e invade el tracto de salida. La cavidad del VI es a menudo pequeña y la eyección sistólica vigorosa, originando prácticamente una obliteración de la cavidad al final de la sístole. Un hallazgo característico es la presencia de un gradiente de presión sistólico a nivel subaórtico. La toma de biopsia endomiocárdica está indicada en

aquellos pacientes que no tienen un diagnóstico claro, para confirmar por histología la hipertrofia de los cardiomiocitos (22).

La extensión y distribución de la hipertrofia del VI son un factor determinante de los hallazgos clínicos y del curso evolutivo de los pacientes con MCH. Los patrones de hipertrofia mas marcados y difusos conllevan una predisposición tanto a presentar síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva y obstrucción subaórtica como hacia presentar muerte súbita y arritmias potencialmente letales detectadas mediante estudio Holter o mediante estimulación eléctrica programada.

El curso clínico de la MCH es variado, presentando muchos pacientes una estabilización de los síntomas e incluso una mejoría durante un periodo de 5 a 10 años, no obstante, el porcentaje de pacientes claramente sintomáticos aumenta con la edad. La tasa de mortalidad anual de muerte súbita en pacientes con MCH es entre el 2% y el 4%, aunque en la infancia puede ser hasta de un 6% (23).

Los objetivos del tratamiento de la MCH son prevenir la muerte súbita, aliviar los síntomas, y mejorar la capacidad funcional. Las intervenciones que disminuyen la contractilidad o incrementan el volumen ventricular, la presión arterial, las dimensiones del tracto de salida, o la distensibilidad ventricular ejercen por lo general un efecto beneficioso en los síntomas, y viceversa. El tratamiento médico comprende el uso de betabloqueadores, antagonistas del calcio o de agentes antiarrítmicos, junto con el uso sensato de los nitratos, IECAs, diuréticos y digital. El tratamiento quirúrgico, la miotomía-miectomia septal o la sustitución valvular mitral, se reserva para los pacientes con síntomas graves no controlados con el tratamiento médico y que tienen un importante gradiente en el tracto de salida del V.I. No obstante, las decisiones terapéuticas en pacientes con M.C.H. se deben realizar sobre una base individual (24).

12) Infecciones

Las infecciones representan un gran grupo de enfermedades que dañan al miocardiocito y resultan en MD. Aunque la mayoría de los agentes etiológicos asociados con cardiomiopatías son virales, también se han descrito casos secundarios a infección bacteriana, parasitaria, micótica, etc.

- Infección bacteriana

Se observaron cambios inflamatorios en miocardiocitos durante la etapa aguda de la fiebre reumática. La etapa crónica de la enfermedad se asocia con ventrículos dilatados y función sistólica deprimida. Sin embargo, no queda claro si la MD por fibrosis es por

afección directa sobre el miocardio o secundaria a una afección severa y crónica valvular.

La sepsis severa también resulta en disfunción miocárdica. La patogénesis propuesta es el efecto tóxico directo sobre el miocardiocito por la infección.

La difteria también se asocia con miocarditis severa y cardiomiopatía progresiva. En autopsias de pacientes fallecidos por difteria en el 70% de los casos se encontró compromiso miocárdico asociado.

Dentro de las causas más frecuentes de cardiomiopatía de origen incierto en la niñez es importante recalcar las de causa infecciosa viral, ya que son estas las que con un tratamiento dirigido puede mejorarse la sobrevida de manera importante en los pacientes.

MIOCARDITIS.

La miocarditis se define como la inflamación, necrosis, o miocitolisis que puede ser causado por muchas infecciones, tejido conectivo, granulomatoso, tóxico, o como proceso idiopático el cual afecta al miocardio con o sin asociación sistémica, el cual puede afectar al endocardio y pericardio (25).

La miocarditis es un proceso inflamatorio que afecta al miocardio en respuesta a la acción de diversos agentes infecciosos, químicos o físicos. Su manifestación clínica principal, aunque no exclusiva, es un cuadro de insuficiencia cardíaca. De las múltiples clasificaciones sobre miocarditis la más extendida es la que las divide en primarias o secundarias. De las formas primarias no se conoce con certeza el mecanismo etiológico, siendo la etiología viral la más frecuente, mientras que las secundarias se producen como consecuencia de un agente específico ó en el contexto de una enfermedad conocida. En la mayoría de las ocasiones queda sin diagnosticar el tipo etiológico y, desde un punto de vista práctico, los esfuerzos deben ir encaminados a descartar las formas que tienen un tratamiento específico. En muchas ocasiones, sólo cuando se han descartado otras enfermedades es cuando se inicia la sospecha diagnóstica de miocarditis.

Miocarditis viral y miocardiopatía dilatada

Se han descrito diversos mecanismos por los cuales la miocarditis viral puede causar miocardiopatía dilatada, incluyendo el daño citopático directo del virus y el resultado de una respuesta inmune humoral o celular por una infección viral persistente. En este sentido, se han propuesto 3 fases de la enfermedad (26):

- Fase 1 o infección viral.

- Fase 2 o fase de enfermedad autoinmune.
- Fase 3 o fase de cardiomiopatía dilatada.

La miocarditis es un continuo de los tres diferentes procesos de enfermedad, con periodos transicionales indistintos. Para cada una de las tres fases, la patogénesis, el diagnóstico y el tratamiento es distinto.

a) Fase 1: Infección viral

El cambio inicial es el daño al miocito en ausencia de una respuesta celular inmune, posiblemente mediado a través de toxicidad viral directa, mediante lisis celular y la expresión de citocinas. La entrada del virus en el miocito está mediada por receptores de superficie celular¹⁰. El receptor coxsackievirus-adenovirus (CAR) es un receptor común para el coxsackievirus tipo B y para los adenovirus subgrupo A, C, D y E. El gen CAR ha sido localizado en el cromosoma 21q11.2.4 El descubrimiento de este receptor genera la posibilidad de crear terapias para bloquear el CAR en casos graves de miocarditis por coxsackievirus o adenovirus. En esta etapa el mecanismo principal de defensa del hospedador es el sistema inmune innato: célula natural killer (NK), interferon gamma y el óxido nítrico.

b) Fase 2: Enfermedad autoinmune

La respuesta inmune inicial limita el daño provocado por la viremia durante la infección temprana y protege contra el desarrollo de miocarditis. Sin embargo, si esta respuesta es insuficiente, posiblemente el virus no se ha eliminado y el daño celular progresa. Además del daño celular directo, hay persistencia de fragmentos virales genómicos que no son captados para la replicación del virus, ocasionando una respuesta inmune adversa. Es en esta etapa en la que se presentan los síntomas clínicos de la enfermedad, los cuales varían según el grado de daño miocárdico. En esta etapa el daño es mediado por células T autorreactivas y citocinas de la familia Th1. También se han identificado autoanticuerpos potencialmente patógenos en un alto porcentaje de pacientes con miocarditis y miocardiopatía dilatada, incluyendo a los anticuerpos anti- α -miosina

c) Fase 3: Miocardiopatía dilatada

Durante varios años, la etiología de la progresión de la miocarditis a la miocardiopatía dilatada ha sido investigada pero poco entendida. Estudios recientes sugieren que esta progresión puede estar dada por la persistencia viral, apoptosis y efectos autoinmunes o estructurales. Con el advenimiento de técnicas moleculares en cardiología, ha sido posible la demostración de partículas virales persistentes en pacientes con cardiomiopatía dilatada y miocarditis aguda. Esta persistencia viral puede perpetuar la

activación de la respuesta inmune, con el consecuente daño estructural. La apoptosis de células miocárdicas puede estar inducida por proteasas virales o por la expresión diferenciada de genes (como Nip 21) involucrados en la muerte celular vía activación de las caspasas. Además, la expresión persistente de citocinas puede deprimir la función cardíaca o inducir apoptosis.

La miosina y la cápside proteica del coxsackievirus comparten el 40% de la secuencia de aminoácidos, lo cual puede explicar la respuesta inmune dirigida contra el miocito. Es probable que en algunos pacientes este mecanismo de autoanticuerpos no se autorregule una vez eliminado el virus, resultando en disfunción cardíaca y vasoespasmo.

El mecanismo final de daño miocardio agudo y crónico está dado por espasmo coronario microvascular, lo cual produce necrosis, fibrosis y calcificación del miocito y la consecuente dilatación miocárdica. Los diversos virus asociados con la miocarditis primaria también pueden afectar el endotelio, ya que se han identificado anticuerpos contra estas células. La interrupción de la función de las células endoteliales puede contribuir al espasmo microvascular y la producción de óxido nítrico (27).

Etiología

La miocarditis puede ser causada por una variedad de enfermedades infecciosas y no infecciosas. Entre los agentes infecciosos, los virus, las bacterias, los hongos, los protozoarios y los helmintos pueden estar implicados. En los países desarrollados, la causa más común es la infección viral, siendo el coxsackievirus B el más frecuentemente identificado. En 1960 se estableció por primera vez la asociación entre la infección por un enterovirus, especialmente el coxsackievirus y la miocarditis. Desde entonces cerca de 20 virus distintos se han implicado como causas de miocarditis humana. Los virus más frecuentemente asociados son coxsackievirus, adenovirus, virus de la hepatitis C, citomegalovirus, echovirus, virus de la influenza, virus Epstein-Barr y los virus de las enfermedades exantemáticas incluyendo el parvovirus B 19. La verdadera incidencia en la población general es desconocida, sin embargo, algunos estudios sugieren que la afección cardíaca ocurre en el 3.5 al 5% de pacientes durante brotes de infección por coxsackievirus (28).

Manifestaciones Clínicas

La presentación clínica de la miocarditis es variable y la exploración física suele ser normal. Los pacientes pueden referir el antecedente de una infección de vías aéreas superiores o síndrome febril y en algunos se identifica una tonsilitis o nasofaringitis

viral. La inflamación del miocardio puede ser focal o difusa, e involucrar una o todas las cámaras cardíacas. La miocarditis grave y difusa puede dar como resultado dilatación de todas las cavidades cardíacas. No hay estudios clínicos ni epidemiológicos que definan los principales síntomas de pacientes con miocarditis aguda, debido en parte, a la ausencia de pruebas diagnósticas no invasivas, seguras y sensibles, que confirmen el diagnóstico.

Muchos casos sintomáticos de miocarditis post viral o linfocítica se presentan como un síndrome de insuficiencia cardíaca o cardiomiopatía dilatada. En pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca, la fatiga y la disminución de su clase funcional son las manifestaciones iniciales. Sin embargo, en la miocarditis grave y difusa, la evolución rápida puede resultar en insuficiencia cardíaca aguda o choque cardiogénico.

