



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

“BÚSQUEDA DE MUTACIONES EN LOS GENES DE LOS CANALES IÓNICOS
CARDIACOS EN NIÑOS CON MIOCARDIOPATÍA DILATADA Y SU ASOCIACIÓN CON
LAS ANORMALIDADES EN LA REPOLARIZACIÓN ELÉCTRICA Y CON LA RESPUESTA
AL TRATAMIENTO”.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DR. MARIO GONZÁLEZ MEDINA

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. NORMA BALDERRÁBANO SAUCEDO



Ciudad de México, Febrero de 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

DIRECTORA DE TESIS



Dra. Norma Balderrábano Saucedo
COORDINADORA DEL LABORATORIO DE CARDIOPATIAS CONGENITAS
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ASESORES DE TESIS



Dra. Rocío Sánchez Urbina
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
ASESORA METODOLOGICA.



Dra. Alejandra Contreras Ramos
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
SEGUNDA ASESORA.

AGRADECIMIENTOS

A mi papa: Mario,

Por alentarme a ser mejor cada día, por sus regaños, por sus enseñanzas, por su apoyo, que me hicieron lo que actualmente soy y me forjaron para buscar un mejor futuro.

A mi mama: Ma. Guadalupe,

Por tu cariño, por darme fuerzas en los momentos más difíciles, gracias por siempre querer hacer de mí un hombre de bien. Por estar ahí para mí, siempre que te necesite. Muchas gracias por siempre.

A mi hermana: Ma. Guadalupe,

Por los detalles que has tenido conmigo, sin pedir nada a cambio. Por ser un ejemplo de perseverancia y de fortaleza, gracias hermana.

A mis abuelos:

Por los consejos que siempre recibí de ellos.

A mi tutora:

A la Dra. Norma Balderrábano Saucedo, por haberme brindado la oportunidad de trabajar con ella, por haber tenido la paciencia para proporcionarme su ayuda y, sobre todo por transmitirme su conocimiento.

Un agradecimiento especial a la Dra. Karla Cano por su grata colaboración, por su apoyo y por sus valiosos consejos sobre este trabajo.

INDICE DE CONTENIDO

1-. Resumen.....	8
2-. Introducción.....	9
3-. Marco Teórico	
a. Fisiopatología Miocardiopatía Dilatada.....	10
b. Epidemiología.....	10
c. Tipos de Miocardiopatía Dilatada y alteraciones genéticas.....	10
d. Diagnóstico de Miocardiopatía Dilatada	12
e. Miocardiopatía Dilatada con trastornos de conducción	12
f. Tratamiento actual.....	13
4-. Antecedentes.....	15
5-. Planteamiento del Problema.....	15
6-. Pregunta de Investigación	16
7-. Justificación.....	16
8-. Objetivos	
a. Principal	16
b. Secundario	16
9-. Hipótesis	
a. Alternas.....	17
b. Nulas	17
10-. Métodos	
a. Diseño del estudio	17
b. Población del estudio	17
c. Eliminación	18
d. Tamaño de la muestra	18
e. Metodología	18
11-. Consideraciones Éticas.....	19

12-. Plan Análisis Estadístico.....	19
13-. Descripción de Variables	
a. Variables Demográficas	20
b. Variables Ecocardiografías	20
c. Variables Electrocardiográficas	20
14-. Resultados	22
15-. Discusión	34
16-. Conclusión	38
17-. Limitación del Estudio	38
18-. Cronograma de Actividades.....	39
19-. Referencias Bibliográficas	40

INDICE DE GRAFICAS

1-. Grafica 1.....	22
2-. Grafica 2.....	23
3-. Grafica 3.....	23
4-. Grafica 4.....	24
5-. Grafica 5.....	24
6-. Grafica 6.....	25
7-. Grafica 7.....	25
8-. Grafica 8.....	26
9-. Grafica 9.....	26
10-. Grafica 10.....	27
11-. Grafica 11.....	27
12-. Grafica 12.....	28
13-. Grafica 13.....	28
14-. Grafica 14.....	30

INDICE DE TABLAS

1-. Tabla 1.....	29
2-. Tabla 2.....	30
3-. Tabla 3.....	32
4-. Tabla 4.....	32
5-. Tabla 5.....	33
6-. Tabla 6.....	33
7-. Tabla 7.....	33
8-. Tabla 8.....	34

I.RESUMEN

Las miocardiopatías son enfermedades del músculo cardíaco en las que se producen alteraciones en la estructura y en la función del miocardio en ausencia de enfermedad coronaria, hipertensión, valvulopatías o cardiopatías congénitas que expliquen dichas anomalías.

Entre las miocardiopatías, la miocardiopatía dilatada (MCD) se define por la presencia de dilatación y disfunción sistólica que afecta al ventrículo izquierdo o a ambos ventrículos.

El 25% al 50% de las MCD tienen una presentación familiar, algunos casos con mutaciones de novo, otros casos con herencia autosómica recesiva o herencia autosómica dominante.

Hasta el momento se han identificado mutaciones asociadas con esta enfermedad en más de 25 genes diferentes, relacionados con proteínas del citoesqueleto, el sarcómero, las uniones intercelulares, la membrana nuclear, los canales iónicos y las proteínas mitocondriales.

Los estudios de correlación entre genotipo y fenotipo muestran que ciertas características clínicas, como la presencia de trastornos en la conducción, miopatía esquelética o hipertrabeculación, pueden orientar hacia la causa genética de la enfermedad. Por otra parte, mutaciones en los mismos genes pueden tener una expresión clínica muy variable y asociarse con diferentes fenotipos, como miocardiopatía hipertrófica, restrictiva, falta de compactación, displasia arritmogénica del ventrículo derecho o miocardiopatía esquelética.

Por eso, de esta manera se pretende mediante este protocolo de investigación identificar las mutaciones en los canales iónicos como causantes de esta enfermedad, basándonos en las anomalías eléctricas que se han observado en los estudios previamente realizados.

II.INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía dilatada (MCD) se caracteriza por la dilatación y la alteración de la contractilidad del ventrículo izquierdo o ambos ventrículos, es un problema serio debido a su alta morbimortalidad. Es la miocardiopatía más frecuente en la edad pediátrica.

Es la primera causa de muerte por insuficiencia cardiaca refractaria en los niños y es el principal motivo de referencia para trasplante cardiaco en este grupo de edad. A pesar de un tratamiento farmacológico óptimo, cuando la enfermedad debuta con insuficiencia cardiaca el pronóstico es malo con un 50% de sobrevida a un año del diagnóstico.

Las causas más frecuentes de disfunción ventricular izquierda son la miocardiopatía dilatada idiopática, que como su nombre lo dice se desconoce el origen de la patología y las causas secundarias, de las cuales forman parte las miocardiopatías virales, la causada por la enfermedad de Chagas, genética, inmune, toxica, familiar, inflamatoria, alcohólica, hipertensiva y la miocardiopatía isquémica, siendo todas estas la principal causa de trasplante cardiaco.

Existen caminos comunes en la dilatación e insuficiencia cardiaca. La lesión miocárdica local puede originar dilatación y adelgazamiento progresivo de la pared ventricular. 1

La asociación familiar de la MCD primaria se ha demostrado en múltiples estudios, y en teoría podría presentarse tanto por factores genéticos como por factores ambientales comunes en una misma familia. 2

Todo parece indicar que la MCD familiar implica casi siempre una causa genética.

Los estudios más recientes, en los que se ha realizado un estudio sistemático de los familiares de pacientes con diagnósticos de MCD idiopática, indican que aproximadamente en el 25% - 50% de los pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática la alteración es familiar. 2

Cuando se presentan mutaciones de novo, la naturaleza familiar de la enfermedad no se presentará hasta al menos la siguiente generación. Cuando la herencia es recesiva se dificulta identificar la naturaleza familiar y genética de la enfermedad, únicamente cuando hay consanguinidad o una causa genética específica es cuando se identifica.

En los casos con herencia dominante, el estudio familiar se centra centrarse en los hijos de los sujetos afectados, niños o adultos jóvenes, que pueden ser portadores sanos de la mutación y desarrollar la enfermedad posteriormente.

III.MARCO TEÓRICO

Fisiopatología de la Miocardiopatía:

En la MCD el corazón toma una forma globular, con dilatación de cavidades, engrosamiento endocárdico difuso y posible formación de trombos en su interior observándose un remodelado ventricular y un daño generalizado del miocardio.

Los cardiomiocitos o células contráctiles, que constituyen un tercio total de las células miocárdicas, tienen apoptosis, necrosis e hipertrofia compensadora. Los fibroblastos, las células del musculo liso vascular y las células endoteliales se multiplican, en vez de sufrir apoptosis. Todos estos procesos originan un remodelado patológico del corazón. 3

Epidemiología:

La miocardiopatía dilatada se diagnostica mayormente en la vida media, siendo infrecuente en la infancia. Se presenta con una incidencia en la población pediátrica de 0,57 casos por 100.000 personas/año, cifra que es 10 veces menor que en las personas adultas. Debido a que sólo se diagnostican pacientes sintomáticos se infra estima la incidencia real de la patología, que a su vez hace que se sobrevalore su severidad.

