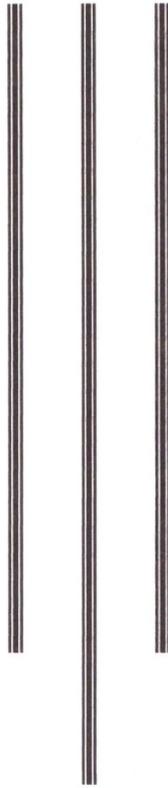




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



Primera descripción clínica de  
miocardiopatía dilatada secundaria a  
mutaciones en genes  
desmosomales y del canal de sodio  
en niños mexicanos

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN :

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dra. Martha Sofía Nájar Guerrero

TUTOR:

Dra. Norma Balderrábano Saucedo



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



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.

---

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa  
Director de Enseñanza y desarrollo académico



---

Tutor Dra Norma Alicia Balderrábano Saucedo  
Jefa del Laboratorio de Cardiopatías Congénitas y  
Arritmias

*El mejor medio para hacer buenos a los niños es hacerlos felices  
-Oscar Wilde-.*

A mis padres quienes son el medio y el fin de que yo esté aquí,  
A mis hermanas quienes son la inspiración de mi pasión por la pediatría,  
A mis niños quienes son la motivación por ser mejor cada día.

## ÍNDICE

Resumen.....	5
Introducción.....	6
Antecedentes.....	7
Marco Teórico.....	8
Contexto histórico.....	8
Epidemiología.....	9
Aspectos generales de la miocardiopatía dilatada.....	10
Historia natural de la enfermedad.....	11
Clasificación de la miocardiopatía dilatada.....	13
Patogenia genética de la miocardiopatía.....	13
Patogenia inmunológica.....	14
Anatomía patológica.....	15
Características clínicas.....	15
Diagnóstico.....	15
Consideraciones genéticas y fenotipo clínico.....	17
Tratamiento.....	20
Planteamiento del problema.....	22
Pregunta de investigación.....	22
Justificación.....	22
Objetivos.....	22
Objetivo General.....	22
Objetivos específicos.....	22
Métodos.....	22
Diseño del estudio.....	22
Criterios de Inclusión.....	22
Criterios de exclusión.....	22
Población en estudio.....	22
Tamaño de la muestra.....	22
Procedimiento.....	22
Descripción de Variables.....	23
Plan de análisis estadístico.....	26
Consideraciones éticas.....	26
Limitación del estudio.....	26
Cronograma de Actividades.....	26
Análisis estadístico.....	28
Discusión y conclusión.....	37
Bibliografía.....	40

## RESUMEN

**Objetivo.-** Identificar características clínicas asociados a mutaciones en genes desmosomales y del canal de sodio en niños mexicanos con MCD.

**Planteamiento del Problema.-** La asociación familiar de la miocardiopatía primaria ha sido demostrada en múltiples estudios, y aunque en teoría podría deberse tanto a la presencia de factores genéticos como ambientales comunes a una misma familia, todos los indicios indican que la MCD familiar implica casi siempre la presencia de una causa genética. Existen pocas descripciones de los fenotipos clínicos de ésta patología debido a la heterogeneidad de la misma ; de igual manera no se conocen con exactitud la prevalencia, incidencia y características de la enfermedad en la población pediátrica mexicana por lo que representa un desafío en el diagnóstico y tratamiento precoz.

Actualmente se cuentan con herramientas diagnóstico como cribado genético que permiten conocer la etiología de lo que anteriormente de clasificada como “idiopático”. Al establecer pautas y comportamiento de la miocardiopatía dilata en nuestra población se daría pauta a futuras investigaciones sobre el tema y posible estandarización para cribado, diagnóstico y tratamiento oportuno.

**Pregunta de Investigación.-** ¿Cuáles son las características clínicas en niños mexicanos con miocardiopatía dilatada que se asocian a mutaciones en genes desmosomales y del canal de sodio?

**Metodología.-** Estudio observacional ambilectivo. Se creará una base de datos a partir de pacientes pediátricos de 1 a 18 años de edad. Los casos provendrán del Laboratorio de Investigación en Cardiopatías y Arritmias del Hospital Infantil de México Federico Gómez HIMFG. Previa firma de cartas de consentimiento informado. Las mutaciones serán corroboradas y se buscarán por secuenciación Sanger.

**Plan de Análisis.-** Para la descripción de variables se utilizarán porcentajes, medias, medianas y tasas. Los datos cualitativos se expresarán como frecuencias y porcentajes, los datos cuantitativos como media y desviación estándar de acuerdo a la distribución de datos. Los datos continuos se presentarán como media  $\pm$  desviación estándar o mediana (intervalo intercuartílico) .