La variedad de las manifestaciones cardíacas de la miocarditis es muy amplia e incluye:

- Dolor torácico. Por lo general se presenta asociado con pericarditis concomitante. Sin embargo, la pericarditis puede imitar isquemia miocárdica o infarto tanto clínica como electrocardiográficamente, en particular en pacientes jóvenes. En un estudio de 45 pacientes que se presentaron con un síndrome coronario agudo y que tuvieron una angiografía coronaria normal, 35 (78%) tuvieron miocarditis difusa o focal por ecocardiograma.
- Muerte súbita. Probablemente debido a taquicardia ventricular o fibrilación ventricular. En una serie de autopsias de pacientes menores de 40 años o menos quienes presentaron muerte súbita en ausencia de enfermedad cardíaca conocida, la miocarditis fue responsable del 33% de los casos.
- Arritmias. La taquicardia sinusal es la arritmia que más frecuentemente se presenta en la miocarditis, seguida de los ritmos auriculares prematuros (29).

Clasificación clínico-patológica

La clasificación clínico-patológica utiliza tanto hallazgos clínicos como histológicos para dar una información pronóstica acerca de los pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a miocarditis. En el estudio realizado por Lieberman y colaboradores se propuso la siguiente clasificación (30).

- **Miocarditis fulminante.** Se presenta con enfermedad aguda después de un pródromo viral. Los pacientes tienen un grave compromiso cardiovascular, múltiples focos de miocarditis activa por estudio histológico y disfunción ventricular que se resuelve espontáneamente o bien, evoluciona invariablemente a la muerte del sujeto.

- **Miocarditis aguda.** Se presenta con un inicio más insidioso de enfermedad. Existe disfunción ventricular establecida y alta probabilidad de progresión a miocardiopatía dilatada.
- **Miocarditis crónica activa.** Afecta a pacientes que tienen una recaída clínica o histológica y desarrollan disfunción ventricular asociada con cambios inflamatorios crónicos.
- **Miocarditis crónica persistente.** Caracterizada por infiltrados histológicos persistentes, un foco de necrosis miocárdica y síntomas cardiovasculares tales como dolor torácico o palpitaciones pero sin disfunción ventricular.

Diagnóstico

La miocarditis debe ser sospechada en cualquier paciente que se presente con anomalías cardíacas de reciente inicio y sin una causa explicable, tales como falla cardíaca, infarto del miocardio, arritmias cardíacas o alteraciones de la conducción. La presentación clínica de la miocarditis aguda es muy amplia. Están los pacientes asintomáticos con anomalías electrocardiográficas y otros, además, con clínica de insuficiencia cardíaca y signos de dilatación ventricular, hasta el caso extremo que se presenta con un edema agudo de pulmón inexplicable o bien choque cardiogénico con o sin dilatación ventricular. Es importante ante la presencia de una presunta miocarditis aguda el antecedente reciente de un cuadro clínico compatible con manifestaciones gastrointestinales y en menor medida respiratorias. Debido a la poca especificidad de los síntomas clínicos presentados, para realizar el diagnóstico de miocarditis se pueden utilizar una gama de exámenes tanto de laboratorio como de gabinete que se revisan a continuación (31).

- a) Enzimas cardíacas. La elevación de las enzimas cardíacas refleja necrosis miocárdica.
- b) Electrocardiograma. Puede ser normal o anormal. Los cambios incluyen alteraciones del segmento ST no específicas, extrasístoles auriculares o ventriculares y en algunos casos datos electrocardiográficos sugestivos de pericarditis o infarto agudo del miocardio (elevación del ST y ondas Q). Las anomalías en la conducción intraventricular se asocian con daño miocárdico más grave y con peor pronóstico. El bloqueo auriculoventricular completo puede ser causa de muerte súbita en estos pacientes.
- c) Radiografía de tórax. Los hallazgos son muy variables; desde una imagen normal hasta la cardiomegalia con o sin congestión vascular pulmonar o edema.

d) Ecocardiograma. El ecocardiograma transtorácico es un método no invasivo adecuado para evaluar el tamaño de las cavidades, la función valvular y la contractibilidad cardíaca. Puede haber alteraciones en la contractibilidad segmentaria que simulan cardiopatía isquémica o hipocinesia global generalizada, sobre todo en los casos con insuficiencia cardíaca grave. El tamaño de las cavidades puede encontrarse dentro de límites normales o presentar cardiomegalia. Se corroboran además por este método las insuficiencias funcionales de las válvulas mitral y tricúspide por dilatación del anillo valvular. Los cambios ecocardiográficos pueden mejorar, revertirse o empeorar, por lo que es aconsejable un seguimiento con este método para valorar la respuesta al tratamiento.

e) Resonancia magnética (RM). En los últimos años se han publicado diversos estudios que utilizan la RM con realce tardío de contraste con gadolinio como técnica diagnóstica en pacientes con alta probabilidad clínica de miocarditis. La RM permite visualizar el contraste acumulado en el miocardio como consecuencia de la desestructuración de la membrana del miocito ocasionada por el proceso inflamatorio. La distribución del medio de contraste se presenta característicamente como un patrón parcheado durante las 2 primeras semanas del evento agudo y evoluciona de manera progresiva hacia un proceso más diseminado en periodos posteriores. Este patrón de captación es fácilmente distinguible del patrón subendocárdico de captación que se presenta en el infarto agudo del miocardio. En un estudio reciente, se ha establecido una correlación entre los focos de miocarditis activa determinados por histología y la captación focal observada en la RM. La disponibilidad de esta técnica diagnóstica en el contexto de un episodio agudo podría evitar la realización de otras técnicas diagnósticas invasivas.

f) Biopsia endomiocárdica. En la actualidad el diagnóstico definitivo de miocarditis es mediante la biopsia endomiocárdica. El abordaje preferido es una biopsia endomiocárdica transvenosa del septum ventricular derecho. Esta estrategia lleva un riesgo de perforación de 1 en 250 procedimientos y un riesgo de muerte de 1 en 1,000 procedimientos en manos expertas (32).

El estudio histológico revela infiltrados celulares predominantemente mononucleares, aunque pueden ser de una gran variedad y están asociados con necrosis y desorganización del citoesqueleto miocárdico. En la miocarditis subaguda y crónica la fibrosis intersticial reemplaza a las células miocárdicas. La variabilidad en la interpretación de la biopsia endomiocárdica hizo que un grupo de patólogos expertos

desarrollara una clasificación para la interpretación de las biopsias, denominados criterios de Dallas. La precisión diagnóstica de la biopsia endomiocárdica para miocarditis es variable según el estudio y se ha establecido en un 60% de sensibilidad y 80% de especificidad (33).

La baja sensibilidad de la biopsia endomiocárdica se debe en gran medida a la naturaleza focal y transitoria del infiltrado inflamatorio. Un estudio que evaluó la localización de las lesiones con RM y con posterior confirmación histológica, concluyó que el sitio más común de implicación focal es la cara epicárdica de la pared libre del ventrículo izquierdo, mientras que la mayoría de las biopsias endomiocárdicas son obtenidas del ventrículo derecho del lado interventricular.

Con el objetivo de buscar consenso para tal fin, una reunión de anatomopatólogos publicó los llamados criterios de "Dallas" en la década de los 80. Los mismos identifican a la miocarditis aguda con la presencia de miocitolísis e infiltrado linfocitario además de cuantificar porcentualmente la magnitud de la fibrosis miocárdica (34).

CRITERIOS DE DALLAS PARA EL DIAGNOSTICO DE MIOCARDITIS

Clasificación de Dallas

Primera Biopsia

I. Miocarditis activa.

Infiltrado inflamatorio del miocardio con necrosis y/o

Degeneración adyacente de miocitos no típico de daño por isquemia.

Infiltrados mononucleares y en ocasiones por neutrófilos o eosinófilos.

Biopsia Subsecuente

II. Miocarditis Bordeline. Infiltrado inflamatorio difuso sin evidencia de lesión

Debido a su baja sensibilidad y especificidad, los criterios de "Dallas" han sido cuestionados ya que el hallazgo histológico presenta una amplia variabilidad, la que depende del observador y de la cantidad de muestras obtenidas. Estudios de investigación en animales y el análisis de las muestras histológicas a través de la inmunohistopatología y la biología molecular han permitido mejorar la sensibilidad para el diagnóstico de miocarditis.

La infección viral debe ser sospechada en base a la presentación clínica y antecedentes del paciente, pero solo puede ser detectada mediante la identificación viral por serología

y/o PCR. El tratamiento apropiado depende de la fase en la que se diagnostica siempre pensando en la erradicación del virus, para aminorar la lesión cardíaca (35).

Evolución

La evolución de la miocarditis viral dependerá del virus, el sistema inmunológico y de una base molecular como son los receptores celulares virales. Cuando esta es favorable, existe una respuesta inmunológica antiviral satisfactoria, con eliminación del virus y restitución anatómo-funcional completa del corazón. En aquellos casos donde persiste la afectación miocárdica después de la etapa aguda, la misma corresponde a la persistencia del virus en células miocárdicas y/o por un mecanismo auto inmunitario que produce la perpetuación y nuevo compromiso de otras células cardíacas.

En los pacientes que presentan una miocardiopatía inflamatoria y diagnosticados clínicamente como miocardiopatías dilatadas idiopáticas, se ha detectado genoma viral en una cifra cercana al 22% y la positividad en la inmunología celular y humoral en el 50%, denotando la persistencia del agente causal o un mecanismo inmunológico insuficiente para la resolución de la enfermedad. El curso clínico posterior también dependerá del desbalance entre las citoquinas proinflamatorias (complemento, TNF alfa, IL 1, IL 4, IL 12, etc.) y las antiinflamatorias (interferon, IL 10), existiendo una íntima relación entre la severidad del cuadro clínico y los niveles humorales de las mismas. La insuficiencia cardíaca depende no sólo de la agresión y muerte celular, sino también del metabolismo de la matriz extracelular la cuál es de fundamental importancia en la estructura y funcionamiento cardíaco. En la miocarditis, el incremento de las citoquinas altera el metabolismo de la matriz, aumentando su degradación a través de las metaloproteinasas que favorecen el remodelamiento (36).

Tratamiento

El tratamiento de la miocarditis aguda podemos dividirlo en sintomático y específico. El sintomático es básicamente de soporte y está indicado en pacientes que cursan con insuficiencia cardíaca en cualquiera de sus grados, basándose el mismo en el empleo de diuréticos y drogas que atenúan los sistemas renina angiotensina- aldosterona y simpático (IECA, AAT II, espironolactona y betabloqueadores).

Tratamiento específico

1) Tratamiento Anticitocinas

Estudios experimentales demostraron que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) aumenta la actividad de las metaloproteinasas disminuyendo por consiguiente la

colágena de la matriz extracelular y produciendo remodelamiento y alteración funcional del miocardio. Es por ello que los inhibidores del TNF alfa disminuyen las metaloproteinasas con la consiguiente reducción del remodelamiento y la insuficiencia cardíaca, además de contrarrestar su acción pro inflamatoria y depresora de la contractilidad (37).