Aun y cuando hay una baja incidencia, la MCD es la causa más frecuente de insuficiencia cardiaca y trasplante cardiaco, tanto en adultos como en niños. Debido a esto la importancia de esta enfermedad radica más en su pronóstico adverso que en su frecuencia. La mortalidad continúa siendo alta sin tener un tratamiento eficaz actualmente.

El trasplante cardiaco continúa siendo el recurso definitivo, para tratar esta enfermedad. Se describe con mayor frecuencia en niños menores de un año, varones (por las formas con herencia ligada al X y mitocondrial) y en la raza negra. 4

Tipos de Miocardiopatía Dilatada y alteraciones genéticas:

Encontramos distintos tipos y formas de miocardiopatía dilatada, dentro de esta clasificación encontramos la miocardiopatía dilatada idiopática que abarca el 70% de los casos, siendo la más común en la edad pediátrica.

La miocardiopatía dilatada secundaria causada por virus, tripanosomiasis, enfermedades neuromusculares, isquémicas, familiares, enfermedades metabólicas, tóxicos, endocrinas, déficit nutricional.

La miocardiopatía dilatada idiopática es una enfermedad familiar en un 30-50% de los casos.

Actualmente se tienen identificadas mutaciones asociadas a esta enfermedad en más de 60 genes diferentes, que se relacionan con proteínas del citoesqueleto, el sarcómero, las uniones intercelulares, la membrana nuclear, los canales iónicos y las proteínas mitocondriales.

Los estudios que se han realizado y que correlacionan el genotipo y fenotipo muestran ciertas características clínicas, como la presencia de trastornos de la conducción, miopatía esquelética o hipertrabeculación, nos orientan hacia la causa genética de la enfermedad.

A su vez, las diferentes mutaciones en los mismos genes pueden tener una expresión clínica muy variable y asociarse con diferentes fenotipos, como miocardiopatía hipertrófica, restrictiva, falta de compactación, displasia arritmogénica del ventrículo derecho o miopatía esquelética.²

La primera miocardiopatía dilatada familiar donde se lograron definir las bases genéticas de la enfermedad fue en la distrofia muscular progresiva tipo Duchenne.

Se logró encontrar que en esta y otras distrofias musculares relacionadas, el defecto molecular se presentaba en el complejo transmembrana laminina-dextróglucan-distrofina, que se encarga de conectar el esqueleto de la actina de las células musculares a las proteínas estructurales que son sintetizadas por fibroblastos, rodeados de miocitos. ²

La herencia autosómico dominante es la más frecuente, pero existen familias con herencia autosómica recesiva, ligada a X (los varones presentan la enfermedad y todas las hijas son portadoras sanas), o con herencia matrilineal (solo las mujeres transmiten la enfermedad).

Existe una segunda prueba de la heterogeneidad genética de la MCD familiar, se realiza mediante estudios de análisis de ligamento.

Estos estudios analizan familias grandes con un gran número de sujetos enfermos y sanos en varias generaciones y la relación entre la herencia de marcadores genéticos polimórficos distribuidos a lo largo del genoma y la presencia de la enfermedad, con esto es posible localizar la región cromosómica en la que reside la mutación causante. ⁵

Estudios han revelado y localizado diferentes loci asociados con la MCD familiar. Se identifican dentro de estas regiones el gen y las mutaciones causantes. No es frecuente que se disponga de familias con un número suficiente de afectados y sanos para realizar análisis de ligamiento, por lo que se analizan de manera directa los genes que se creen podrían estar relacionados con la enfermedad, se incluyen los genes que se asocian con la MCD en estudios humanos y animales, dichos genes codifican proteínas que intervienen en vías de señalización o metabólicas relacionadas con la fisiopatología de la MCD. ⁶

El interés que se tiene en la genética de las miocardiopatías y en la MCD familiar, es la utilidad en el diagnóstico, la valoración pronóstica y la elección del tratamiento. Si no se identifica una mutación no se tendrá utilidad práctica, a su vez si no se realiza una buena caracterización clínica de los afectados y un estudio familiar completo no habrá relevancia en la búsqueda de las mutaciones. El estudio genético es fundamental para proporcionar datos importantes en el tratamiento del paciente.

Diagnóstico de Miocardiopatía dilatada:

Para llegar a un diagnóstico definitivo de la miocardiopatía dilatada se hace una exclusión. Se tiene que realizar una historia clínica minuciosa acompañada de un examen físico, electrocardiograma y radiografía de tórax. La ecocardiografía es actualmente el método no invasivo más utilizado para detectar la dilatación ventricular y la disminución de la fracción de eyección que son características de esta patología.

Miocardiopatía dilatada con trastornos de conducción:

Los trastornos de conducción que incluyen los diversos grados de bloqueo auriculoventricular y de bloqueos de rama son bastante frecuentes en las formas más avanzadas de MCD. Estudios recientes han demostrado que la presencia de alteraciones de la conducción en pacientes con MCD, cuando tienen la presentación familiar, nos hace sospechar el diagnóstico de MCD secundaria a mutaciones en el gen de la lámina A/C(LMNA). ⁷

Alrededor del 30% de los pacientes con MCD familiar con antecedentes personales o familiares de trastornos de la conducción tiene mutaciones en el gen descrito. También encontramos una elevada incidencia de arritmias supraventriculares y ventriculares.

Es de suma importancia hacer el diagnóstico etiológico de los casos en los que se ha comprobado que la MCD se presenta con mutaciones en este gen debido a que se ha asociado a una elevada incidencia de muerte súbita, que puede presentarse incluso en portadores asintomáticos con dilatación ventricular y disfunción sistólica ligera. Alrededor del 20% de los portadores descritos de mutaciones en este gen presenta muerte súbita precoz. ⁷

Las mutaciones en dicho gen pueden producir también MCD sin alteraciones de la conducción con una elevada, incidencia de muerte súbita familiar.

Las familias que presentan estas mutaciones, tienen una disminución progresiva del voltaje en el EKG, esto puede ser también una característica indicativa de estas mutaciones e indicador de progresión de la enfermedad. ²

Los trastornos de la conducción también se presentan en las miocardiopatías secundarias a mutaciones en otros genes, como por ejemplo mutaciones en el gen de la desmina(DES), dicho gen es un filamento intermedio implicado en el mantenimiento del citoesqueleto celular. Estas mutaciones se han asociado con el desarrollo de miocardiopatías con trastornos de la conducción, arritmias y muerte súbita. ⁸

De igual forma existen mutaciones en el canal de sodio cardíaco (SCN5A) como causa de MCD asociada con trastornos de la conducción y originan una elevada incidencia de arritmias supraventriculares. Esta asociación se ha confirmado mediante el estudio de este gen en cohortes de pacientes con MCD. Se conoce muy bien la relación entre mutaciones en dicho gen y el síndrome de Brugada (alrededor de un 30% de los pacientes con este síndrome tiene mutaciones en SCN5A), también con el síndrome de QT largo tipo 3 (LTQ3) y con trastornos de la conducción. ⁹

Tratamiento actual

El tratamiento actual de la miocardiopatía se basa en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, puede ser farmacológico y quirúrgico.

El tratamiento farmacológico se basa en el uso de diuréticos para control de la retención hídrica, manejo de la pre y post carga con vasodilatadores y en la disminución de la hiperactividad neurohumoral y simpática.

Se ha observado la disminución en las hospitalizaciones en pacientes que reciben inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

El tratamiento farmacológico se realiza mediante betabloqueadores, se destaca el uso del carvedilol basado en el US Carvedilol Heart Failure Study Group, en el cual se estudió a 1094 pacientes en un estudio doble ciego, concluyendo que el uso de carvedilol disminuye en un 27% el riesgo de hospitalización. ¹⁰

De igual forma el uso de metropolol versus placebo estudiado en el MERIT-HF, que tomo 3991 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva NYHA II-IV, concluyó que los pacientes en tratamiento con metropolol tienen menor tasa de mortalidad y muertes menos súbitas, que aquellos bajo tratamiento con placebo. ¹¹

El segundo grupo son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS). El estudio ELITE que tomo a 722 pacientes con grado funcional NYHA II-IV, comparó losartan con captopril, concluyendo que el uso de losartan disminuye el número de hospitalizaciones y de muertes. ¹²

En tercer lugar, se utilizan los diuréticos, el más estudiado es la espironolactona, el estudio RALES, un estudio doble ciego, que incluyo a 1633 pacientes con ICC, encontrando una disminución del 35% en las hospitalizaciones y disminuyendo la mortalidad.¹³

Por último encontramos el tratamiento quirúrgico, que considera el trasplante cardiaco, como el tratamiento de elección en la miocardiopatía dilatada.

IV. ANTECEDENTES

La miocardiopatía dilatada es una de las principales causas de muerte súbita y falla cardíaca, caracterizándose por una heterogenicidad genética y cardíaca, que en la mayoría de los casos amerita un trasplante cardíaco. Las alteraciones genéticas, son en lo que actualmente se basa el estudio de esta patología, encontrando más de 50 mutaciones en distintos genes relacionados con la miocardiopatía dilatada.