## INTRODUCCIÓN

Las miocardiopatías pediátricas son un grupo poco común y heterogéneo de trastornos que representan aproximadamente la mitad de todos los trasplantes cardíacos en niños. Una mejor comprensión de la epidemiología, las causas y los resultados de la miocardiopatía infantil facilitarían la planificación y la provisión de servicios médicos.

El término miocardiopatía se ha utilizado para nombrar aquellas patologías que afectan estructural y funcionalmente al ventrículo izquierdo que no pueden ser explicadas por enfermedad coronaria con limitación de flujo o por condiciones de carga anómalas que abarcan un espectro amplio que va desde insuficiencia cardíaca hasta muerte súbita. Anteriormente se utilizaba una división general en tres grupos; hipertrófica, dilatada y restrictiva; siendo revisada y modificada tanto por la Asociación Americana de Cardiología como por la Europea.

Según la revisión americana se considera que la Miocardiopatía Dilatada (MCD) presenta un origen mixto, provocada tanto por factores genéticos como no genéticos. Según la guía europea las miocardiopatías se agrupan en subtipos familiares /genéticos y familiares no genéticos.<sup>1</sup>

La miocardiopatía dilatada es una causa frecuente de insuficiencia cardíaca y es el diagnóstico más frecuente en pacientes sometidos a trasplante cardíaco. Desde el punto de vista clínico, la MCD se caracteriza por dilatación y disfunción contráctil del ventrículo izquierdo o de ambos ventrículos. La dilatación ventricular es generalmente severa y se acompaña siempre de hipertrofia.

Debido a los avances tecnológicos las alteraciones genéticas han sido motivo de diversos estudios; en un estudio retrospectivo realizado en la Clínica Mayo en 1981, sólo un 2% de los casos se identificaron como familiares; en los últimos años, sin embargo, diversos estudios prospectivos han demostrado claramente la existencia de transmisión genética de la enfermedad en al menos un 25% de los casos. No obstante, la verdadera frecuencia de las formas familiares de MD debe estar todavía infraestimada, debido a que, salvo la historia familiar, no existe ninguna característica clínica o histopatológica que permita distinguir las formas familiares de las no familiares.<sup>1</sup> Además, es posible que muchos casos considerados como esporádicos sean realmente formas familiares con mutaciones *de novo*, penetrancia incompleta o tardía, o evaluación familiar insuficiente.

La mayoría de las miocardiopatías con herencia autosómica dominante se caracterizan por una expresión variable de la enfermedad con respecto a la edad de inicio, la gravedad de los síntomas y el riesgo de complicaciones. La variación interfamiliar en la expresividad puede explicarse en parte por las diferencias en el gen afectado y el tipo de mutación. Sin embargo, hay pocos datos disponibles sobre correlaciones genotipo-fenotipo específicas y los que se han informado se basan principalmente en cohortes pequeñas y altamente seleccionadas.

Por lo anteriormente mencionado la detección temprana por medio de estudios genéticos y su correlación clínica podrían significar un cambio en el desenlace e historia natural de la enfermedad.

## ANTECEDENTES

Según el registro pediátrico de cardiomiopatía y falla cardíaca se reveló en exámenes de más de 1400 niños con miocardiopatía dilatada y más de 800 niños con miocardiopatía hipertrófica, que los tipos más comunes de cardiomiopatía, la gran mayoría de los casos carecen de una causa conocida. En los más de 1400 niños con una forma de miocardiopatía dilatada "pura" recién diagnosticada, solo el 34% tenía una causa conocida: 16% de los niños con miocarditis, 9% con un trastorno neuromuscular, 5% con miocardiopatía familiar, 4% con errores innatos del metabolismo y 1% relacionado con algún síndrome. <sup>2</sup>

La miocardiopatía dilatada idiopática es una enfermedad familiar en 30-50% de los casos. Los estudios de correlación muestran que ciertas características como la presencia de trastornos de conducción, miopatía esquelética o hipertrabeculación pueden orientar hacia causa genética. Las mutaciones en los mismo genes pueden tener una expresión clínica variable y asociarse con diferentes fenotipo como miocardiopatía hipertrófica restrictiva, falta de compactación, displasia arritmogénica del ventrículo derecho o miopatía esquelética. En la actualidad, el progreso en el conocimiento de las causas de esta enfermedad y los métodos de diagnóstico, incluidas las técnicas de imagen, el diagnóstico genético y la biología molecular, hace que cada día sea posible identificar en más pacientes las causas específicas de la MCD, asociándose en su mayoría a mutaciones genéticas. <sup>3</sup>