2) Inmunosupresión e inmunomodulación

El tratamiento inmunosupresor está relacionado con las consecuencias a largo plazo que puede producir la miocarditis a nivel de la inmunidad celular y humoral. Debido a esta teoría han sido desarrollados estudios con inmunosupresores. En un estudio no controlado con terapia inmunosupresora y diagnóstico de miocarditis aguda, los resultados no han sido eficaces. En primer lugar, porque un grupo de estos pacientes pueden ir a una remisión espontánea; en segundo lugar, se demostró por biología molecular la persistencia de genoma viral (38).

Según otros estudios en miocarditis aguda, cuando se realizó el tratamiento inmunosupresor basándose en los criterios de "Dallas", el mismo no demostró diferencias a favor de la rama tratamiento. Sin embargo, recientes publicaciones han demostrado que la utilización de drogas inmunosupresoras como azatioprina y corticoides en pacientes donde el diagnóstico de inflamación se realizó por técnica inmunohistológica (hallazgo de Linfocitos T y CAM), la inmunosupresión mejoró los parámetros clínicos y hemodinámicos en un 64 %, reduciendo el infiltrado linfocitario y CAM. Este efecto beneficioso se observó en presencia de CAM, aún con bajo o nulo infiltrado linfocitario. En otro estudio pacientes con el mismo esquema inmunosupresor y presencia de miocardiopatía dilatada inflamatoria, reevaluados a los 6 meses, hubo una mejoría en los parámetros clínicos, hemodinámicos y la desaparición de los moduladores inmunológicos celulares. En el grupo que no experimentó mejoría hubo una mayor incidencia de trasplante cardíaco y muerte súbita. La biología molecular detectó, en aquellos pacientes que no mejoraron, la presencia de genomas virales como responsables de la perpetuación inflamatoria. De manera que el criterio para el tratamiento inmunosupresor sería en aquéllas miocardiopatías dilatadas inflamatorias con la presencia de marcadores celulares inmunológicos, no así en aquellos en los cuales se demuestre la presencia viral, ya que la depresión del sistema inmunológico disminuye la capacidad de respuesta antiviral. En las infecciones por virus de la hepatitis C y ausencia de compromiso hepático, se observó además del virus un gran

componente inmunológico, ya que la mejoría es transitoria y recrudece una vez suspendido el tratamiento inmunosupresor (39).

En otros estudios no controlados, se utilizó gammaglobulina hiperinmune como inmunomodulador, demostrando mejoría de la FEVI tanto en niños como en adultos, en presencia de insuficiencia cardíaca de reciente comienzo o miocardiopatías post-parto. Sin embargo, en un reciente estudio randomizado utilizando inmunosupresores e incluyendo gammaglobulina hiperinmune, no hubo beneficios en esta patología. La inmunosupresión es el tratamiento por excelencia en miocarditis eosinofílica, miocarditis por células gigantes granulomatosa y miocarditis asociadas a enfermedades del sistema conectivo y rechazo post trasplante cardíaco

3) Inmunoadsorción

La presencia de autoanticuerpos cardíacos circulantes demuestra un proceso inmunológico en actividad. Estos perpetúan el proceso inflamatorio intramiocárdico provocando remodelamiento intersticial y déficit contráctil. Por este motivo la inmunoadsorción puede tener un papel importante en la evolución de la miocardiopatía inflamatoria.

Felix y cols realizaron un trabajo no controlado, con inmunoadsorción del suero en pacientes con miocardiopatía dilatada inflamatoria y auto anticuerpos en el suero, aumentando el índice cardíaco y disminuyendo la resistencia vascular periférica, a los 3 meses y al año de iniciada la enfermedad. La finalidad de este tratamiento es la sustitución o adsorción de inmunoglobulina G, realizados a través de pulsos diarios y consecutivos durante 4 días y repitiéndose al mes, o bien un solo pulso inicial. Concomitantemente se observó con respecto al grupo placebo que las BEM en el grupo con inmunoadsorción tenían una significativa reducción en el número de linfocitos además de los CAM (HLA).

4) Tratamiento antiviral

Tres tipos de Interferon (IFN) con estructuras y propiedades antigénicas diferentes han sido identificados en humanos, estos son el IFN Alfa proveniente de los leucocitos, IFN β proveniente de los fibroblastos y el INF Gamma proveniente de los linfocitos.

Los IFN juegan un papel fundamental en la defensa natural contra la infección viral, demostrada en investigaciones clínicas y experimentales, donde la producción de IFN está en relación con la recuperación natural de la infección. La disminución de su producción aumenta la severidad de la infección, el tratamiento con el mismo protege contra la infección viral. El tratamiento antiviral es independiente del tipo de virus y

resulta en un bloqueo intracelular del ciclo de replicación viral. Esta acción ocurre en la célula infectada y las vecinas no comprometidas. De manera que este tratamiento puede ser efectivo en las miocardiopatías virales. Analizando un estudio piloto en fase II, con infección viral positiva, se demostró que pacientes con persistencia del genoma y disfunción ventricular izquierda se beneficiaban con el tratamiento con IFN β . Después de 6 meses de tratamiento, el genoma viral no se detectó en las BEM de todos los pacientes tratados, indicando su eliminación (adenovirus y enterovirus). Esto se asoció a una mejoría clínica, incremento de la FEVI y reducción de los diámetros ventriculares. Considerando que los genomas virales no fueron detectados después del tratamiento, estos hallazgos señalan que el efecto clínico beneficioso se basa en la eliminación del virus, que aún puede ocurrir en pacientes con miocardiopatía dilatada de larga historia de esta enfermedad.

Por último, la miocarditis de causa viral sugiere la utilización de estrategias antivirales, vacunas antivirales o ambas. La teoría que los agentes antivirales podrían reducir el número de células infectadas en los fibroblastos de miocardio está siendo evaluada en un estudio Europeo llamada ESETCID. La utilización de vacunas antivirales específicas, han prevenido el desarrollo de miocarditis en animales luego de ser infectados, sin embargo su utilización en humanos aún es incierta (40).

13) Miocardiopatía dilatada.

La miocardiopatía dilatada es la primera causa de miocardiopatía en la infancia según la clasificación de la WHO/ISFC.

La miocardiopatía dilatada (MD) puede ser considerada como un síndrome clínico y fisiopatológico caracterizado por disfunción miocárdica y dilatación del ventrículo izquierdo o de ambos ventrículos con hipertrofia inapropiada. Atendiendo a la definición de la Organización Mundial de la Salud, sólo podrían incluirse en el término de miocardiopatía dilatada aquellos casos de causa desconocida, aplicándose el término de "enfermedad específica del músculo cardíaco" a los casos de miocardiopatía dilatada secundarios a otros procesos patológicos (2).

Aún en la actualidad, en la mayor parte de los casos de MD la causa subyacente no llega a descubrirse, por lo que se siguen catalogando como primarios o idiopáticos. Algunos de ellos se consideran residuos de miocarditis agudas virales

Macroscópicamente a la inspección se evidencia dilatación biventricular, con aurículas también dilatadas. Pueden encontrarse trombos murales intracavitarios. El corazón es globular y el miocardio es pálido y a veces moteado. El endocardio es generalmente delgado y translúcido sin embargo también se ven áreas de esclerosis focales. Las arterias coronarias son normales.

En la microscopía los hallazgos histológicos incluyen hipertrofia y degeneración de miocardiocitos y con fibrosis intersticial en varios grados. Ocasionalmente se encuentran agrupaciones de linfocitos. Al microscopio electrónico se evidencian cambios inespecíficos en la estructura de la mitocondria, túbulos T y bandas Z (41).

Características Clínicas

Los pacientes con MD significativa, presentan signos y síntomas de acuerdo al grado de obstrucción al tracto de entrada del ventrículo izquierdo. Si la congestión pulmonar es importante como para generar edema pulmonar y reducción del gasto cardíaco sistémico, el paciente presenta intolerancia al ejercicio, anorexia, o pérdida crónica de peso corporal con aumento ocasional agudo secundario a edema.

Los lactantes presentan taquipnea o disnea y diaforesis con la alimentación. También, pueden referir dolor abdominal y náuseas, secundario a congestión hepática. Los padres notan disminución de la diuresis (pañales secos, o más durables que de costumbre).

En el niño es evidente la disnea, taquipnea con el esfuerzo, respiración nasal e infecciones respiratorias frecuentes. Algunos pacientes presentan síntomas o signos de embolia periférica (foco neurológico).

La clase funcional en niños mayores de 14 años puede ser evaluada de acuerdo a la clasificación de la New York Heart Association.

Ross y Reithmann y col definieron un sistema de puntaje de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca a fin de clasificar el grado de severidad de la misma, válido para pacientes menores de 14 años.

Clasificación de Ross y Reithmann para insuficiencia cardíaca en niños.

| <u>Historia</u> | 0 punto | 1 punto | 2 puntos |
|---|----------------|-----------------------------------|---------------------------|
| Diaforesis | Solo la cabeza | Cabeza y cuerpo durante ejercicio | Cabeza y cuerpo en reposo |
| Taquipnea | Raro | Varias veces | Frecuente |
| <u>Examen físico</u> | | | |
| Patrón respiratorio | Normal | Retracciones | Distress |
| Frecuencia respiratoria (respiraciones/min) | | | |
| 0-1 año | <50 | 50-60 | >60 |
| 1-6 años | <35 | 35-45 | >45 |
| 7-10 años | <25 | 25-35 | >35 |
| 11-14 años | <18 | 18-28 | >28 |
| Hepatomegalia (borde del hígado hasta el margen costal derecho) | < 2 cm | 2-3 cm | >3 cm |
| Frecuencia cardíaca (latidos/min) | | | |
| 0-1 año | <160 | 160-170 | >170 |
| 1-6 años | <105 | 105-115 | >115 |
| 7-10 años | <90 | 90-100 | >100 |
| 11-14 años | <80 | 80-90 | >90 |

Cada signo o síntoma fue catalogado en una escala de 0, 1 o 2 puntos según la severidad. La suma de los puntos resulta en un puntaje clínico (rango de 0 a 12 puntos), con el máximo puntaje correspondiente a una falla cardíaca severa.

El examen físico refleja pulsos periféricos que generalmente son débiles y poco llenos. La presión arterial muestra una presión de pulso pequeña. La presión sistólica puede disminuir con la inspiración. Las extremidades se presentan pálidas, con llenado capilar retardado y edema gravitacional.

El choque de la punta está desplazado hacia la izquierda y abajo, generalmente al sexto u octavo espacio intercostal en la línea axilar anterior.

Es evidente también la ingurgitación yugular en niños mayores, así como distensión abdominal y hepatomegalia.

A la auscultación se detectan un tercer y cuarto ruidos en cadencia de galope. Si se evidencia un soplo holosistólico se debe sospechar insuficiencia mitral.

Características electrocardiográficas

El EKG muestra taquicardia sinusal, aunque se debe descartar presencia de preexcitación que se asocia a taquicardia supraventricular.

En algunas cardiomiopatías congestivas la hipertrofia ventricular izquierda puede presentarse aunque también pueden encontrarse derivaciones precordiales de bajos voltajes.

Se observa también por el EKG el agrandamiento de aurículas derecha, izquierda e hipertrofia de ventrículo derecho lo cual se identifica en el 20-25% de los pacientes.