Los genes afectados, son los encargados de la formación de las proteínas en los cardiomiocitos. Muchas de estas proteínas tienen un papel importante en la contractilidad del miocardio, ya que son las encargadas de la estructura de los sarcómeros. Recordemos que los sarcómeros, son la unidad básica para la contractilidad muscular.

En nuestro país, no ha habido estudios genéticos que detecten las mutaciones que se presentan en la población mexicana, por lo que es necesario, la búsqueda de dichas mutaciones, para encontrar nuevas alteraciones y trastornos del ritmo.

A pesar de un tratamiento farmacológico óptimo, cuando la enfermedad debuta con insuficiencia cardíaca el pronóstico es malo con un 50% de sobrevida a un año del diagnóstico. La terapia de resincronización cardíaca es una alternativa de manejo que todavía no ha demostrado buenos resultados de forma permanente y la disponibilidad de corazones para donación es subóptima por lo que la mayoría de los niños fallecen en lista de espera en el programa de trasplante cardíaco.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las anomalías en la repolarización eléctrica encontradas en los niños con MCD es un aspecto que no ha sido estudiado de manera suficiente. En un análisis, se encontraron alteraciones similares a las previamente reportadas en enfermedades arritmogénicas hereditarias que son las causantes de muerte súbita y que se engloban en el grupo conocido bajo el término de canalopatías.

Actualmente se sabe que las canalopatías, son causadas por mutaciones en los genes de los canales iónicos, pero ningún grupo de investigación ha buscado mutaciones en estos genes en pacientes con MCD, de igual forma no se ha analizado su posible asociación con las anomalías en la repolarización ni con la respuesta a las terapias hasta ahora disponibles.

VI.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las mutaciones en genes de los canales iónicos que causen la miocardiopatía dilatada y ocasionen anomalías en la repolarización eléctrica?

VII.JUSTIFICACIÓN

La miocardiopatía dilatada se considera la primera causa de muerte por insuficiencia cardíaca refractaria en niños y jóvenes. El tratamiento disponible actualmente no ha demostrado una mejoría importante en la supervivencia de los pacientes portadores de la enfermedad. Al lograr identificar las mutaciones presentes en los canales iónicos como causantes de la enfermedad basándonos en la identificación de anomalías eléctricas que se han documentado, se podrían tener las condiciones para hacer estudios experimentales que analicen el comportamiento funcional de los canales iónicos en respuesta a fármacos y así poder tener o proponer nuevas opciones de tratamiento para la enfermedad.

VIII.OBJETIVOS

a. Objetivo Principal:

Identificar mutaciones en los genes que codifican los canales iónicos cardíacos, estructurales, funcionales y los genes ya previamente conocidos, que se asocian a miocardiopatía dilatada en niños por medio de la secuenciación masiva de última generación, mediante un panel de 95 genes.

b. Objetivo Secundario:

Analizar la asociación de las mutaciones encontradas con las anomalías en la repolarización eléctrica y la asociación de las mutaciones encontradas con la respuesta a las terapias hasta ahora disponibles.

IX.HIPÓTESIS

Alternas

Las mutaciones en los canales iónicos cardiacos no solo causan enfermedades arritmogénicas hereditarias sino de igual forma originan afección estructural en la fibra miocárdica con miocardiopatía dilatada y anomalías electrocardiográficas en la repolarización, lo que explica actualmente la mala respuesta que se tiene hasta ahora a las terapias disponibles.

Nulas

Las mutaciones en los canales iónicos no causan afección estructural de la fibra miocárdica y no se relaciona con las anomalías electrocardiográficas en la repolarización.

X.MÉTODOS

a. Diseño del estudio. Se trata de un estudio observacional, analítico, prospectivo.

b. Población del estudio. Los sujetos participantes en el estudio serán niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de MCD.

Los sujetos que entran al protocolo, deben de cumplir los siguientes:

- 1-. Pacientes de 0 a 18 años de edad.
- 2-. Presentar diagnóstico de MCD demostrado con al menos un estudio de Eco-2D.
- 3-. Carta de consentimiento informado según las recomendaciones del Comité de Ética del HIMFG, firmada por uno o ambos padres o tutores.
- 4-. Carta firmada de asentimiento informado para los pacientes mayores de 7 años según las recomendaciones del Comité de Ética del HIMFG.

Los sujetos que no se adecuan al protocolo:

- 1-. Pacientes con MCD asociada a un síndrome genético.
- 2-. Pacientes que no cumplen con los criterios diagnósticos de MCD.
- 3-. Pacientes que no acepten participar en el estudio y/o no firmen carta de asentimiento y consentimiento informado.

c) Eliminación

Los pacientes que serán eliminados serán los que por cualquier circunstancia no decidan entrar en el protocolo o mueran antes de poder obtener una muestra de ADN.

d) Tamaño de la muestra

Se incluirán a los niños con diagnóstico de miocardiopatía dilatada del HIMFG, que acepten participar en el estudio, actualmente se tienen registrados 40 pacientes con dicho diagnóstico, de los cuales 21 cuentan con análisis genético.

e) Metodología

Cada paciente tendrá:

- Valoración Clínica
- Electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones
- Monitoreo electrocardiográfico tipo Holter de 24 hrs
- Ecocardiograma Bidimensional
- Muestra de sangre periférica para extracción de ADN

La identificación genética del ADN se realizará mediante la colaboración del Dr. Héctor Manuel Barajas Martínez, Director del Departamento de Genética Molecular del Masonic Medical Research Laboratory (MMRL) en Utica, New York. Dicho laboratorio está equipado al 100% con un equipo de secuenciación masiva de última generación para identificar nuevos genes.

Mediante PCR se amplificarán todos los exones e intrones de 95 genes, para la identificación de mutaciones ya identificadas o para encontrar nuevas mutaciones.

XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio fue diseñado como estudio transversal prospectivo con riesgo mínimo. Los principios éticos emitidos en la declaración de Helsinki y las pautas normadas por la Organización Mundial de la Salud son los lineamientos que se seguirán en este estudio. Por tratarse de un estudio con riesgo mínimo y de acuerdo al artículo 17 título segundo de la Ley General de Salud en materia de investigación en salud se requiere carta de consentimiento informado por parte de los padres y/o tutores y dado que participan niños mayores de 7 años, con carta de asentimiento informado (se incluyen como anexos al protocolo de investigación).

Dichas cartas reúnen todos los requisitos y condiciones impuestos por la comisión de ética del HIMFG.

XII. PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva usando medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (varianza y desviación estándar) para variables tanto cuantitativas como cualitativas.

Se considerará significativo un valor de $p < 0.05$

El análisis de los datos se realizó utilizando el programa SPSS versión 23.

XIII. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

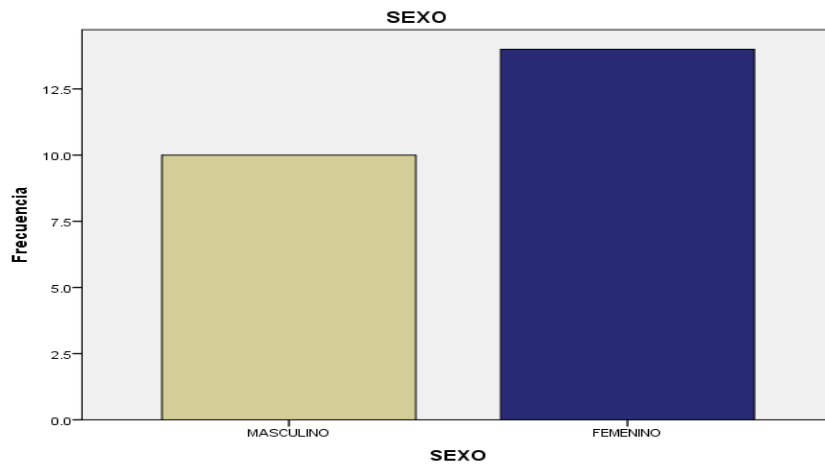
<u>Variable</u>	<u>Definición Conceptual</u>	<u>Definición Operacional</u>	<u>Tipo de Variable</u>	<u>Escala de Medición</u>
<u>Variables Demográficas</u>				
Sexo	Condición orgánica masculina o femenina de los animales o las plantas.	1-. Masculino 2-. Femenino	Cualitativa	Nominal
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Edad en años del paciente al realizar la extracción del ADN.	Cuantitativa	Discreta
<u>Variables Ecocardiografías</u>				
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo en un estudio ecocardiográfico.	FEVI inicial antes de inicio de tratamiento y FEVI final meses posteriores a inicio de tratamiento.	Cuantitativa	Discreta
<u>Variables Electrocardiográficas</u>				
Intervalo PR	Medición del comienzo de la onda P hasta el comienzo de la onda R.	Representa la despolarización auricular y el retraso fisiológico del estímulo eléctrico al paso por el nódulo auriculoventricular.	Cuantitativa	<u>Continua</u>
Complejo QRS	Medición del comienzo de la onda Q hasta el	Representa la actividad eléctrica de la estimulación	Cuantitativa	Continua