Según Piret y colegas Los genes identificados en herencia autosómica dominante hasta la fecha incluyen principalmente genes que codifican proteínas citoesqueléticas y sarcoméricas, aunque también se han identificado algunos genes de canales iónicos y otros. Estos incluyen los genes  $\delta$ -sarcoglicano del citoesqueleto y del disco Z,  $\beta$ -sarcoglicano, desmina, de la lámina A / C, metavinculina, proteína LIM muscular, titina,  $\alpha$ -actinina-2, los genes que codifican sarcómeros actina, troponina T, cadena pesada de  $\beta$ -miosina, proteína C de unión a miosina y  $\alpha$ -tropomiosina; así como genes que codifican los canales de sodio (SCN5A). <sup>4</sup>

De igual manera en una serie reciente de 673 pacientes con insuficiencia cardíaca estudiados en un centro terciario y evaluados con historia clínica, exploración física, analítica general, coronariografía y biopsia endomiocárdica, el 47% de los casos eran idiopáticos, el 12% miocarditis, el 11% enfermedad coronaria oculta y el 31% restante debidos a causas diversas.<sup>5</sup>

## MARCO TEÓRICO

### CONTEXTO HISTÓRICO

En 1850, la miocardiopatía crónica era la una causa reconocible de enfermedad del músculo cardíaco. En 1900 a designación de enfermedad primaria del miocardio fue introducida, y no fue hasta 1957 que el término "miocardiopatía" fue utilizado por primera vez.

En los próximos 25 años una serie de definiciones para ésta patología fueron avanzados con una mayor grado de compresión de las mismas. de hecho en la clasificación origina de la OMS las miocardiopatías se definieron solo como "enfermedades del músculo cardíaco de causa desconocida "reflejando una falta general de información disponible de etiología, causalidad y mecanismos básico. En 1968, la OMS definió las miocardiopatías com "Enfermedades de etiología diferente y con frecuencia desconocida en la que la característica dominante es la cardiomegalia y la insuficiencia cardíaca ".La definición actualizada y más reciente de la OMS en 1951 fue "Enfermedades del miocardio asociadas a la disfunción cardíaca" que incluye el miocardiopatía arritmogénica ventricular derecha / displasia y miocardiopatía restrictiva primaria por primera vez. <sup>7</sup>

La primera clasificación sobre este tema clasificó las miocardiopatías como enfermedades del músculo cardíaco con miocardiopatía dilatada , hipertrófica, restrictiva, arritmogénica ventricular derecha o no clasificable en 1980. Posteriormente, la clasificación Organización Mundial de la Salud / Sociedad Internacional y Federación de Cardiología en 1996 agregó cardiomiopatías inflamatorias y virales como entidades nuevas y distintas.<sup>6</sup>

Debido a los avances tecnológicos las alteraciones genéticas han sido motivo de diversos estudios; en un estudio retrospectivo realizado en la Clínica Mayo en 1981, sólo un 2% de los casos se identificaron como familiares ; en los últimos años, sin embargo, diversos estudios prospectivos han demostrado claramente la existencia de transmisión genética de la enfermedad en al menos un 25% de los casos . No obstante, la verdadera frecuencia de las formas familiares de MCD debe estar todavía infraestimada, debido a que, salvo la historia familiar, no existe ninguna característica clínica o histopatológica que permita distinguir las formas familiares de las no familiares. Además, es posible que muchos casos considerados como esporádicos sean realmente formas familiares con mutaciones *de novo*, penetrancia incompleta o tardía, o evaluación familiar insuficiente. <sup>5</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

La miocardiopatía dilatada es una forma común y en gran medida irreversible de enfermedad del músculo cardíaco con una prevalencia estimada de 1: 2500; es la tercera causa más común de insuficiencia cardíaca y la causa más frecuente de trasplante de corazón. Alrededor del 20% al 35% de los casos de DCM han sido reportados como familiar, aunque con penetrancia incompleta y dependiente de la edad, y vinculado a un grupo diverso de 20 loci y genes. <sup>7</sup>

Es difícil determinar la incidencia y prevalencia de la MCD debido a las variaciones geográficas, selección de paciente y cambios en los criterios diagnósticos; como consecuencia de lo anterior entre 1975-1985 la incidencia se dobló de 3.9 a 7.9 por cada 100 000 personas en Estados Unidos. La prevalencia de cardiomiopatías en países en vías de desarrollo y trópicos es considerablemente mayor que en países desarrollados.

Se ha visto que la prevalencia en países asiáticos es menor y, en África y Latino América es mayor comparado con el resto de América. <sup>8</sup>Debido a las transiciones epidemiológicas y socioeconómicas así como modificaciones en el sistema de salud la prevalencia puede seguir cambiando.