Se pueden apreciar ondas Q profundas en derivaciones DI y aVL puede indicar origen anómalo de coronaria izquierda de la arteria pulmonar. En la mayoría de las miocardiopatías dilatadas hay alteraciones del segmento ST-T. Friedman y colaboradores encontraron arritmias en el 46% de los niños con MD que tuvieron un monitoreo por ECG Holter. En este estudio las arritmias auriculares fueron más frecuentes que las ventriculares. La arritmia auricular más frecuente fue la fibrilación auricular. En un estudio hecho por Greenwood y colaboradores, de 161 niños con enfermedad miocárdica primaria, la arritmia ventricular fue más frecuente que la auricular (41).

Características Radiográficas

La radiografía de tórax refleja cardiomegalia debido a agrandamiento auricular y ventricular izquierdo. Puede detectarse elevación del bronquio izquierdo. El parénquima pulmonar puede estar colapsado, secundario a compresión bronquial por la aurícula izquierda por debajo y por la arteria pulmonar izquierda dilatada por arriba.

Puede haber congestión venosa pulmonar y edema pulmonar franco. Los derrames pleurales son más evidentes en placas laterales.

Características Ecocardiográficas

El ecocardiograma con doppler ofrece un método de diagnóstico excelente para valorar la MD. Las cámaras cardíacas, especialmente la aurícula y el ventrículo izquierdo están dilatados. Los volúmenes ventriculares diastólico y sistólico están incrementados. El ventrículo izquierdo dilatado se contrae pobremente en sístole, y todos los cálculos derivados como la fracción de acortamiento, el volumen minuto y la fracción de eyección se encuentran disminuidos. Pueden observarse áreas de hipocinesia global o segmentaria con alteración de la relajación diastólica. Pueden encontrarse también derrame pleural y pericárdico.

Se demostró la presencia de trombos intracavitarios en el 23% de los niños estudiados por Talierco y col. Con el ecocardiograma doppler color y pulsado se demuestra frecuentemente insuficiencia mitral y velocidad de flujo aórtico disminuida por índice cardíaco deprimido. Si se detecta insuficiencia tricuspídea por doppler continuo, es de suma importancia para inferir la presión sistólica de ventrículo derecho y arteria pulmonar (42). La evaluación de la curva de insuficiencia pulmonar puede estimar la presión diastólica pulmonar.

Cateterismo cardíaco y biopsia endomiocárdica

El cateterismo puede ser útil para:

- a) descartar origen anómalo de coronaria izquierda de la arteria pulmonar, hallazgo que presenta dificultad diagnóstica por ecocardiograma.
- b) ayudar a determinar el pronóstico en el caso que la biopsia muestre miocarditis u otro hallazgo no específico (enfermedades mitocondriales)
- c) para descartar enfermedades lisosomales de depósito infiltrativas y
- d) evaluar la hemodinamia para trasplante cardíaco.

Las mediciones hemodinámicas generalmente revelan presiones de fin de diástole de ventrículo izquierdo, presión de aurícula izquierda y presión de enclavamiento pulmonar aumentada, con gasto cardíaco disminuido.

Las indicaciones para la biopsia endomiocárdica en pacientes con cardiomiopatía todavía no han sido bien definidas. Sin embargo, el encontrar en la biopsia endomiocárdica criterios positivos para miocarditis (criterios de Dallas) en pacientes con cardiomiopatía de diagnóstico incierto, ayuda a establecer un tratamiento específico que puede resultar en mejoría de la función ventricular izquierda y el pronóstico del paciente (43).

Ha sido demostrado ya en estudios previos que la biopsia endomiocárdica juega un rol vital en la evaluación de pacientes con cardiomiopatía de reciente aparición sin etiología definida. En dos estudios que incluyeron niños de distintas edades portadores de MD se describió una biopsia positiva para miocarditis en el 2 al 15% de los casos, mientras que en 85-90% de los pacientes no se logró identificar una causa determinada de la patología. Matitiau y colaboradores estudiaron a niños con MD menores de 2 años y encontraron que el 45% tenía miocarditis, el 25% fibroelastosis endomiocárdica y en el resto la patología fue de causa desconocida (44).

Tratamiento de la miocardiopatía dilatada

Si no se encuentra una causa identificable y tratable, la terapia consiste en el régimen de tratamiento utilizado para insuficiencia cardíaca. Este debe incluir además el control de las arritmias significativas y terapéutica tendiente a minimizar el riesgo de complicaciones tromboembólicas.

- Agentes inotrópicos

El uso de inotrópicos en etapa aguda incluye a la dopamina, dobutamina, epinefrina, e isoproterenol. Estos agentes simpaticomiméticos actúan sobre adrenoreceptores.

A dosis bajas, la dopamina promueve la función diurética renal. A dosis mayores la dopamina puede causar vasoconstricción periférica y puede actuar como pro-arrítmica. La dobutamina es un agente simpaticomimético de menor efecto pro-arrítmico pero

eleva la presión de enclavamiento pulmonar pudiendo ocasionar edema pulmonar. El efecto cronotrópico del isoproterenol no es beneficioso para el paciente en etapa aguda. El uso de milrinona como inotrópico fue inicialmente sobre la población pediátrica. El mecanismo de acción es mediante el incremento de la concentración intracelular de calcio e inhibición de la fosfodiesterasa 3. También disminuye la postcarga promoviendo a la vasodilatación arterial.

Los glucósidos cardíacos son las primeras drogas utilizados para mejorar la contracción ventricular. La digoxina actúa sobre los canales de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa, aumentando la concentración intracelular de sodio y calcio. Con la concentración más alta de calcio, mejora la interacción de actina-miosina y la contracción ventricular. Otro modo de acción de la digoxina que mejora la función ventricular es su efecto sobre el sistema nervioso autónomo. La reducción de la estimulación simpática, disminuye la taquicardia, mejorando el llenado ventricular y la contracción miocárdica. La digoxina debe ser usada con cuidado en niños severamente enfermos en etapa aguda, ya que la droga se elimina por riñón. El uso de digoxina en pacientes con miocarditis aguda puede ser proarrítmico. El control de los niveles de potasio minimiza el potencial de toxicidad de la digoxina.

- **Diuréticos:**

Su utilización en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca tiende a mejorar el equilibrio de fluidos en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. La furosemida es el agente de elección en la mayoría de los pacientes. Su efecto diurético primario consiste en el bloqueo de la reabsorción de electrolitos en la rama ascendente del asa de Henle. Además inhibe la reabsorción de potasio en los túbulos contorneados distales.

Es por ello que el control de los niveles de potasio en sangre es necesario cuando se implementa una terapia diurética agresiva. La espironolactona es un diurético más débil pero ayuda a mantener la homeostasis del potasio.

- **Vasodilatadores**

El nitroprusiato y la hidralazina son agentes vasodilatadores sobre vasos periféricos reduciendo la postcarga, aumentando el gasto cardíaco y disminuyendo las presiones de llenado ventricular.

El sitio de acción de ambos vasodilatadores es sobre las células de músculo liso de la capa muscular de las arteriolas. El uso prolongado de nitroprusiato se asocia con acumulación de cianato, un metabolito de la droga.

Los agentes inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tales como enalapril o captopril son también buenos reductores de la post-carga. La enzima convertidora de angiotensina estimula la síntesis de angiotensina II de la angiotensina I. La reducción a este nivel de este potente vasoconstrictor resulta en vasodilatación. Además, los IECA promueven la síntesis de bradikinina aumentando el efecto vasodilatador. Los niveles de aldosterona aumentan con los IECA.

El uso de los IECA ha sido muy aceptado en el tratamiento de niños con pobre función ventricular. Esto está basado en la evidencia de estudios multicéntricos en adultos como el SOLVD, que demostró mejorar la supervivencia de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva crónica mediante el uso de enalapril. La efectividad de estos agentes está en la capacidad de mejorar la función cardíaca disminuyendo la postcarga y mejorando la función renal.

- **Otras medidas terapéuticas:**

El reposo en los niños descompensados es beneficioso. Para controlar el estado de los fluidos es importante la restricción de sal y agua.

Los antiagregantes plaquetarios son agentes que deberían formar parte de la terapéutica en estos pacientes propensos a la formación de trombos en cavidades dilatadas con estasis circulatoria y que pueden resultar en embolia periférica. Si se constatan trombos intracavitarios por ecocardiografía, está indicada la anticoagulación oral con warfarina o heparina. Taliervo y col identificaron trombos cavitarios en el 23% de los pacientes con ecocardiograma bidimensional (42).

En el estudio de Akagi encontraron solo un 16% con clínica de aparente embolia periférica y 43% de las autopsias tenían evidencia de trombos relacionados a la MD.

El uso de agentes antiarrítmicos dependerá de la etiología de la taquiarritmia. Debemos recordar el efecto inotrópico negativo de procainamida y los fármacos betabloqueadores.

Durante los últimos 20 años el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en adultos estuvo más orientado en la terapéutica de las alteraciones neurohormonales asociadas que en solo mejorar la función contráctil del miocardio. La mayoría de las recomendaciones están basadas en estudios multicéntricos randomizados. Los agentes betabloqueadores, como el metoprolol y carvedilol, agregados al tratamiento convencional (digital, diuréticos y vasodilatadores), demostraron mejorar la función sistólica ventricular, los

síntomas y los índices de sobrevida en adultos. El carvedilol es una medicación con dos propiedades; bloqueador de los B receptores no selectivo y bloqueador del receptor B1 con efecto vasodilatador directo. Debido a su mecanismo dual, varios investigadores han sugerido que el carvedilol posea beneficios superiores a otros beta bloqueadores.

Se han estudiado los efectos clínicos y parámetros farmacológicos del carvedilol en niños. La mejoría en la función ventricular se ha evidenciado entre el mes y los cuatro meses de iniciado el tratamiento con carvedilol.

- **Trasplante cardiaco**

El trasplante cardiaco ha mejorado la sobrevida de pacientes con miocardiopatía dilatada severa. El trasplante debería considerarse en casos de falta de mejoramiento a pesar de la terapéutica médica convencional.

Griffin y col. recomendaron trasplante en pacientes mayores de 2 años al momento de la descompensación y que hayan sobrevivido por un mes. Esta afirmación está basada en la observación de la alta mortalidad en este grupo de pacientes. Sin embargo no ha sido uniformemente aceptado (41).

Historia natural de la miocardiopatía dilatada

Es difícil describir la historia natural de la MD en niños, debido a las características tan heterogéneas en la gran cantidad de enfermedades que pueden resultar en MD.

Ciertamente, si la etiología de la falla cardiaca es tratable y el daño miocárdico es reversible, uno debería esperar una alta sobrevida.

Sin embargo, el grupo de niños con daño miocárdico y clínica de insuficiencia cardiaca sin una causa establecida son el motivo de estudio de varios estudios de cohorte que buscan predictores de mal pronóstico de la enfermedad. El índice de sobrevida al año es de 63-90% y de 20-80% a los 5 años. Las causas de muerte incluyen: arritmias ventriculares, falla cardiaca progresiva intratable, y menos frecuente, complicaciones del trasplante (44).