	comienzo de la onda S.	de los ventrículos.		
Intervalo QT medido	Medición desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T.	Representa la despolarización y la repolarización ventricular.	Cuantitativa	Continua
Intervalo QT corregido 21	Calculo del intervalo QT ideal y el QT del paciente mediante la fórmula de Bazzet.	Formula de Bazzet: Representa el intervalo QT que un determinado paciente tendría a una frecuencia de 60 latidos por minuto.	Cuantitativa	Continua
Segmento TPE 22	Medición entre el final de la onda T y el inicio de la onda P.	Representa un intervalo isoeléctrico en el electrocardiograma. Es predictor de riesgo de arritmias.	Cuantitativa	Continua
Intervalo TPE Corregido 22	Calculo del grado de dispersión de potenciales de acción en la repolarización ventricular.	Representa anomalías en la repolarización ventricular.	Cuantitativa	Continua
Anormalidad Segmento ST	Medición del final del complejo QRS y el comienzo de la onda T.	Representa un periodo de inactividad que separa la despolarización ventricular de la	Cualitativa	Ordinal

		repolarización ventricular.		
Anormalidad Onda T	Trazo que es precedido del complejo QRS.	Representa la repolarización ventricular.	Cualitativa	Ordinal

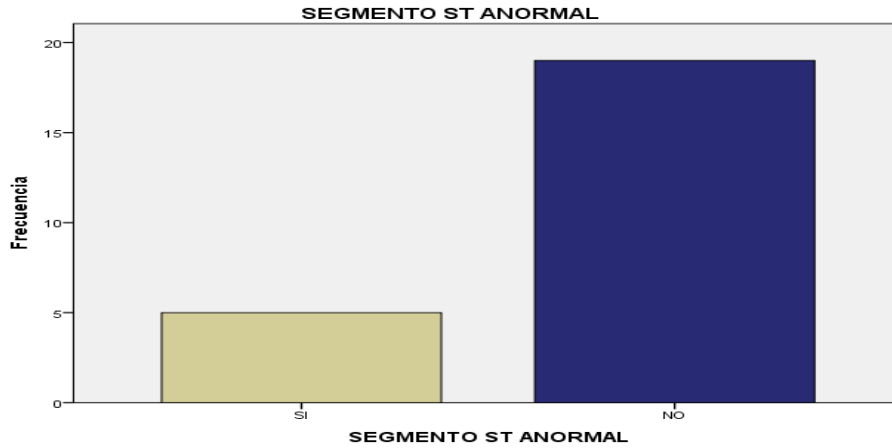
XIV. RESULTADOS

De los 24 paciente incluidos en el estudio, 14 pertenecían al sexo femenino, ocupando el 41.7% del total de la muestra. Los otros 10 pertenecían al sexo masculino, siendo el 58.3% de la muestra analizada. No cumpliendo con la estadística reportada en otros estudios, en los cuales la prevalencia de hombres con miocardiopatía dilatada es mayor que en las mujeres.



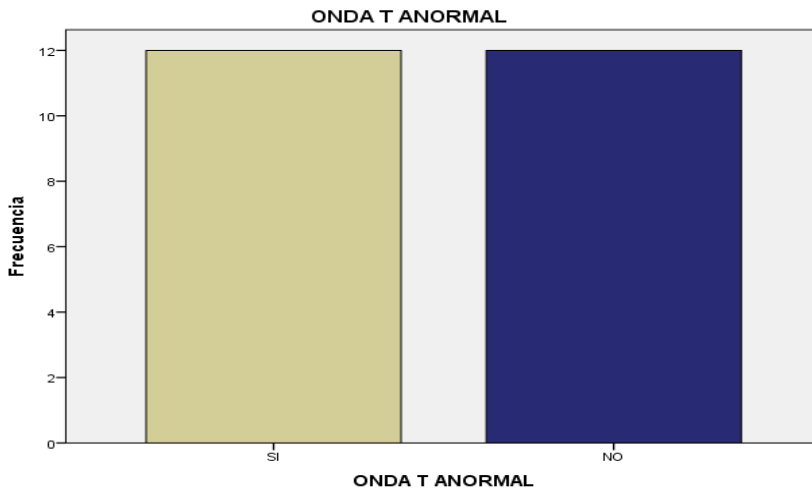
Gráfica 1

De la muestra de 24 pacientes, en 19 pacientes 79.2%, no se encontraron anomalías en el segmento ST, solo el 20.8% si presento alteraciones, conformando únicamente 5 pacientes del total de la muestra.



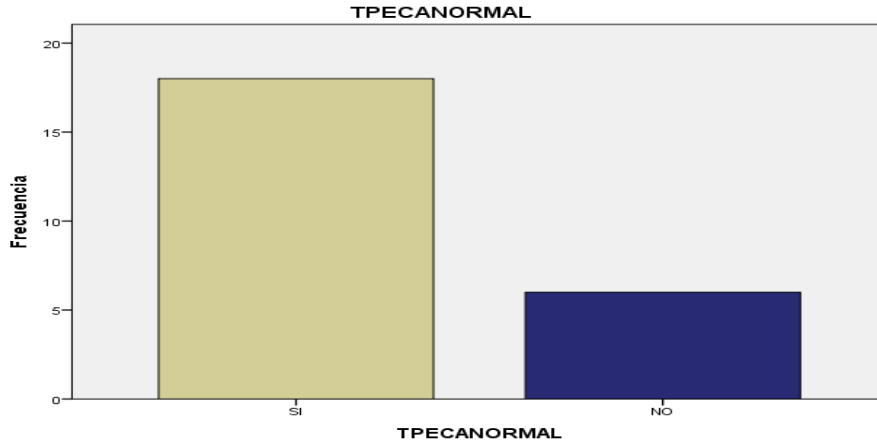
Gráfica 2

De la muestra total de 24 pacientes, 12 presentaron anomalías en la onda T siendo el 50% y la otra mitad no presentó esta alteración.



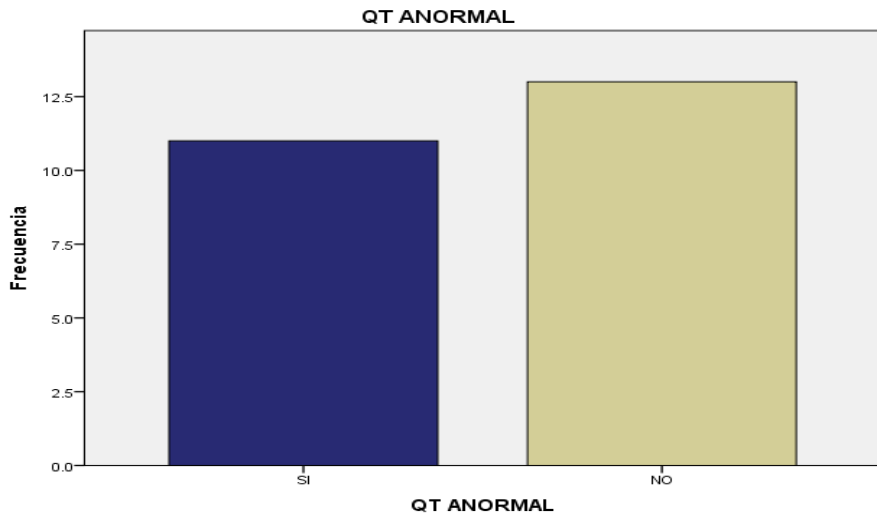
Gráfica 3

El TPE nos refleja la repolarización ventricular en el electrocardiograma, en la población de 24 pacientes estudiados, se encontró que el 75% que es conformado por 18 pacientes, presentó anomalías en la repolarización ventricular, el 17% que representan 4 pacientes mostraron una adecuada repolarización ventricular y se excluyeron 2 pacientes 8% por no presentar un TPE valorable.