En la mayoría de los ensayos aleatorizados multicéntricos en falla cardíaca, 30% a 40% de los pacientes incluidos tienen insuficiencia cardíaca no isquémica. Según ADHERE (Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca Descompensada), el 47% de los pacientes admitidos en el hospital con insuficiencia cardíaca tenían miocardiopatía no isquémica. Es posible que esta cifra no refleje con exactitud la prevalencia real de MCD no isquémico, porque una proporción significativa de estos pacientes tendrá insuficiencia cardíaca causada por hipertensión o enfermedad cardíaca valvular. Con la inclusión de la población pediátrica y el espectro mundial de causas de ésta patología, se cree que la prevalencia de MCD no isquémicos es mayor que la de los MCD isquémicos. <sup>6</sup>

La miocardiopatía dilatada puede ocurrir a cualquier edad (dependiendo de la etiología), comúnmente se presenta en la tercera o cuarta época de la vida; siendo la edad avanzada un factor de riesgo independiente para mortalidad. Respecto a diferencias entre el sexo, el efecto del sexo femenino en el pronóstico de Insuficiencia cardíaca no es claro y puede estar sesgado por diferentes patogénesis y una representación menor de mujeres en ensayos clínicos. En el Registro de miocardiopatía multicéntrico italiano, las mujeres con DCM idiopática presentaban una IC más avanzada y tenían una tendencia hacia una peor supervivencia. Análisis de MERIT-HR (prueba de intervención aleatorizada de liberación prolongada de metoprolol en la insuficiencia cardíaca) <sup>24</sup> y CIBIS-II (insuficiencia cardíaca Estudio de Bisoprolol) sugirieron que el sexo femenino podría ser un predictor independiente significativo de supervivencia en pacientes con Insuficiencia cardíaca, independientemente de la patogénesis isquémica o no isquémica. <sup>6</sup>

## **ASPECTOS GENERALES DE LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA**

Las miocardiopatías son anomalías estructurales o funcionales del miocardio que no son secundarias a cardiopatías congénitas, valvulares, hipertensivas, pulmonares o coronarias. Las miocardiopatías se han clasificado en tres tipos basándose en las características anatómicas y funcionales: hipertrófica, dilatada y restrictiva. La miocardiopatía dilatada (MCD) se caracteriza por una disminución de la función contráctil del ventrículo que se acompaña de dilatación ventricular. En la miocardiopatía hipertrófica (MCH) existe una hipertrofia ventricular masiva con una cavidad ventricular que es más pequeña de lo normal. La función contráctil del ventrículo está aumentada, pero se altera el llenado ventricular a causa de alteraciones en la relajación. En la miocardiopatía restrictiva, existe una restricción del llenado diastólico de los ventrículos (generalmente por enfermedades infiltrativas). La función contráctil del ventrículo puede ser normal, pero hay una intensa dilatación de ambas aurículas. Recientemente se han añadido a la clasificación la miocardiopatía arritmogénica y el ventrículo izquierdo no compactado. 3

Las miocardiopatías generalmente se han asociado al mal funcionamiento del miocardio, el cual puede ser mecánico (p. ej., disfunción diastólica o sistólica) o por enfermedad eléctrica primaria propensa a arritmias potencialmente mortales. De hecho, las canalopatías iónicas (síndrome de QT largo y síndrome de Brugada), entre otros son enfermedades eléctricas sin anomalías macroscópicas o histopatológicas en el que las anomalías del miocardio funcionales y estructurales responsables de la arritmogénesis están a nivel molecular en la membrana celular misma. Por lo tanto, la anomalía patológica básica en estas enfermedades no es identificable ya sea por imágenes convencionales no invasivas o por biopsia de miocardio.

## **HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD**

La historia natural de la enfermedad no está bien establecida debido a dos razones principalmente. En primer lugar la miocardiopatía dilatada representa un espectro heterogéneo de los desórdenes miocárdicos que pueden progresar a diferentes grados. En segundo lugar el inicio de la enfermedad puede ser insidiosos, particularmente en casos de etiología familiar o idiopática, por lo que puede pasar desapercibida por un periodo significativo antes del diagnóstico. Aproximadamente el 25% de los pacientes con esta enfermedad que presentan síntomas de insuficiencia Cardíaca tendrán una mejora espontánea, sin embargo paciente con síntomas de duración mayor a tres meses que presentan descompensación clínica severa generalmente tienen menos oportunidad de recuperación. En general aquellos paciente con miocardiopatía dilatada tiene mejor pronóstico que aquellos con otros tipos. 6

La muerte súbita cardíaca en personas de entre 1 y 35 años se debe en su mayoría a una enfermedad estructural cardíaca, incluida cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía dilatada y cardiomiopatía arritmogénica y desórdenes primarios arritmogénicos como síndrome de QT largo, síndrome Brugada. Las dos causas más frecuentes de muerte en pacientes con MD e insuficiencia cardíaca son la muerte súbita y el fallo de bomba progresivo . Los datos de la bibliografía indican que entre el 30 y el 50% de los pacientes

mueren súbitamente. La identificación y tratamiento de los pacientes de alto riesgo es uno de los principales retos que se le plantean al clínico.<sup>5</sup>