También se ha evidenciado que la presencia de arritmias no es un indicador uniforme de mal pronóstico. Si bien, muchos pacientes mueren en el momento de documentada la misma, aquellos pacientes con evidencia de la misma, pero con tratamiento antiarrítmico, tienen una sobrevida mayor luego de controlar las arritmias supraventriculares o ventriculares, esto tal vez debido a que la causa más común de arritmias con miocardiopatía dilatada es la miocarditis, para lo cual se puede dar tratamiento inmunosupresor dirigido.

Las mediciones por ecocardiografía pueden ser útiles para determinar el pronóstico en estos pacientes. Chen y col midieron la fracción de acortamiento de 21% en los sobrevivientes y la compararon con la fracción de acortamiento entre los no-sobrevivientes de 12% durante la evaluación ecocardiográfica inicial. En un seguimiento a 6 meses, la fracción de acortamiento fue de 34% en los sobrevivientes y de 11% en los fallecidos (41).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION DEL ESTUDIO.

El estudio y diagnóstico de los pacientes pediátricos con miocardiopatía de reciente aparición aun constituye un reto para el campo de la cardiología pediátrica ya que con esta base se fundamenta el aplicar tratamientos que pueden ser esenciales en el pronóstico y evolución del paciente con miocardiopatía dependiendo de la etiología encontrada.

En el HIMFG la cardiomiopatía es la primera causa de ingreso por insuficiencia cardiaca de primera vez, excluyendo los pacientes con cardiopatía congénita, y con esto se fundamenta la importancia de estudiar minuciosamente a estos pacientes.

El 5% de las cardiopatías que se estudian en el HIMFG son adquiridas y de estas las miocardiopatías ocupan el primer lugar, por lo anterior la revisión detallada de los diagnósticos, evolución y tratamientos aplicados en estos pacientes es importante para establecer protocolos de manejo que faciliten el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

Debido a todo lo anterior descrito es importante tener el conocimiento de ésta patología para poder hacer el diagnóstico oportuno. Así como el propósito de conocer más las causas más comunes de cardiomiopatía y su evolución en un lapso de tiempo determinado en el HIMFG.

OBJETIVOS

- **OBJETIVO GENERAL**

Describir el rol de la biopsia endomiocárdica para la clasificación de la causa de cardiomiopatía de reciente aparición en pacientes pediátricos del HIMFG.

- **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Evaluar las causas más frecuentes de cardiomiopatía de reciente aparición en pacientes pediátricos del HIMFG.
- Evaluar la evolución de los pacientes de acuerdo a las causas de cardiomiopatía
- Evaluar el rol de la biopsia endomiocárdica en la decisión de administrar un tratamiento específico.
- Ayudar a establecer un protocolo de manejo de los pacientes con cardiomiopatía de reciente diagnóstico de etiología incierto.

HIPOTESIS

- Se plantea que la biopsia endomiocárdica es una herramienta útil para clasificar la causa de la miocardiopatía de origen incierto en la edad pediátrica y que en un porcentaje de los casos ayuda a establecer un diagnóstico específico que influye sobre el tratamiento y evolución de los pacientes.

MATERIAL Y METODOS

- Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo. Se revisó el expediente clínico de todos los pacientes con cardiomiopatía de reciente aparición a los que se les realizó biopsia endomiocárdica, de enero de 1995 a diciembre 2009, que acudieron a nuestra institución.

Los pacientes fueron incluidos en este estudio si cumplían con los siguientes **criterios de inclusión:**

- 1) Tener entre 0 meses y 18 años de edad
- 2) Ingresar con un cuadro de insuficiencia cardíaca aguda, sin tener diagnóstico de cardiopatía estructural previa
- 3) Realizarse diagnóstico de cardiomiopatía debido al deterioro de la clase funcional, con diagnóstico de disfunción sisto-diastólica del VI por medio de ecocardiograma y necesidad de tratamiento inotrópico para mejorar gasto cardíaco, y en los que no se contó con un diagnóstico previo o patología extracardiaca que explicara la disfunción ventricular.
- 4) Pacientes con los criterios previos a los que se les realizó biopsia endomiocárdica en la sala de hemodinámica con técnica apropiada en los que se tomó de tres a cuatro muestras de miocardio con miocardiótomo Cook, siendo analizadas las muestras en el departamento de patología del hospital.

Los **criterios de exclusión** fueron:

- Pacientes con cardiomiopatía que no cuenten con estudio de biopsia
- Expediente no completo o no encontrado en el archivo
- Pacientes con disfunción miocárdica reciente post-trasplante cardíaco en que se realizó biopsia para descartar rechazo del injerto.

Definición Clínica de las variables evaluadas para definir cardiomiopatía de reciente aparición.

- Insuficiencia cardíaca: Definida como deterioro de la clase funcional (CF) según la clasificación de Ross para menores de 2 años en CF II ó más o según la NYHA para mayores de 2 años CF II ó más. Cualitativa ordinal.

- Arritmias: Alteración en el EKG del ritmo sinusal de base del paciente, definiendo el tipo de arritmia de acuerdo al trazo EKG. Cualitativa dicotómicas
- Congestión venocapilar pulmonar: Definida como aumento de la trama vascular pulmonar en la radiografía de tórax con aumento del índice cardiotorácico. Cualitativa dicotómica

Definición Ecocardiográfica de las variables evaluadas para definir cardiomiopatía de reciente aparición.

- **Disfunción sisto-diastólica del ventrículo izquierdo:** Alteración en la fracción de eyección (FE) siendo lo normal 65-95 y/o fracción de acortamiento (FA) siendo lo normal de 28 a 44% así como el índice de TEI (normal 0.45), patrón EA mitral (1:2) y el strain 2D VI (normal $-20\% \pm 2\%$). Cuantitativa ordinal
- **Cardiomiopatía dilatada:** agrandamiento del ventrículo izquierdo y/o ventrículo derecho con hipocontractilidad de sus paredes calificándose como leve, moderado o grave. Cualitativa nominal
- **Insuficiencia de las válvulas AV:** Observado como el grado de regurgitación a través de las válvulas AV, estimándose en escala del 1 al 4 (leve a importante), traduce hipervolemia. Cualitativa ordinal.
- **Derrame pleural o pericárdico:** Su presencia traduce pobre contractilidad ventricular e hipervolemia. Cualitativa dicotómica

Definición Histológica de las variables evaluadas para definir miocardiopatía de reciente aparición.

- **Miocardiopatía dilatada (MD):** hipertrofia de fibras musculares cardiacas, fibrosis intersticial, degeneración miocitos, degeneración núcleos miocitos.
- **Miocarditis:** De acuerdo a la clasificación de Dallas requiriendo la presencia de infiltrado inflamatorio y daño a los miocitos adyacentes.
- **Miocardiopatía hipertrófica (MCH):** fibras miocárdicas con núcleos hiper cromáticos e hipertróficos, sin miocarditis o desarreglo fibras miocárdicas.
- **Miocardiopatía restrictiva (MR):** cardiomiocitos sin hipertrofia ni desarreglo, Fibrosis intersticial de grado variable.
- **Displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DARVD):** infiltrado adiposo, sustitución de fibras por tejido adiposo, vacuolas adiposas reemplazando a células contráctiles.

- **Ventrículo izquierdo no compactado (MNC):** espacios acelulares amplios limitados por células miocárdicas de núcleos hiperocrómicos grandes alternando con células con núcleo normal.

- **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Utilizamos el programa de estadística SPSS para Windows versión 18 (SPSS Inc, Chicago, Illinois), y el programa de Excel de Microsoft Office 2007.

Se realizó estadística descriptiva. Las variables continuas con distribución normal se describen como media \pm desviación estándar. Las variables categóricas se muestran como valor absoluto y porcentaje. Se utilizó también estadística con tablas cruzadas para valorar la relación de distintas variables.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 48 expedientes de pacientes que se les realizó biopsia endomiocárdica por diagnóstico de cardiomiopatía de reciente aparición de etiología incierta que ingresaron al hospital de 1994 a 2009.

El grupo de edad de los pacientes comprendía desde 10 días de edad hasta 15 años, siendo la distribución por edades de: 0-28 días: 2 pacientes (4.1%), 1-12 meses: 11 pacientes (22.9%), 1- 6 años: 13 pacientes (27%), 6- 12 años: 14 pacientes (29.1%) y 12- 18 años: 8 pacientes (16.6%).

En cuanto al sexo no hubo diferencias significativas, con 48% del sexo masculino (23 pacientes) y 52% del sexo femenino (25 pacientes).

Todos los pacientes presentaron a su ingreso presentaban un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca. Cinco pacientes presentaron arritmias de difícil control.

En todos los pacientes se realizó ecocardiograma previo al cateterismo en el que se observó las características de los ventrículos (derecho e izquierdo), con este en 28 pacientes (58%) se observó dilatación del VI, con disfunción sistodiastólica de moderada a importante (promedio de fracción de eyección 26% (rango entre 20 y 42%). En seis pacientes (12.5%) se observó el ventrículo izquierdo o el derecho hipertroficados, con disfunción diastólica de manera predominante, y en cuatro pacientes (8.3%) la función ventricular mostró un patrón restrictivo con dilatación auricular importante, con mayor disfunción ventricular de tipo diastólico. El ecocardiograma también determinó en tres pacientes la presencia de masa intracárdica, la cual en dos de estos tres se determinó como rabiomioma. Cuatro pacientes presentaban trombos intracárdicos, y dos tenían una válvula mitral anormal con insuficiencia importante. Todos los pacientes fueron estudiados para descartar causas secundarias de miocardiopatía, como causas infecciosas, inmunológicas, metabólicas, u otras causas. En todos los pacientes estas etiologías fueron descartadas.

Las biopsias se realizaron usando un acceso venoso femoral derecho o izquierdo y de cada paciente se obtuvieron por lo menos cuatro muestras de miocardio para ser analizadas en patología. En todos los casos la biopsia fue realizada sin complicaciones.

La histología fue revisada por diferentes patólogos del departamento de patología del HIMFG con experiencia en histopatología cardíaca.

Para la definición por histología de las diferentes causas de la miocardiopatía se estableció que para definir miocarditis esta fue diagnosticada de acuerdo a los criterios de Dallas, requiriendo la presencia de infiltrado inflamatorio y daño a los miocitos adyacentes. Displasia arritmogénica del ventrículo derecho se definió si se observaba infiltrado adiposo, sustitución de fibras por tejido adiposo y vacuolas adiposas reemplazando a células contráctiles. Ventrículo izquierdo no compactado se definió si se observo espacios acelulares amplios limitados por células miocárdicas de núcleos hipercrómicos grandes alternando con células con núcleo normal. La presencia de rbdomiomas se determino si dentro de la histología se observaron células grandes de citoplasma con citoplasma vacuolado y núcleo central (en araña). Por último para definir miocardiopatía por medio de histología esta se determino si se observo hipertrofia de fibras musculares cardíacas, fibrosis intersticial, degeneración miocitos y degeneración de los núcleos de los miocitos, sin tener una diferencia histológica clara entre miocardiopatía dilatada, hipertrófica o dilatada, definiendo el grupo de cada paciente más por los otros estudios realizados a los pacientes que por la biopsia.