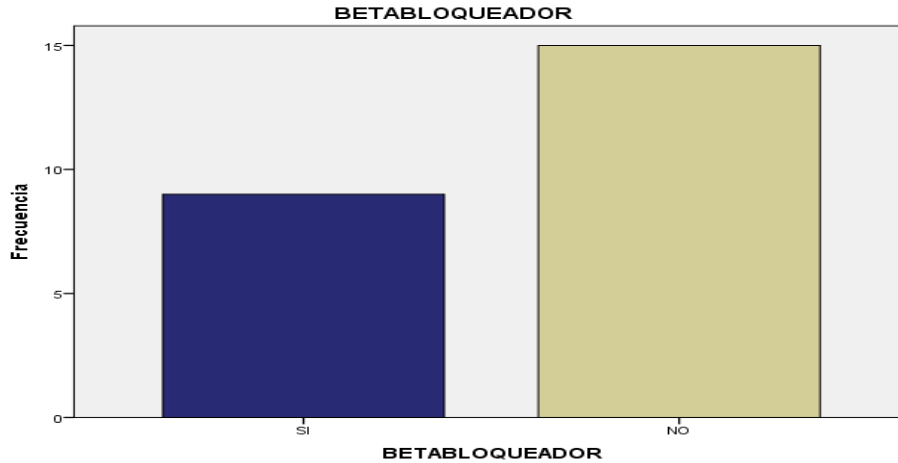
Gráfica 4

El QT nos describe la duración del potencial de acción de los miocitos ventriculares. En la población de 24 pacientes estudiados se encontró que el 45.8% que equivale a 11 individuos presentan un QT anormal y 13 pacientes que representan el 54.2% tienen un QT normal



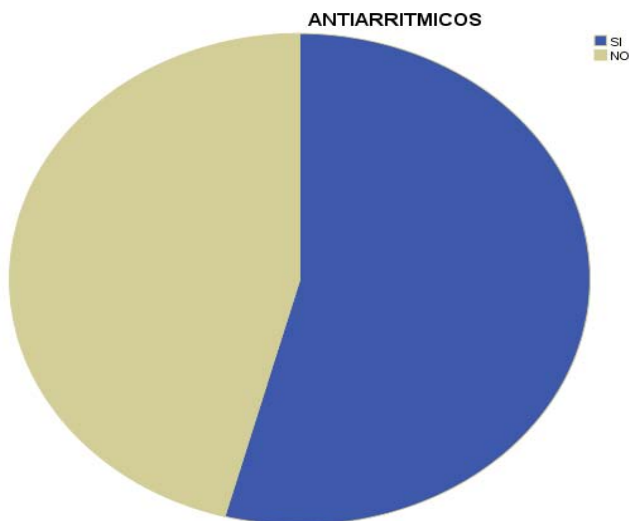
Gráfica 5

De los 24 pacientes, 9 llevaban un tratamiento a base de beta-bloqueador, abarcado un porcentaje del 37.5% del 100% de la muestra. El otro 62.5%, no era tratado a base de estos fármacos. Dicho porcentaje es conformado por 15 pacientes, quienes eran manejados por medio de otro tipo de terapia.



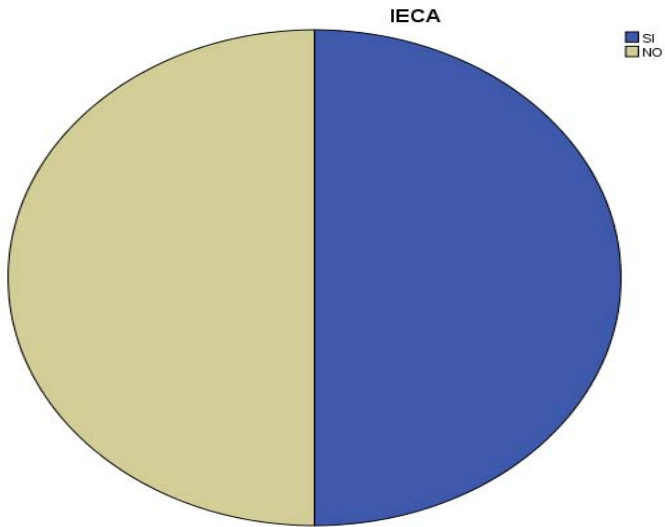
Gráfica 6

El uso de antiarrítmicos es de gran utilidad en los pacientes con miocardiopatía dilatada. De los 24 pacientes, 13 pacientes eran manejados mediante estos fármacos, abarcando el 54.2% de la población total. El otro porcentaje de 45.8% conformado por 11 pacientes, estaba siendo tratado sin antiarrítmicos.



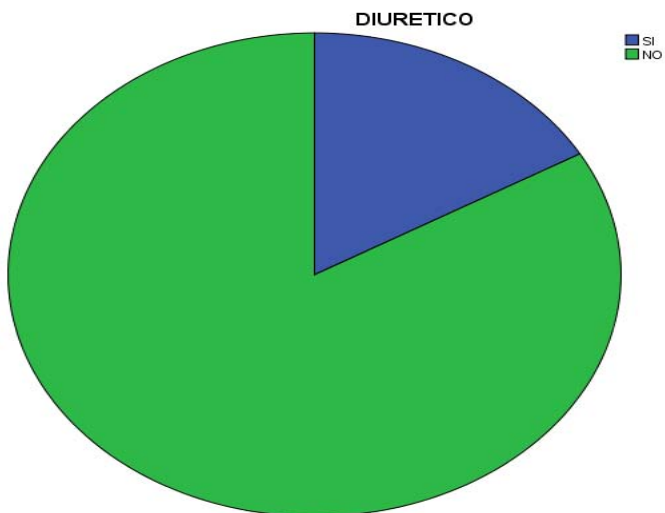
Gráfica 7

De los 24 pacientes estudiados, la mitad tenían tratamiento con IECAS, siendo 12 pacientes del grupo, representando el 50% del total de la población.



Gráfica 8

El uso de diuréticos es utilizado, en combinación con otros fármacos en la terapia farmacológica de la miocardiopatía dilatada. En la muestra de 24 pacientes, 4 pacientes que representa el 16.7% de la población utilizaron diuréticos como manejo. Los otros 20 pacientes, siendo el 83.3% no llevaban este tipo de fármacos en su tratamiento.



Gráfica 9

El ácido acetilsalicílico se utiliza de igual forma en combinación con IECAS, beta bloqueadores y diuréticos, en el manejo de la miocardiopatía dilatada. Se encontró que 3 de los pacientes de la muestra total llevaban manejo con este fármaco, representando el 12.5% del 100% de la población. El restante de 21 pacientes conformando el 87.5%, no era tratado con dicho fármaco.

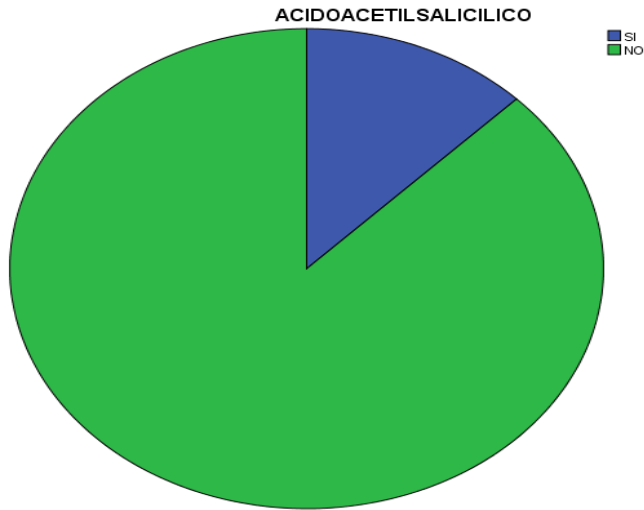


Gráfico 10

La resincronización cardiaca es otro método utilizado en la miocardiopatía dilatada para mejorar la FEVI de los pacientes. De la población total de este estudio, únicamente al 8.3% de los pacientes se aplicó el resincronizador. El 91.7% presento una evolución adecuada con el tratamiento médico convencional.



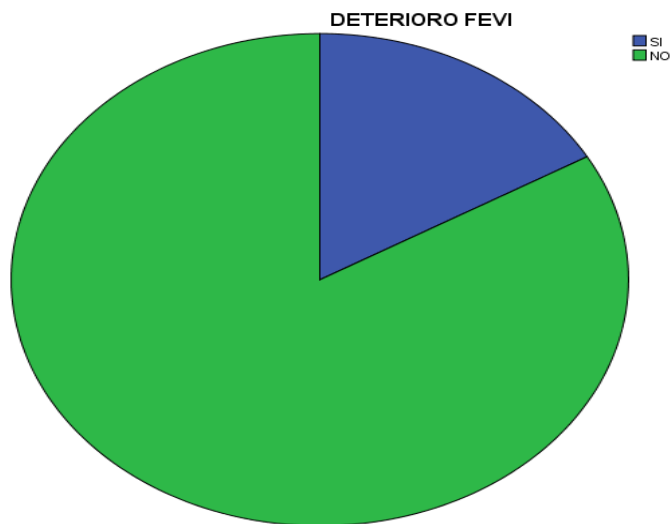
Gráfica 11

El trasplante cardiaco es el tratamiento definitivo de los pacientes con miocardiopatía dilatada. En la población de este estudio, únicamente el 8.3% de la muestra tuvo un trasplante cardiaco. Los pacientes restantes que conforman el 91.7%, continúan con manejo médico, sin lograr por el momento, la realización del trasplante.



Gráfico 12

Uno de los principales objetivos de este estudio, era observar la respuesta al tratamiento establecido en los pacientes con miocardiopatía dilatada. Por lo que se tomó la FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) al momento de establecer el tratamiento y la FEVI meses después. Encontrando un deterioro en el 16.7% de la muestra, equivalente a 4 pacientes. Los otros 20 restantes mejoraron su FEVI posterior al inicio del tratamiento.



Gráfica 13

Al realizar correlación de Spearman, se observó que existe una tendencia a que entre más prolongación de QT se presente, menor es la FEVI. Sin embargo, no existe correlación estadística. $P=0.1$.