La morbilidad y mortalidad en pacientes con Insuficiencia Cardíaca son extremadamente altas. Las dos causas más frecuentes de muerte en pacientes con MCD e insuficiencia cardíaca son la muerte súbita y el fallo de bomba progresivo; la bibliografía indica que entre el 30 y el 50% de los pacientes mueren súbitamente. <sup>5</sup>

En la población adulta se han identificado factores predictores de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca; entre ellos, los más importantes son la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA), la fracción de eyección ventricular izquierda y el VO 2 máximo obtenido durante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar.<sup>5</sup>

Debe reconocerse que muchos de los estudios sobre historia natural de la CMD se realizaron antes de que se usasen de forma rutinaria inhibidores de la ECA y  $\beta$ -bloqueantes.<sup>9</sup> Además, las terapias con dispositivos y el trasplante cardíaco no estaban comúnmente disponibles. Estudios más recientes sugieren que el pronóstico para pacientes con MCD y dilatación leve del ventrículo izquierdo (VI) podría ser más favorable, tal vez reflejando un diagnóstico más temprano y un mejor tratamiento. Varias variables implican un mal pronóstico en pacientes con MCD, incluido aumento del VI y del ventrículo derecho, fracción de eyección del VD, galope S3 persistente, insuficiencia cardíaca derecha, presión de llenado del VI elevada, regurgitación mitral moderada a grave, hipertensión pulmonar, hallazgos electrocardiográficos de bloqueo de rama izquierda, taquicardia ventricular recurrente, disfunción renal y hepática, niveles elevados de péptido natriurético cerebral niveles de troponina cardíaca persistentemente elevados, consumo máximo de oxígeno  $<10$  a  $12 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , sodio sérico  $<137 \text{ mmol} / \text{L}$ , clase funcional avanzada de la NYHA, edad  $> 64$  años y miocitólisis en la biopsia endomiocárdica.<sup>6</sup>

En conclusión la MCD conduce a insuficiencia cardíaca progresiva y disminución de la función contráctil del ventrículo izquierdo, arritmias ventriculares y supraventriculares, anomalías del sistema de conducción, tromboembolismo y muerte súbita o relacionada con la insuficiencia cardíaca.<sup>7</sup>

## **CLASIFICACIÓN DE MIOCARDIOPATÍA DILATADA**

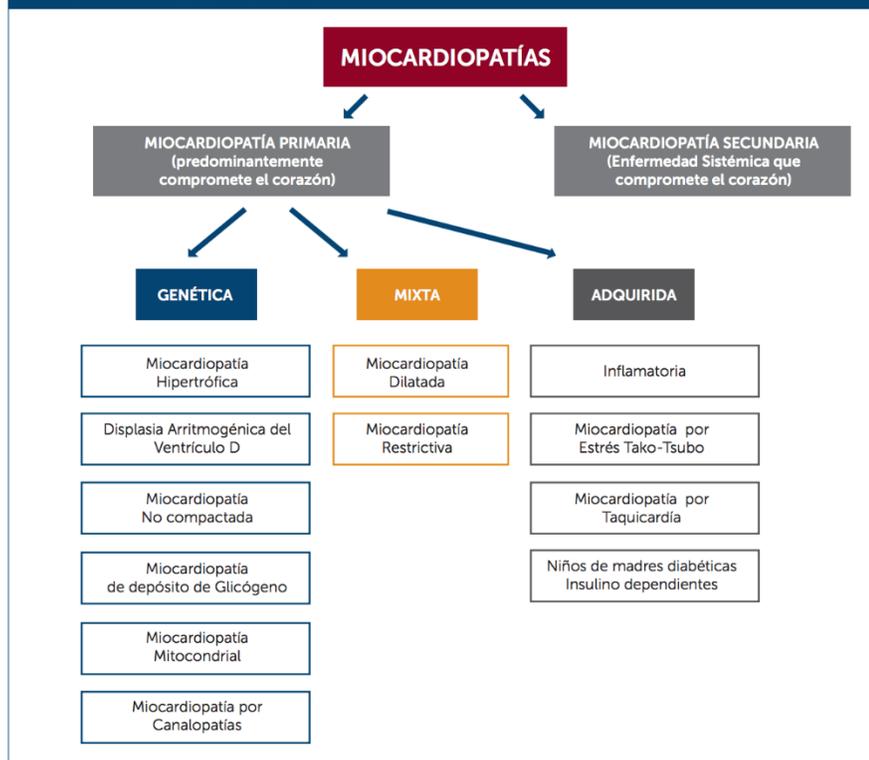
En base a los nuevos descubrimientos y herramientas diagnósticas la American Heart Association (AHA) junto al American College of Cardiology efectuaron una actualización de la clasificación de los trastornos miocardiopático. En esta nueva clasificación se postuló que las miocardiopatías corresponden a un grupo heterogéneo de enfermedades miocárdicas asociadas a una disfunción mecánica y/o eléctrica que se pueden acompañar de dilatación o hipertrofia ventricular, con un rol predominante de la condición genética. Para ello se partió de la etiología basada en la genética seguida por la descripción fenotípica del compromiso a miocardio. La orientación inicial las divide en: genéticas, adquiridas y mixtas.