De los 48 pacientes que se revisó el expediente y se les realizó una biopsia endomiocárdica para determinar el diagnóstico, todos cumplían con criterios clínicos y con estudios de gabinete para determinar el diagnóstico de miocardiopatía, pero ninguno tenía un diagnóstico de certeza de la causa de miocardiopatía, siendo el porcentaje de pacientes en quien se sospechaba una causa probable de 14 pacientes (30%) pre biopsia, siendo estos casos etiologías muy específicas que se pudieron sospechar las causas por medio del ecocardiograma como miocardio no compactado, miocardiopatía restrictiva, miocardiopatía hipertrófica, displasia arritmogénica del ventrículo derecho. Por otro lado el resto de los 34 pacientes (70%) no tenía una sospecha diagnóstica por lo que la biopsia era fundamental en el tratamiento y valoración del pronóstico de la miocardiopatía.

Es importante hacer notar que el tiempo de evolución de los síntomas fue factor pronóstico para poder determinar por medio de la biopsia miocárdica una etiología específica, ya que se vio que los pacientes con mayor evolución de los síntomas fue más probable que el diagnóstico aun después de la biopsia continuara incierto, aunque lo anterior no fue estadísticamente significativo ($P=0.20$)

Los resultados por histología fueron: Tres con diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica (6.25%), 22 con miocardiopatía dilatada (45.8%), siete con miocardiopatía restrictiva (14.5%), tres con displasia arritmogénica del ventrículo derecho (6.25%), uno con miocardio no compactado (2%), nueve con diagnóstico histológico de miocarditis (19%), dos con diagnóstico de rabdomiomas (4%) y uno con diagnóstico histológico de síndrome hipereosinofílico (2%).

Con los resultados anteriores la proporción de pacientes que posterior a la biopsia endomiocárdica tuvieron aun diagnóstico de miocardiopatía dilatada, hipertrófica o restrictiva de origen incierto fue de 66% (32 pacientes), en los que la biopsia no fue un factor determinante en la toma de decisiones para el tratamiento, y solo influyo en la valoración del pronóstico de acuerdo a las condiciones hemodinámicas reportadas durante el procedimiento.

Por otro lado el número de pacientes en quien posterior a la biopsia se estableció un diagnóstico preciso fue de 16 (34%), siendo importante recalcar los casos diagnosticados como miocarditis (9 casos) en los que con este diagnóstico se administro tratamiento inmunomodulador y terapia antiviral. El resto de diagnósticos fue de causas que en el 50% de los casos no se sospecho el diagnóstico previo a la biopsia por medio de la clínica, ecocardiograma, u otros estudios, y en que la biopsia fue de gran utilidad para establecer un tratamiento o el pronóstico de la enfermedad.

En cuanto a la evolución de los pacientes se reviso el expediente teniendo un seguimiento promedio de 7 años (7 +- 2.7 años) en la consulta de cardiología, con los siguientes resultados:

A siete pacientes con diagnóstico por biopsia de miocarditis (78% de nueve pacientes) se les administro gammaglobulina y B-interferon con mejoría significativa de la función ventricular izquierda en el seguimiento en todos, estando en este momento los siete en clase funcional I de la NYHA.

A los otros dos pacientes en que la biopsia detecto infiltrado inflamatorio no se pudo administrar el tratamiento, en uno se realizó trasplante cardiaco por mala evolución y se encuentra vivo, y otro falleció de insuficiencia cardiaca a los pocos días de realizarse el diagnóstico.

A cuatro pacientes se les realizo trasplante cardiaco, estos pacientes tenían los diagnósticos de miocardiopatía dilatada (dos), miocardiopatía restrictiva (uno) y

miocardiopatía dilatada con miocarditis en la biopsia (uno). De estos dos continúan vivos con buena evolución.

Hubo 13 defunciones (27%) al seguimiento. Los diagnósticos de los pacientes eran miocardiopatía restrictiva en dos de estos 13 (15.3%), miocardiopatía dilatada en siete (54%), y DARVD, miocarditis, síndrome hipereosinofílico y miocardiopatía hipertrófica cada uno con un paciente (30%), y aunque hubo mayor incidencia de mortalidad de pacientes con miocardiopatía dilatada de origen incierto (casi 70% de los pacientes que fallecieron), lo anterior tampoco fue estadísticamente significativo en comparación con pacientes con diagnóstico específico establecido por biopsia ($P=0.28$).

DISCUSION

En estos tiempos la biopsia endomiocárdica ha demostrado su validez como un nuevo método diagnóstico en algunas circunstancias. En este estudio la realización de la biopsia estuvo justificada por el cuadro clínico, los estudios de gabinete, y el ecocardiograma de todos los pacientes, que mostraban un deterioro en la función ventricular importante y en quienes se les dio el beneficio de la duda para que con los resultados de la biopsia se iniciara un tratamiento específico o establecer un diagnóstico que orientara sobre la evolución.

En este estudio nosotros comprobamos que el diagnóstico de miocarditis en la edad pediátrica realizado por medio de la biopsia endomiocárdica no tiene una incidencia alta en la población total de miocardiopatía de reciente aparición, ya que el porcentaje en este estudio fue de tan solo 9 casos de los 48 (19%). Esto va de acuerdo a lo reportado en la literatura en que el diagnóstico de miocarditis por biopsia no supera el 30 a 40%. Sin embargo la importancia de este diagnóstico radica que en este pequeño grupo de nueve pacientes, a 78% de estos (siete pacientes) se les administró un tratamiento específico que probablemente pudo modificar el curso de la enfermedad.

Es importante recalcar que la biopsia endomiocárdica además de ayudar a establecer un tratamiento también juega un rol importante al momento de definir el pronóstico. Es aquí donde vemos a los pacientes en que por medio de ella se pudo establecer el diagnóstico de DARVD, miocardio no compactado, rabdomioma o síndrome hipereosinofílico en quienes a pesar de su estado hemodinámico grave se pudo predecir un curso benigno de la enfermedad con tendencia a la mejoría e involución (rabdomiomas) o ser considerados en lista de trasplante cardíaco (miocardio no compactado ó DARVD). También es importante señalar que así como ya lo señalan otros estudios que si se realiza el diagnóstico de miocarditis, aun a pesar de que el paciente se encuentre en condiciones muy graves, la recuperación espontánea puede ocurrir, por lo que el trasplante cardíaco debe ser considerado como última opción, dando tiempo primero a ver si hay progresión a la mejoría, como es lo esperado cuando se tiene el diagnóstico de miocarditis.

En este estudio se hace notar que al seguimiento de los pacientes aquel grupo con mayor número de defunciones y peor evolución fue el de la miocardiopatía dilatada de origen incierto en que la biopsia no estableció un diagnóstico definitivo. Esto es importante ya que podemos considerar que en este grupo de pacientes la evolución puede ser mala y

podrían tener que enlistarse antes a trasplante cardiaco sin esperar a un mayor deterioro hemodinámico.

Con todo lo anterior podemos establecer que la biopsia endomiocardica continuará teniendo un rol como herramienta de investigación y decisión en el entendimiento de la miocardiopatía de reciente diagnostico, y en especial de la miocarditis, y que mientras nuevas drogas antivirales se desarrollan, la biopsia influirá de manera directamente proporcional en la toma de decisiones en el tratamiento de los pacientes.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las limitaciones de nuestro estudio son que es un estudio retrospectivo, lo que puede sesgar los resultados en cuanto a la presentación de la clínica de los pacientes, y sobre su evolución en algunos que no han continuado su seguimiento.

Otras limitantes son que no todos los pacientes con cardiomiopatía de reciente aparición se les ha realizado biopsia endomiocardica por un mal estado hemodinámico del paciente que limita la realización del estudio, la muerte del paciente previo a la realización de la biopsia, negación a la realización del procedimiento por parte de los padres, etc., por lo anterior estos pacientes no son incluidos en este estudio.

La última limitante es que en nuestro hospital no se cuenta con expedientes de hace más de 15 años en el archivo clínico por lo que esos pacientes no se pueden incluir en este estudio, lo que limita el número y el tiempo de revisión.

CONCLUSIONES

- a) La biopsia endomiocárdica es un procedimiento seguro, ya que no hubo complicaciones secundarias a la toma de esta en ningún paciente de este estudio, y en pacientes pediátricos con cardiomiopatía de reciente aparición ayuda a establecer en un número pequeño pero significativo de casos, la clasificación histológica de la cardiomiopatía de cada paciente y con esto valorar su tratamiento, pronóstico y evolución.
- b) La causa más frecuente de cardiomiopatía de reciente aparición en pacientes pediátricos del HIMFG es la cardiomiopatía dilatada de origen incierto, siguiendo en orden de frecuencia la cardiomiopatía hipertrófica y restrictiva. También se puede concluir que las causas con diagnóstico específico como miocarditis, tumores, DARRVD, etc., se encuentran en este estudio en un 34% de las biopsias estudiadas, lo cual es concordante con lo revisado en la literatura.
- c) La evolución de los pacientes dependiendo de su diagnóstico se relaciona con la posibilidad de tener una etiología determinada o no, ya que se observó en este estudio que los pacientes con un diagnóstico posterior a la biopsia de miocardiopatía dilatada, restrictiva o hipertrófica de origen incierto presentaron mayor mortalidad (69% de los pacientes que fallecieron), en comparación con un 31% de pacientes que murieron que sí tenían un diagnóstico específico por patología.
- d) La posibilidad de tener un diagnóstico de miocarditis por la biopsia endomiocárdica es factible en un porcentaje pequeño de los pacientes, en este estudio esto se presentó en menos del 20% de los pacientes, pero al haber realizado este diagnóstico se pudo administrar un tratamiento específico con tratamiento inmunomodulador y antiviral al 78% de estos pacientes, lo cual probablemente modificó su evolución, ya que ninguno de ellos ha fallecido y todos presentaron mejoría en su evolución clínica.

- e) La biopsia endomiocárdica se puede considerar, con los resultados de este estudio, un procedimiento que se debería realizar en todos los casos que acudieran a nuestro hospital con miocardiopatía de origen incierto, ya que la morbilidad del procedimiento es mínima, y los resultados que aporta son clave en el tratamiento, valoración del pronóstico, y clasificación del paciente en un contexto específico.

ANEXOS

TABLAS Y GRAFICAS.