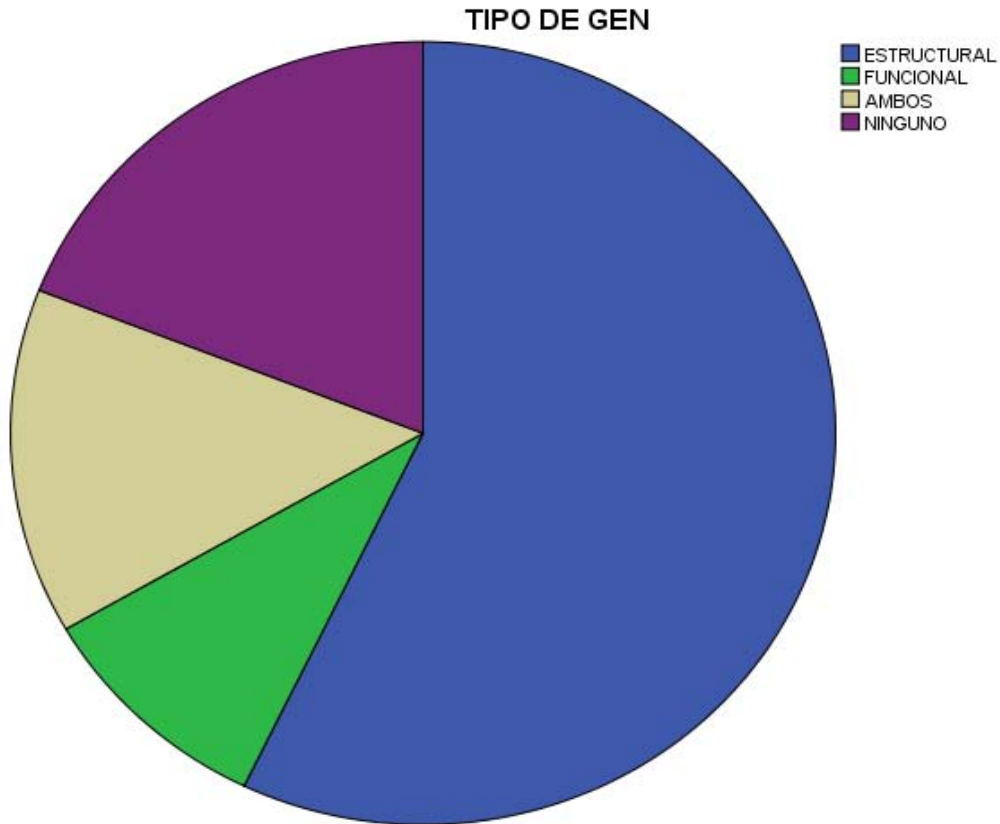
Análisis Genético:

Del total de la muestra de 24 pacientes, únicamente 21 cuentan con análisis genético.

NOMBRE	#VARIABLES	#GENES	MUTACION	#GENES PATOGENOS	GENES PATOGENES	TIPO
AYVR	5	3	4	2	TTN	ESTRUCTURAL
KCP	6	6	6	3	CAV1 DSP RBM20	ESTRUCTURAL
MAHM	6	6	5	2	TBX5	ESTRUCTURAL
KDS	3	3	3	2	SCN8A TTN	ESTRUCTURAL FUNCIONAL
CAN	6	6	5	-	-	
CAM	3	3	3	-	-	
JCPD	5	5	5	-	-	
LAPD	5	5	5	-	-	
EAAT	8	8	7	3	TNNT2 TTN TBX3	ESTRUCTURAL
IACM	6	7	7	3	TTN MYH7	ESTRUCTURAL
OVH	6	6	5	2	SEMA3C DSG2	ESTRUCTURAL
MOC	2	2	2	1	EMD	ESTRUCTURAL
ABC	4	4	4	1	TTN	ESTRUCTURAL
JMCE	2	2	2	1	CACNB3	FUNCIONAL
AGHR	3	3	3	1	SCN10A	FUNCIONAL
ADC	10	10	7	1	DSP	ESTRUCTURAL
EPS	8	8	7	4	AGTR1 SCN3B RBM20 TPM1	ESTRUCTURAL
DMME	5	5	4	3	TNNT2 TTN TTR	ESTRUCTURAL
EHM	3	3	3	2	DSP NOTCH1	ESTRUCTURAL
JMAT	9	9	9	2	CACNG6 TTN	ESTRUCTURAL FUNCIONAL
XNM	4	4	4	1	PKP2	ESTRUCTURAL

Tabla 1

En la tabla 1, se muestra el número de genes mutados en cada paciente, el nombre de la proteína o canal afectado y al tipo que corresponden, ya sea estructural o funcional.



Grafica 14. Tipos de alteraciones en los genes.

Del estudio genético de 24 pacientes, se encontró que el 57.2% presento alteración en genes estructurales, 9.5% en genes funcionales, en ciertos casos se presentaron ambas mutaciones (14.3%) o ninguna de ellas (19%). Esta información, fue obtenida mediante la página OMIM.ORG (online mendelian inheritance in man).

GEN	TIPO	CODIFICA A	ASOCIADO A	TIPO DE HERENCIA
TTN	ESTRUCTURAL	CONECTINA	MCD, MHC, DISTROFIA MUSCULAR	AUTOSOMICO DOMINANTE
CAV1	ESTRUCTURAL	CAVEOLAE	HIPERTENSION PULMONAR	AUTOSOMICO DOMINANTE
DSP	ESTRUCTURAL	DESMOPLAQUINA 1	MCD, DISPLASIA ARRITMOGENICA DEL VENTRICULO DERECHO	AUTOSOMICO DOMINANTE
RBM20	ESTRUCTURAL	PROTEINA DE UNION DE RNA 20	MCD	AUTOSOMICO DOMINANTE

TBX5	ESTRUCTURAL	PROTEINA TBOX5	SINDROME DE HOLT-ORAM	AUTOSOMICO DOMINANTE
SCN8A	FUNCIONAL	CANAL DE SODIO	ENCEFALOPATIA EPILEPTICA	AUTOSOMICO DOMINANTE
TNNT2	ESTRUCTURAL	TROPONINA T2	MCD, MCH, MCR	AUTOSOMICO DOMINANTE
TBX3	ESTRUCTURAL	PROTEINA TBX3	SD ULNAR MAMARIO	AUTOSOMICO DOMINANTE
MYH7	ESTRUCTURAL	CADENA PESADA BETA DE MIOSINA	MCD, MCH	AUTOSOMICO DOMINANTE
SEMA3C	ESTRUCTURAL	SEMAFORINA 3C	CARCINOMA DE OVARIO	SIN REPORTE
DSG2	ESTRUCTURAL	DESMOGLEINA 2	MCD, DISPLASIA ARRITMOGENICA DEL VENTRICULO DERECHO	AUTOSOMICO DOMINANTE
EMD	ESTRUCTURAL	EMERINA	DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY- DREIFUSS	AUTOSOMICO DOMINANTE
CACNB3	FUNCIONAL	CANALES DE CALCIO	MCD	SIN REPORTE
SCN10A	FUNCIONAL	CANALES DE SODIO	SINDROME DE DOLOR EPISODICO	AUTOSOMICO DOMINANTE
AGTR1	ESTRUCTURAL	RECEPTOR ANGIOTENSINA	HIPERTENSION ESENCIAL	AUTOSOMICO DOMINANTE
SCN3B	FUNCIONAL	CANAL DE SODIO	SINDROME DE BRUGADA	AUTOSOMICO DOMINANTE
TPM1	ESTRUCTURAL	TROPOMIOSINA	MCD, MCH	AUTOSOMICO DOMINANTE
NOTCH1	ESTRUCTURAL	PROTEINA NOTCH-DROSOPHILA	SINDROME DE ADAMS-OLIVER	AUTOSOMICO DOMINANTE
CACNG6	FUNCIONAL	CANALES DE CALCIO	MIOCARDIOPATIA DILATADA	SIN REPORTE
PKP2	ESTRUCTURAL	PLAKOFILINA2	DISPLASIA ARRITMOGENICA DEL VENTRICULO DERECHO	AUTOSOMICO DOMINANTE

Tabla 2

Se encontraron 20 genes mutados, de los cuales solo 2 se expresaron en 9 pacientes del total de la muestra. El gen TTN estuvo presente en 7 de ellos y únicamente 2 presentaron mutación del gen TNNT2.

De los 20 genes, 75% fueron de tipo estructural y 25% de tipo funcional, siendo los de tipo estructural los mayormente encontrados.

Se asociaron a miocardiopatía dilata 9 genes, de los cuales 7 corresponden al tipo estructural y 2 al funcional. Encontrando nuevamente, mayor frecuencia de mutaciones en genes estructurales que funcionales en la patología estudiada.

La expresión de la herencia autosómica dominante se presentó en el 85% de los genes. El 15% restante no tuvo reporte hacia algún tipo de herencia.