Las cardiopatías primarias fueron definidas como aquellas confinadas solamente o predominantemente al músculo cardíaco. Las cardiomiopatías secundarias tienen involucro cardíaco como parte de un gran número y variedad de desórdenes multiorgánicos incluyendo amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis, enfermedades autoinmunes del colágeno, toxinas y enfermedades endocrinológicas. <sup>8</sup>

La AHA (American Heart Association) cree justificable incluir las canalopatías iónicas en la clasificación contemporánea de las miocardiopatías sobre la base científica de que las

mutaciones del canal iónico son responsables de alterar las propiedades biofísicas y la estructura de la proteína, creando así estructuralmente interfaces y arquitectura de canal iónico anormales.<sup>7</sup>

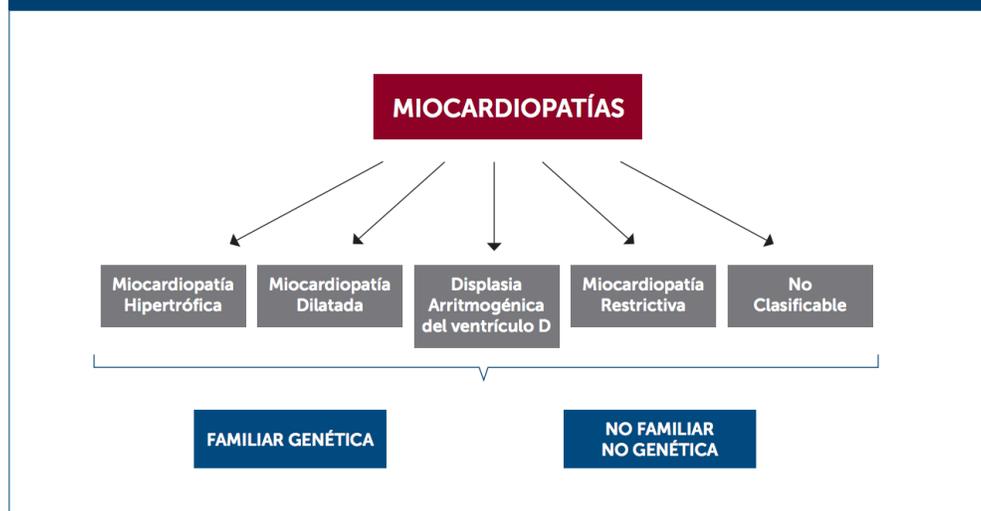
FIGURA 1. CLASIFICACIÓN DE LAS MIOCARDIOPATÍAS DEL AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY Y LA AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA)



Por otra parte, la Sociedad Europea de Cardiología considera el fenotipo morfofuncional la base del manejo clínico poniendo en segundo lugar las anomalías genéticas en su clasificación. Incluyen cardiomiopatías hipertrófica, dilatada, restrictiva, miocardio patía arritmogénica del ventrículo derecho y cardiomiopatías no claficidades, cada fenotio fue subclasificado en formas familiares y no familiares.<sup>6</sup>

Además no incluyen las alteraciones eléctricas secundarias a canalopatías como miocardio patías debido a la gran heterogeneidad de los genes que codifican los canales iónicos cardiacos los cuales no siempre se expresan en fenotipo clínico.<sup>8</sup>

FIGURA 2. CLASIFICACIÓN DE MIOCARDIOPATÍAS DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA



1

Recientemente el sistema nosológico MOGES (fenotipo Morfológico, involucro de Órgano, patrón de herencia Genética, Etiología, Estado funcional basao en AHA y NYHA).<sup>6</sup>

La clasificación de cardiomiopatías con designación mixta , como es el caso de la diltada, es desafiante debido a que la misma puede entrar en dos categorías, existe heterogenicidad en la expresión clínica y puede evolucionar a otra categoría como consecuencia de la historia natural de la enfermedad.