TABLA Y GRAFICA 1. DISTRIBUCION DE PACIENTES POR GRUPOS DE EDAD

| Distribución de los grupos de edad (n =48) | | | | |
|---|------------|---------|------------|----------|
| 0-28d | 1-12m | 1-6a | 6-12a | 12-18a |
| 2 (4.1%) | 11 (22.9%) | 13(27%) | 14 (29.1%) | 8(16.6%) |

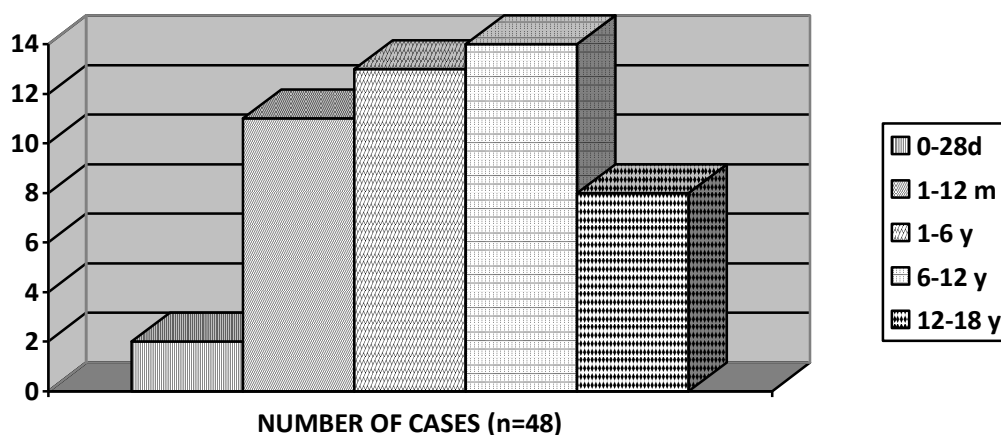


TABLA Y GRAFICA 2. DISTRIBUCION DE PÁCIENTES SEGÚN EL SEXO.

| Proporción de la población de acuerdo el sexo (n=48) | |
|--|----------|
| Masculino | 23 (48%) |
| Femenino | 25 (52%) |

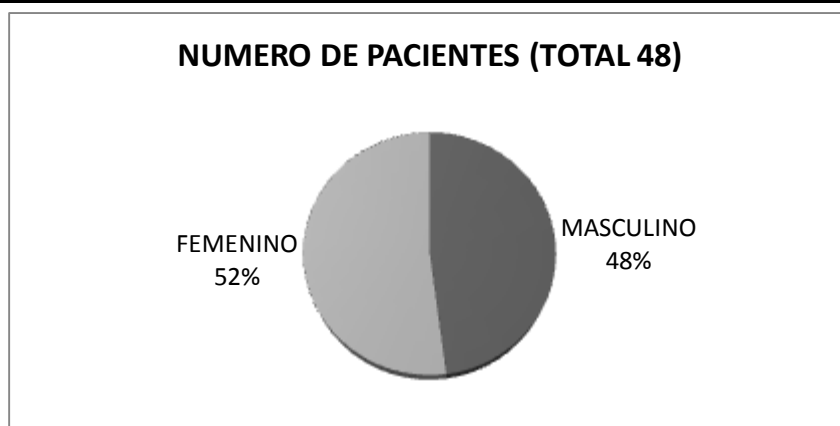
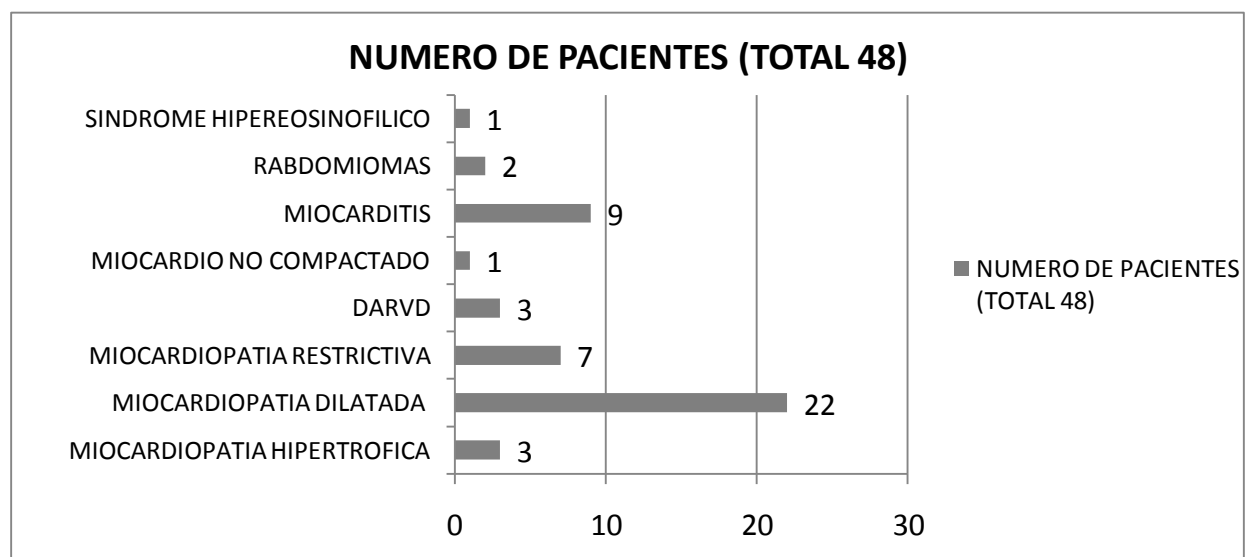
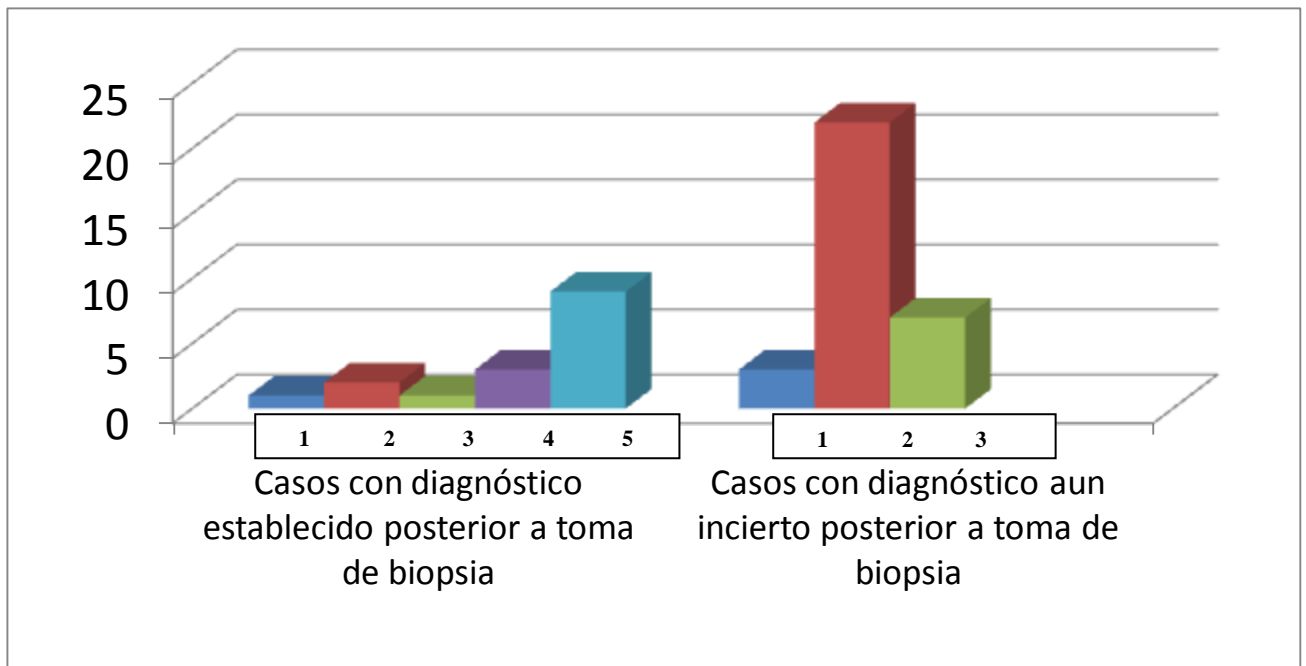


TABLA Y GRAFICA 3. PROPORCION DE PACIENTES SEGÚN EL DIAGNOSTICO POR BIOPSIA

| DIAGNOSTICO DE PACIENTES POR BIOPSIA | NUMERO DE PACIENTES (n 48) |
|---|-----------------------------------|
| Miocardopatía hipertrófica | 3 (6.25%) |
| Miocardopatía dilatada sin miocarditis | 22 (45.8%) |
| Miocardopatía restrictiva | 7 (14.5%) |
| Displasia arritmogénica del VD | 3 (6.25%) |
| Miocardio no compactado | 1 (2%) |
| Miocardopatía dilatada con miocarditis | 9 (19%) |
| Otros (síndrome hipereosinofílico, rabdomiomas) | 3 (6.3%) |



GRAFICA 4. COMPARACION DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO ESTABLECIDO Y NO ESTABLECIDO POSTERIOR A BIOPSIA



- 1 – Síndrome hipereosinofílico
- 2- Rabdomiomas
- 3- Miocardio no compactado hipertrófica
- 4- Displasia arritmogénica del VD
- 5- Miocarditis

- 1- Miocardiopatía restrictiva
- 2- Miocardiopatía dilatada
- 3- Miocardiopatía

| | |
|--|--|
| Proporción de pacientes con diagnóstico específico de la miocardiopatía posterior a biopsia: 16 (34%) | Proporción de pacientes con diagnóstico posterior a biopsia de miocardiopatía dilatada, hipertrófica o restrictiva de origen incierto |
| Etiología: | |
| Síndrome hipereosinofílico: 1 | |
| Rabdomiomas: 2 | |
| MNC: 1 | |
| DARVD: 3 | |
| Miocarditis: 9 | 32 (66%) |