Genes afectados y su asociación con el tratamiento:

TIPO DE GEN					
	ESTRUCTURAL	FUNCIONAL	AMBOS	NINGUNO	TOTAL
BETABLOQUEADOR					
SI	3	0	2	3	8
NO	9	2	1	1	13
TOTAL	12	2	3	4	21

Tabla 3

La tabla 3, nos muestra a los pacientes que estaban recibiendo tratamiento con betas bloqueadores. Se encontró que del 100% de los pacientes con beta bloqueadores, 14% se asociaban a genes estructurales, 9% a estructurales y funcionales y 14% a ninguno. El 63% restante no tenía manejo con betabloqueadores.

TIPO DE GEN					
	ESTRUCTURAL	FUNCIONAL	AMBOS	NINGUNO	TOTAL
ANTIARRITMICOS					
SI	7	2	1	1	11
NO	5	0	2	3	10
TOTAL	12	2	3	4	21

Tabla 4

La tabla 4, muestra a los pacientes tratados con antiarrítmicos. De los cuales 7, se asocian a mutaciones en genes estructurales, 2 a funcionales, 1 a ambos y el otro a ninguno de ellos. Los otros 10 no recibían manejo antiarrítmico.

TIPO DE GEN					
	ESTRUCTURAL	FUNCIONAL	AMBOS	NINGUNO	TOTAL
IECA					
SI	7	2	1	0	10
NO	5	0	2	4	11
TOTAL	12	2	3	4	21

Tabla 5

La tabla 5, se relaciona con los pacientes tratados con IECAS. Encontramos que 10 de ellos llevaban este manejo, 7 tenían mutaciones en genes estructurales, 2 en funcionales y 1 solo en ambos (estructurales y funcionales).

TIPO DE GEN					
	ESTRUCTURAL	FUNCIONAL	AMBOS	NINGUNO	TOTAL
DIURETICO					
SI	4	0	0	0	4
NO	8	2	3	4	17
TOTAL	12	2	3	4	21

Tabla 6

La tabla 6, muestra a la población manejada con diuréticos. Del 100%, únicamente el 19% tomaban este tratamiento, presentando solo mutaciones en los genes estructurales.

TIPO DE GEN					
	ESTRUCTURAL	FUNCIONAL	AMBOS	NINGUNO	TOTAL
RESINCRONIZACION					
SI	1	0	0	1	2
NO	11	2	3	3	19
TOTAL	12	2	3	4	21

Tabla 7

En la tabla 7, podemos observar que, a 2 pacientes, se les aplico la resincronización cardiaca. Solo uno de ellos mostro mutaciones en genes estructurales. El otro paciente no tuvo mutación alguna.

TIPO DE GEN					
	ESTRUCTURAL	FUNCIONAL	AMBOS	NINGUNO	TOTAL
TRASPLANTE					
SI	1	0	0	1	2
NO	11	2	3	3	19
TOTAL	12	2	3	4	21

Tabla 8

La tabla 8, plasma a 2 pacientes a los cuales se les realizo trasplante cardiaco. Se encontró que 1, tenía mutaciones en genes estructurales y el otro no presentaba mutación.

XV.DISCUSIÓN

La miocardiopatía dilatada es la cardiopatía congénita con alteraciones en el ritmo cardiaco más frecuente en el HIMFG, es a principal cardiopatía causante de muerte súbita. Debido a su mal pronóstico, por la insuficiencia cardiaca que origina y a ser la principal causa de trasplante cardiaco era necesario realizar un estudio extenso de esta patología.

Los hallazgos encontrados en los diversos estudios que se han realizado a lo largo de todo el mundo han demostrado que existen alteraciones genéticas en esta enfermedad.

En nuestro país no se habían realizado estudios, ni análisis de las mutaciones que pueden encontrarse en la población mexicana, por lo que era de suma importancia iniciar este protocolo para poder detectar oportunamente las mutaciones ya descritas o buscar nuevas mutaciones en nuestra población y de esta manera poder aportar nuevas bases en los trastornos de conducción presentes en esta patología.

Se tomaron 24 pacientes con el diagnostico ya corroborado de miocardiopatía dilatada, a los cuales se les estudio en el laboratorio de cardiopatías congénitas, mediante la extracción de ADN y él envió del mismo para su análisis genético. Se encontró que se presentaban mutaciones en 21 de ellos, con alteraciones en distintos segmentos del ya que de 3 pacientes no fue posible obtener resultados.

De los 20 genes encontrados patológicos en los 21 pacientes con análisis genético disponible, observamos que el 80% corresponden a mutaciones de tipo estructural y 20% a los de tipo funcional. Las mutaciones en genes de tipo estructural son más comunes porque son los encargados de codificar la secuencia de aminoácidos de una cadena polipeptídica para originar una estructura en particular en el ADN (enzimas).

En comparación los genes de tipo funcional son menos comunes, ya que son los encargados de originar la función específica de cada estructura, por esta razón las mutaciones en los genes funcionales son más raras. ¹⁷. Todas las mutaciones que se encontraron fueron asociadas al tipo de herencia autosómica dominante.

La miocardiopatía dilatada, no presenta cambios electrocardiográficos específicos. Sin embargo, los electrocardiogramas en esta patología no pueden ser considerados normales. Las principales alteraciones encontradas en otros estudios aparecen por la hipertrofia generalizada en el tejido cardíaco.

Regularmente se presentan cambios eléctricos, en relación a crecimiento de cavidades izquierdas. De igual forma, se ha observado que se presentan cambios en la onda Q, afectando el segmento QT. En nuestra población se pudo observar que 11 (45.8%) pacientes presentaron alteraciones en dicho segmento. De estos 11 pacientes, se encontró que 7 presentan mutaciones en genes de tipo funcional y estructural. Presentándose el gen TTN en la mayor parte de los casos. ¹⁵

El segmento TPE es un segmento isoeléctrico afectado en la miocardiopatía dilatada es la región que se encuentra entre la onda T y la onda P, nos refleja la repolarización ventricular. Pudimos corroborar que, en nuestra muestra, si se presentaron pacientes con alteraciones en este segmento, que a su vez presentaron mutaciones en uno o más genes. Se tuvo que excluir a 2 pacientes de la población total, ya que el segmento no era valorable. De igual forma que en el QT, los pacientes presentaban mutaciones en los genes de tipo estructural y funcional. Lo que condicionaba la afectación en este segmento. En 3 pacientes existía mutación combinada en los 2 tipos de genes. ¹⁶

Dentro del manejo de la miocardiopatía dilatada de la población en estudio, encontramos que los pacientes recibieron tres tipos de tratamiento, farmacológico, terapia de resincronización cardíaca y trasplante cardíaco.

El manejo farmacológico se basó en betas bloqueadores, antiarrítmicos, IECA, diuréticos y ácido acetilsalicílico.

Los beta-bloqueadores forman parte de la familia de diferentes compuestos farmacológicos, que tienen la propiedad de unirse a los receptores beta-adrenérgicos. Se categorizan en Beta 1 y Beta 2, dependiendo del receptor al que se unen. Los beta-bloqueadores beta 1, se unen a los receptores Beta 1 que se encuentran principalmente en el tejido cardíaco, renal y tejido adiposo. Se ha observado que el uso de estos fármacos en la miocardiopatía dilatada ha disminuido la mortalidad y la presencia de muerte súbita. De 24 pacientes, 9 usaban esta terapia como manejo farmacológico, con buena respuesta con respecto a la FEVI posterior al inicio del tratamiento. ¹⁸

La digoxina el antiarrítmico mayormente utilizado, es principalmente para contrarrestar la insuficiencia cardíaca. En los pacientes con miocardiopatía dilatada, la digoxina disminuye la frecuencia ventricular, por el retiro de la estimulación simpática. También origina una vasodilatación, debido al incremento del gasto cardíaco y de la disminución directa de vasoconstricción simpática mediada por barorreflejos. Encontramos que la población estudiada tuvo una mejor función cardíaca con el uso de digoxina, de los 13 pacientes con este fármaco, todos tuvieron mejoría en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ¹⁹

El uso de IECAS de igual forma es indispensable para tratar la patología estudiada. Los IECAS son una de las piedras angulares en el tratamiento. Mejoran la severidad de la insuficiencia cardíaca, disminuyen la disnea, incrementan la tolerancia al ejercicio, reducen las hospitalizaciones y la mortalidad. También disminuyen la progresión de la enfermedad. La mitad de nuestros pacientes utilizaban esta familia de fármacos y se observó que eran indispensables para mejorar la FEVI. ¹⁸

Los pacientes con insuficiencia cardíaca como los estudiados en nuestra muestra, presentan altos niveles de aldosterona, que contribuyen a la retención de sodio, hipopotasemia, fibrosis miocárdica y disfunción de los baroreceptores. El uso de diuréticos, principalmente la espironolactona, causa una disminución de los niveles de aldosterona, lo que contribuye a mejorar estas complicaciones. ¹⁸

La terapia de resincronización y el trasplante son las dos opciones terapéuticas que se consideran el último recurso en la miocardiopatía dilatada. La terapia de resincronización cardíaca ha servido para disminuir considerablemente la presencia de arritmias graves que condicionan muerte súbita y a su vez una reducción de los volúmenes sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo mejorando la FEVI. En nuestros pacientes únicamente se realizó esta terapia en el 8.3%, con incremento importante de la FEVI. ²⁰

El trasplante cardiaco, ofrece una mejoría significativa en la sobrevida en los pacientes con miocardiopatía dilatada y es el tratamiento definitivo en esta patología. En nuestro país la poca cultura hacia la donación de órganos vuelve a este tratamiento una alternativa no muy utilizada. Fueron trasplantados únicamente 4 pacientes de 24 durante la realización de este estudio.