## PATOGENIA GENÉTICA DE LA MIOCARDIOPATIA DILATADA

La etiología y los mecanismos patogénicos son desconocidos en alrededor de la mitad de los casos de MD . Para explicar el daño miocárdico crónico y progresivo se han propuesto tres principales etiopatogénias: infección viral crónica del miocardio que produce daño celular, )alteración de los mecanismos inmunes que conduce probablemente a una enfermedad autoinmune, y factores genéticos que serían directa o indirectamente responsables de la enfermedad.<sup>5</sup>

La asociación familiar de la MCD primaria ha sido demostrada en múltiples estudios, y aunque en teoría podría deberse tanto a la presencia de factores genéticos como ambientales comunes a una misma familia, todos los indicios indican que la MCD familiar implica casi siempre la presencia de una causa genética. Las miocardiopatías dilatadas familiares son de herencia autosómica dominante en la mayoría de los casos presentado solamente compromiso miocárdico; las modalidades ligadas al cromosoma X, autosómicas recesivas y formas mitocondriales se han asociado mayormente a miopatías esqueléticas. La expresión clínica es muy variable, abarcando desde insuficiencia cardiaca refractaria hasta síntomas mínimos de aparición adulta. Las alteraciones genéticas pueden ser causa primaria de miocardiopatía dilatada o actuar favoreciendo la interacción entre diversos factores multifactoriales; se postula un mayor riesgo de desarrollo de miocardiopatía dilatada en cuadros de miocarditis viral en sub poblaciones de individuos con predisposición genética. <sup>8</sup> Se han identificado MCD familiar en pacientes con diagnóstico

previo de MCD etílica, hipertensiva, por miocarditis o periparto. Estos casos pueden ser coincidencias de dos enfermedades concurrentes, pero muy probablemente lo que ocurre es que el alcohol, la hipertensión u otros factores actúan como desencadenantes de la dilatación y la disfunción sistólica en sujetos genéticamente predispuestos<sup>2</sup>.

Los genes implicados en causar miocardiopatía dilatada codifican componentes del sarcómero, citoesqueleto (proteínas Z-disco), envoltura nuclear y sarcolema. Además de estos elementos estructurales, también se han identificado mutaciones en genes importantes en el ciclo del calcio, transcripción y post transcripción de RNA como así también en el transporte de proteínas.<sup>5</sup>

## **PATOGENIA INMUNOLÓGICA DE LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA**

La mayoría de la evidencia sobre la patogenia del compromiso miocárdico secundario a virus o procesos autoinmunes proviene de estudios realizados *in vitro* en animales. Se sabe que los virus penetran en los cardiomiocitos a través de receptores y correceptores específicos, produciendo su injuria inicial. La miocarditis causada por virus depende de señales estimulantes influenciadas por la inflamación, por lo tanto, la inflamación y replicación del virus están atrapados en un círculo sinérgico. La activación de proteínas pro inflamatorias, como por ejemplo la p38 MAP quinasa, Akt, son necesarias para la replicación exitosa del virus en la célula huésped; de este modo, un ambiente altamente inflamatorio y reactivo, al intentar limpiar la invasión, paradójicamente fomentará la replicación del virus.<sup>1</sup> Durante la infección viral la respuesta inmune es fundamental para la defensa precoz. Los virus y también la proteína M del *Streptococo*, desencadenan una respuesta inmune que estimula la producción de células presentadoras de antígenos con la consecuente liberación de citoquinas. En este fenómeno se producen altos niveles de linfocitos T Helper tipo 1 y 2, los que estarían involucrados en el daño de miocitos post cuadro infeccioso. No todas las células T son pro inflamatorias. Las células T reguladoras (Treg) actúan para moderar la fuerza de una respuesta y prevenir la autoinmunidad.<sup>1</sup>

La participación de un proceso de autoinmunidad post infección se ha visto confirmada por el hallazgo de autoanticuerpos dirigidos a una variedad de sustratos cardíacos. Por lo anteriormente mencionado y debido a la evidencia creciente de una participación inmunológica en algunos tipos de miocardiopatía dilatada crónica, se han empezado a desarrollar terapias basadas en inmunosupresión. En este sentido Frustaci y cols randomizaron a 85 pacientes con miocardiopatía crónica sin evidencia de genomas virales miocárdicos y sin respuesta a la terapia convencional. Se trató a una rama con inmunosupresión basada en prednisona y azatioprina y se comparó con un grupo tratado con terapia tradicional. A los seis meses el grupo tratado con inmunosupresión mostró una mejoría significativa en la fracción de eyección asociada a una disminución significativa en las dimensiones y volúmenes ventriculares izquierdos. <sup>9</sup>

## **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

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 traslúcido sin embargo también se ven áreas de esclerosis focales. Las arterias coronarias son normales. 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 .<sup>10</sup>

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD**

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, así como enfermedades respiratorias de repetición. También, pueden referir dolor abdominal y náuseas, secundario a congestión hepática. Los padres notan disminución de la diuresis.<sup>10</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

Las estrategias para el abordaje diagnósticas para el paciente con Insuficiencia Cardíaca o miocardiopatía son las siguientes:

Realizar una detallada historia clínica buscando causa de miocardiopatía, revisión de comorbilidades, medicamentos, historia social, uso de drogas u otras sustancias, exposición a cardiotoxinas o infección, historia y antecedentes del embarazo. En paciente con miocardiopatía dilatada, se debe obtener la historia familiar de tres generaciones previas con la intención de establecer el diagnóstico de MCD familiar.