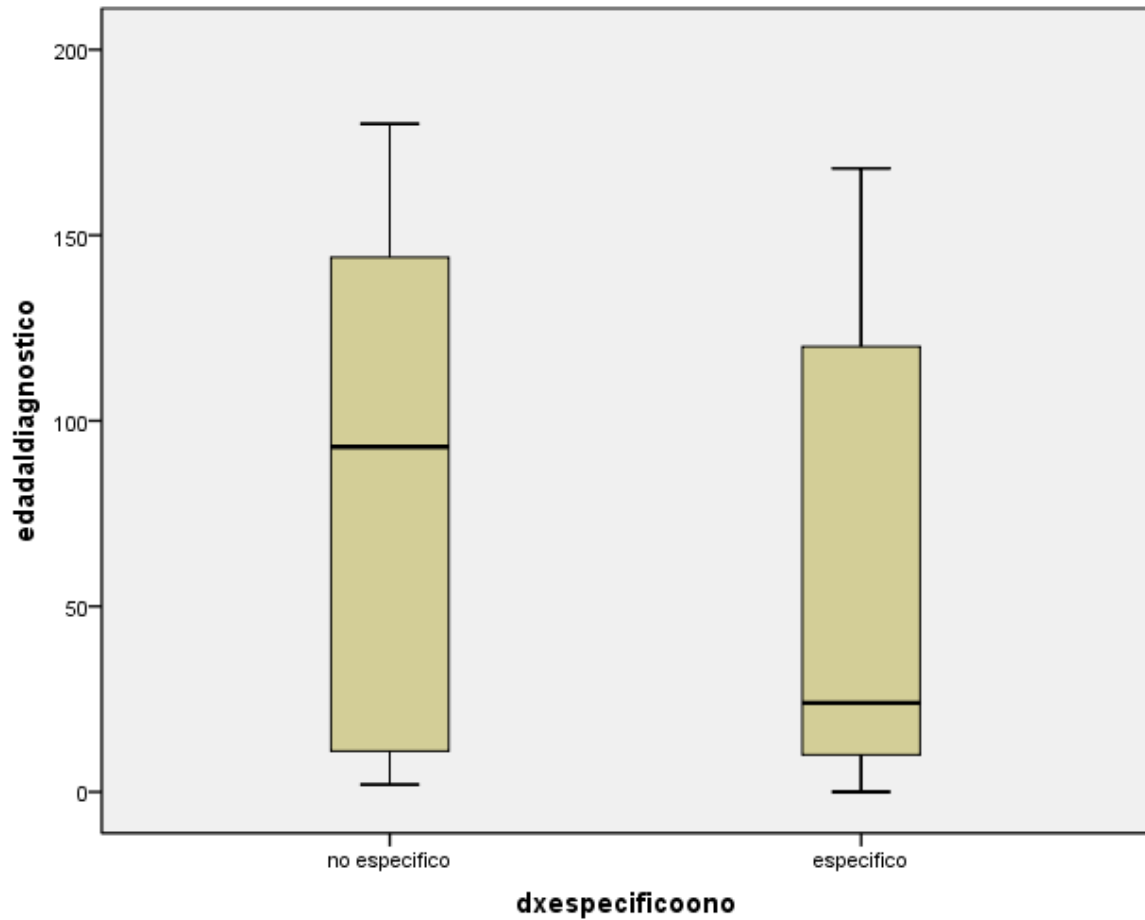
TABLA 5. EVOLUCION DE PACIENTES DE ACUERDO A DIAGNOSTICO

| | TRATAMIENTO ESPECÍFICO* | FALLECIERON | MEJORIA CLASE FUNCIONAL | TRANSPLANTE CARDIACO |
|--|-------------------------|-------------|-------------------------|----------------------|
| | | | | |

| | | | | |
|--------------------------------------|---------|-----------|-----------|-----------|
| MIOCARDITIS (9) | 7 (78%) | 1 (11%) | 7 (78%) | 1 (11%) |
| RABDOMIOMAS (2) | --- | --- | 2 (100%) | --- |
| SINDROME HIPEREOSINOFÍLICO (1) | --- | 1 | --- | --- |
| DARVD(3) | 2 (67%) | 1 (33%) | 2 (67%) | --- |
| MIOCARDIO NO COMPACTADO (1) | --- | --- | 1 (100%) | --- |
| MIOCARDIOPATIA DILATADA (22) | --- | 7 (31.8%) | 13 (59%) | 2 (9%) |
| MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA (3) | --- | 1 (33.3%) | 2 (66.6%) | --- |
| MIOCARDIOPATIA RESTRICTIVA (7) | --- | 2 (28.5%) | 4 (57%) | 1 (14.2%) |

*Tratamiento específico se refiere a en pacientes con miocarditis a gammaglobulina y betainterferon, en DARVD a tratamiento antiarrítmico y a marcapasos en un paciente.

GRAFICA 5. RELACION DE LA EDAD AL DIAGNOSTICO Y DE LA POSIBILIDAD DE TENER UN DIAGNOSTICO ESPECIFICO O NO.



Test Statistics^a

| | Edad al diagnostico |
|------------------------|---------------------|
| Mann-Whitney U | 198.000 |
| Wilcoxon W | 334.000 |
| Z | -1.270 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .204 |

a. Grouping Variable: dxespecifico

TABLA 6. RELACION DE LA MORTALIDAD CON EL TENER UN DIAGNOSTICO ESPECIFICO O NO DE CARDIOMIOPATIA.

Dx especifico o no * mortalidad Crosstabulation

| | | | mortalidad | | Total |
|----------------------------|--------------------|---------------|------------|--------|--------|
| | | | vivo | muerto | |
| Count | Dx especifico o no | no especifico | 22 | 10 | 32 |
| | | especifico | 13 | 3 | 16 |
| | Total | | 35 | 13 | 48 |
| % entre dx especifico o no | Dx especifico o no | no especifico | 68.8% | 31.3% | 100.0% |
| | | especifico | 81.3% | 18.8% | 100.0% |
| | Total | | 72.9% | 27.1% | 100.0% |
| % entre mortalidad | Dx especifico o no | no especifico | 62.9% | 76.9% | 66.7% |
| | | especifico | 37.1% | 23.1% | 33.3% |
| | Total | | 100.0% | 100.0% | 100.0% |

Chi-Square Tests

| | Value | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|-------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square | .844 ^a | 1 | .358 | | |
| Continuity Correction ^b | .330 | 1 | .566 | | |
| Likelihood Ratio | .880 | 1 | .348 | | |
| Fisher's Exact Test | | | | .497 | .288 |
| Linear-by-Linear Association | .826 | 1 | .363 | | |
| N of Valid Cases | 48 | | | | |

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.33.

b. Computed only for a 2x2 table

REFERENCIAS

- 1- Manolio TA et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (Summary of a National Heart Lung and Blood Institute workshop). *Am J Cardiol* 1992; 69:1458.
- 2- Richardson P, McKenna WJ, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841-842.
- 3- Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med* 2003; 348; 17:1647-1655.
- 4- Codd MB et al. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 80:564.
- 5- Hulot et al. Natural History and Risk Stratification of ARVD. *Circulation* 2004; 110:1879.
- 6- José L. Francisco, Andrés I. Bodegas, Cristina Gomez, José I. Arana, José I. Barrenetxea. Miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho. *Gac Med Bilbao*. 2007; 104: 70-74.
- 7- Freedom RM, Yoo SJ, Perrin D, Taylor G, Petersen S, Anderson RH. The morphological spectrum of ventricular noncompaction. *Cardiol Young* 2005;15;4:345-364.
- 8- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular noncompaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001; 86:666-671.
- 9- Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, Denfield SW, Price J, Belmont JW, et al. Clinical Characterization of Left Ventricular Noncompaction in Children: A Relatively Common Form of Cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 108:2672-2678.
- 10- Nir A, Taiik J, William K et al. Tuberos sclerosis and cardiac rhabdomyoma. *Am J Cardiol* 1995; 76: 429-431.

- 11- Verhaaren H, Vanakker O, De Wolf D, Suys B, Francois K, Matthys D. Left ventricular outflow obstruction in Rhabdomyoma of infancy: meta-analysis of the literature. *J Pediatr* 2003; 143: 258-263.
- 12- Bader R, Chitayat D, Kelly E et al. Fetal Rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outcome, and incidence of associated tuberous sclerosis complex. *J Pediatr* 2003; 143: 620-624.
- 13- Black M, Kadletz M, Smallhorn J, Freedom R. Cardiac Rhabdomyomas and obstructive left heart disease: Histologically but not functionally benign. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1388-1390.
- 14- Hosenpud JD. Restrictive cardiomyopathy. In Zipes DP and Rowlands DJ (eds.). *Progress in Cardiology*. Philadelphia, Lea and Febiger, 1989, p.91.
- 15- Lewis AB. Clinical profile and outcome of restrictive cardiomyopathy in children. *Am Heart J* 1992; 123: 1589-1593.
- 16- Child JS, Perloff JD. The restrictive cardiomyopathies. *Cardiol Clin* 1988; 6:289.
- 17- Primary restrictive cardiomyopathy: clinical and pathologic characteristics. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1230-1235.
- 18- Olsen EGJ and Spry CJF. Relation between eosinophilia and endomyocardial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 241.
- 19- Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958; 20:1-8.
- 20- Maron BJ, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: a discussion of nomenclature. *Am J Cardiol* 1979; 43:1242-1244.
- 21- Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 1993; 18:637-704.
- 22- Maron BJ, Cecchi F, McKenna WJ. Risk factors and stratification for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72 (supl):13-18.
- 23- Wigle DE, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, et cols. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 28: 1-83.
- 24- McKenna WJ, Camm AJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: assessment of patients at high risk. *Circulation* 1989; 80: 1489-1492.

- 25- Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis: a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1986; 1:3-14.
- 26- Cooper L. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009; 360:1526-38.
- 27- Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 1999; 99:1091–100.
- 28- Liu P, Mason J. Advances in the Understanding of Myocarditis. *Circulation* 2001;104:1076-1082
- 29- Lee KJ, McCrindle BW, Bohn DJ, et al. Clinical outcome of acute myocarditis in childhood. *Heart* 1999; 82:226–33.
- 30- Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A et al. Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18: 1617-1626.
- 31- Martin AB, Webber S, Fricker FJ, et al. Acute myocarditis: rapid diagnosis by PCR in children. *Circulation*. 1994; 90:330 –339.
- 32- Martino TA, Liu P, Petric M, et al. Enteroviral myocarditis and dilated cardiomyopathy: a review of clinical and experimental studies. In: Rotbart HA, ed. *Human Enterovirus Infections*. Washington DC: ASM Press; 1995:291–351.
- 33- Panet A. Regulation of the antiviral and anticellular activities of interferon by exogenous double-stranded RNA. *Mol Cell Biochem*. 1983; 52:153–160.
- 34- Masson JW, O’Connell, Herskowitz A et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995; 333: 269-275.
- 35- Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:1235-45.
- 36- Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:915-20.
- 37- Deonarain R, Alcamì A, Alexiou M, et al. Impaired antiviral response and alpha/beta interferon induction in mice lacking beta interferon. *J Virol*.2000; 74:3404 – 3409.
- 38- Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, et al. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1994; 89:2582–2589.

- 39- Lie JT. Myocarditis and endomyocardial biopsy unexplained heart failure: a diagnosis in search of a disease. *Ann Intern Med* 1988;109:525-528
- 40- Giulia G, Bevilacqua M, Bassano C, Leonardi B, Boldrini R, Diomedei F, et al. Long term follow up of children with myocarditis treated by immunosuppression and of children with dilated cardiomyopathy. *Heart* 2004; 90:1167–1171.
- 41- Wiles HB et al. Prognostic features of children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1372.
- 42- Talierco CP, Seward JB, Driscoll DJ, et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy in the young: clinical profile and natural history. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6:1126–31.
- 43- Mason JW, O’Connell JB. Clinical merit of endomyocardial biopsy. *Circulation* 1989;79:971-979
- 44- Matitiau A et al. Infantile dilated cardiomyopathy: relation of outcome to left ventricular mechanics, hemodynamics and histology at the time of presentation. *Circulation* 1994;90:1310