En la variable ecocardiográfica, se encontró que la respuesta al tratamiento basándonos en la realización de un ecocardiograma al momento del diagnóstico cuando se inició tratamiento y a un ecocardiograma en meses subsecuentes, la respuesta fue favorable, presentándose marcada mejoría en la mayoría de los casos.

Tomando en cuenta a los 24 casos analizados, se presentó mejoría de la FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) en un 66% de los casos posterior al inicio del tratamiento.

Consideremos que el tratamiento utilizado en la miocardiopatía dilatada se enfoca en prevenir las complicaciones con la presencia de insuficiencia cardiaca que es una de las principales causas de muerte en estos pacientes.

Por lo tanto, para valorar una respuesta favorable al tratamiento, es indispensable el seguimiento ecocardiográfico mediante la FEVI, como se realizó en estos casos, para valorar el adecuado funcionamiento del ventrículo izquierdo.

La FEVI en un corazón anatómicamente normal se considera cuando es superior al 50%, si se encuentra por debajo de esa cifra quiere decir que el ventrículo izquierdo no se contrae con la fuerza habitual con la que debería de contraerse. De los 24 pacientes encontramos que el 36% se encontraba con una FEVI de más del 50% en el ecocardiograma de control. Una FEVI del 40-50% nos habla de una disfunción del ventrículo izquierdo leve, de la muestra de 24 pacientes el 25% presento dicha disfunción. Los pacientes que presentan una FEVI del 40 al 35% son considerados con una disfunción del ventrículo izquierdo moderada, en este estudio se encontró que el 4% de la muestra tenía este FEVI al realizarse el ecocardiograma de control, a unos meses de haberse iniciado el tratamiento. Por último, una FEVI de menos del 35% se considera disfunción severa del ventrículo izquierdo, de los cuales el 35% de la muestra de 24 pacientes, lo presentan. ¹⁴

XVI.CONCLUSIÓN

Los resultados encontrados hasta el momento son alentadores, se encontraron múltiples mutaciones en distintos genes y en ciertos pacientes se presentaron los dos tipos de alteraciones, funcionales y estructurales

Se encontraron 20 genes mutados, de los cuales la mayoría corresponden al tipo estructural, siendo únicamente 5 de tipo funcional. Las mutaciones en los genes TTN y TNNT2 fueron las más comunes, por lo tanto, las nuevas investigaciones tienen que centrarse en estos dos genes, sin excluir nuevos hallazgos.

En todos los pacientes en los cuales se encontraron mutaciones, se presentaron alteraciones electrocardiográficas en los distintos segmentos estudiados. La mayoría de ellos tuvo alteraciones en dos o más segmentos de los evaluados en este estudio.

La respuesta al tratamiento fue evaluada con la FEVI. En la población estudiada se encontró que el manejo recibido, fuera de tipo farmacológico, de resincronización cardiaca o trasplante, mostro beneficio para la mayoría de ellos, mejorando la FEVI actual con respecto a la inicial.

Aun y cuando ya se tiene resultados alentadores, es indispensable seguir haciendo extracciones de DNA en búsqueda de nuevas mutaciones o mutaciones ya existentes. De igual forma se tiene que continuar estudiando los trastornos del ritmo en el electrocardiograma, en los pacientes afectados con esta patología.

XVII. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Las limitaciones con las que se cuentan en este protocolo debido a que las muestras se mandan a un laboratorio externo, fuera del país, es que los resultados de las muestras no sean enviados tras su estudio por parte del laboratorio y el equipo de trabajo que colabora con nosotros para la búsqueda de las mutaciones.

De igual forma, debido a que las muestras son extracciones de DNA que se tiene que disecar para poder mandarlo al laboratorio en los Estados Unidos, pueden prestarse alteraciones en la manera de secado que alteren la muestra y no puedan estudiarse.

XVIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<u>ACTIVIDAD</u>	<u>Marzo</u> <u>2016</u>	<u>Abril</u> <u>2016</u>	<u>Mayo</u> <u>2016</u>	<u>Sept.</u> <u>2016</u>	<u>Enero</u> <u>2017</u>
<u>Revisión y selección de pacientes</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	=
<u>Evaluación clínica, electrocardiográfica, ecocardiográfica y obtención de muestra sanguínea</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	=
<u>Extracción y análisis de ADN</u>	-	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	=
<u>Análisis de la asociación de las mutaciones encontradas con los datos clínicos electrocardiográficos</u>	-	<u>X</u>	<u>X</u>	-	=
<u>Análisis de los resultados</u>	-	-	<u>X</u>	<u>X</u>	=
<u>Elaboración y entrega de tesis</u>	-	-	-	-	<u>X</u>

XIX.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-. Balbarrey, H. Miocardiopatía dilatada. Su evolución a la insuficiencia cardiaca. FAC-CETIFAC. 2003.
- 2-. Monserrat, M. Avances en miocardiopatía dilatada idiopática: del genotipo al fenotipo clínico. Rev Esp Cardiol Supl. 2007;7(F):2-13.
- 3-. Rodríguez Vázquez del Rey,C. Briales Casero,F. Perin. Miocardiopatía dilatada. Sección de Cardiología Pediátrica. 2006. 44: 631-644.
- 4-. Towbin, JA. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. JAMA. 2006 Oct 18;296(15):1867-76.
- 5-. Gerull, B. Mutations of TTN, encoding the giant muscle filament titin, cause familial dilated cardiomyopathy. Nat Genet. 2002 Feb;30(2):201-4. Epub 2002 Jan 14.
- 6-. Mestroni, L. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. Eur Heart J. 1999 Jan;20(2):93-102.
- 7-. Sylvius , N. In vivo and in vitro examination of the functional significances of novel lamin gene mutations in heart failure patients. J Med Genet. 2005 Aug;42(8):639-47.
- 8-. Li , D. Desmin mutations responsable for idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation. 1999. 1000: 461-464.
- 9-. Carniel,E. M.Taylor, G. Sinagra, A. Di Lanerda, L. Ku, P. Fain, M. Boucek, J. Cavanaugh, S. Miocic, D. Slavov, S. Graw, J. Feiger, X. Zhong Zu, D. Dao, D. Ferguson, M. Bristow, L. Mestroni. Circulation 2005 112 54-59.
- 10-. Packer, M. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med. 1996 May 23;334(21):1349-55.
- 11-. Hjalmarson, A. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group.JAMA. 2000 Mar 8;283(10):1295-302.
- 12-.Pitt, B. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). Lancet. 1997 Mar 15;349(9054):747-52.
- 13-. Pitt B, Zanad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 709-717.

- 14-. Anupam Basuray; Benjamin French; Bonnie Ky; Esther Vorovich; Caroline Olt; Nancy K. Sweitzer; Thomas P. Cappola; James C. Fang. doi: 10.11/ 61/ CIRCULATION.AHA.113.006855.
- 15-. Edhouse, J. ABC of clinical electrocardiography. Conditions affecting the left side of the heart. BMJ. 2002 May 25;324(7348):1264-7. Review. PubMed PMID: [12028984](#); PubMed Central PMCID: [PMC1123219](#).
16. Duyuler, S. Impact of myocardial blush grade on Tpe interval and Tpe/QT ratio after successful primary percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2017; 21: 143-149.
17. J. Spieth. and D, Lawson. Overview of gene structure (January 18, 2006), WormBook, Ed. 1.65.1
18. P.Elliot. Diagnosis and management of dilated cardiomyopathy. Heart 2000; 84: 106-112.
19. E. Figueiredo, F. Machado. Los roles de digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca. Insuficiencia Cardíaca 2010: (Vol 5) 2: 65-71.
20. M, Acena, F. Regoli, A. Auricchio. Terapia de Resincronización Cardíaca. Indicaciones y contraindicaciones. Revista Española de Cardiología. Vol. 65. 2012; 65: 843.9.
- 21-.Chávez,E. Ed.Alt. El intervalo QT, su origen e importancia del conocimiento de fórmulas para su medición en diferentes circunstancias clínicas. CorSalud 2014 Ene-Mar;6(1):79-85.
- 22-. Monfared, A. Ed. Alt. Comparison of Tpe Changing on ECG, in Pre and Post Dialysis and Post Transplantation. Nephro Urol Mon. 2016. In Press.e35864.
- 23-. Dubin, D. Electrocardiografía Practica. 3Ed. 1986:1-44.