El abordaje inicial debe cumplir con Biometría hemática completa incluyendo diferencial panel metabólico ( Electrolitos séricos, pruebas de función renal, Hemoglobina glucosilada, pruebas de función hepática), perfil tiroideo, radiografía de tórax, ecocardiografía, perfil de hierro, panel serológico.<sup>6</sup>

Si se presenta una descompensación requiriendo de manejo inotrópico o soporte mecánico circulatorio/ bloqueo mobitz tipo II o completo, arritmias ventriculares o fallo de respuesta al manejo de guías médicas en 1-2 semanas se deberá realizar biopsia endomiocárdica ( en búsqueda de miocarditis de células gigante o fulminante), la cual también puede ser útil en diagnósticos específicos sospechados que puedan influir en la terapia como hemocromatosis, sarcoidosis, amiloidosis, endocarditis Löffler, fibroelastosis endomiocárdica. Dependiendo de la sospecha clínica se deberán realizar además estudios genéticos (en CMD familiar o hereditaria), panel inmunológico ( sospecha de Lupus, Artritis

reumatoide, Poliartritis Nodosa), cribado toxicológico (sospecha de abuso de sustancias), Reacción en Cadena de Polimerasa , cultivos y títulos serológicos (sospecha de etiología infecciosa).<sup>8</sup> Estudios de imagen con Resonancia magnética y Tomografía Axial Computarizada (para evaluación extra cardíaca en enfermedades sistémicas).

En el electrocardiograma, los pacientes con MCD presentan frecuentemente bloqueo AV de primer grado, bloqueo completo de rama izquierda, hemibloqueo anterior o alteraciones inespecíficas de conducción intraventricular. Además, un tercio de los pacientes con MD pueden presentar fibrilación auricular. La presencia de taquicardia *persistente*, como en el caso de fibrilación auricular con rápida respuesta ventricular, puede dar lugar a cierta confusión, dado que la propia arritmia puede ser causa de MD (taquimiocardiopatía) . La ecocardiografía bidimensional y Doppler es fundamental para confirmar el diagnóstico, así como muy útil para evaluar el grado de dilatación y disfunción ventricular y para excluir una patología valvular o pericárdica asociada . El estudio Doppler permite conocer la severidad de la regurgitación mitral y tricúspide. Además, la presencia de un patrón restrictivo de llenado ventricular parece que identifica un grado más avanzado de enfermedad .

La ventriculografía isotópica de primer paso o en equilibrio permite, al igual que la ecocardiografía, estudiar los diámetros y función ventricular, sistólica y diastólica, y la presencia de alteraciones en la motilidad regional, siendo particularmente útil en casos con mala ventana ecocardiográfica y para la valoración de la función ventricular derecha, que tiene importancia pronóstica. Por el contrario, los estudios isotópicos de perfusión con talio 201 y tecnecio 99 no permiten distinguir la MD idiopática de la isquémica . De igual manera la realización de pruebas de estrés físico o farmacológico (en particular la ecocardiografía de ejercicio o tras infusión de dobutamina) es útil para valorar la posible presencia de enfermedad coronaria <sup>5</sup>.

El cateterismo puede ser útil para descartar origen anómalo de coronaria izquierda de la arteria pulmonar, hallazgo que presenta dificultad diagnóstica por ecocardiograma, ayudar a determinar el pronóstico en el caso que la biopsia muestre miocarditis u otro hallazgo no específico (enfermedades mitocondriales), descartar enfermedades lisosomales de depósito infiltrativas y sobre todo evaluar la hemodinamia para trasplante cardíaco. <sup>10</sup>

Las recomendaciones diagnósticas para la población pediátrica con nivel de evidencia alto y bajo de evidencia del Consejo de expertos sobre el estado de las pruebas genéticas para las canalopatías y las miocardiopatías se mencionaran a continuación:

En pacientes pediátricos con fenotipo de cardiomiopatía, las causas subyacentes, como arritmias primarias, cardiotoxinas, enfermedad coronaria u otros defectos estructurales, como la arteria coronaria izquierda anómala de la arteria pulmonar, deben descartarse antes de realizar el diagnóstico de DCM idiopática (Nivel de evidencia B).

Se recomienda la realización de pruebas genéticas de DCM integrales u orientadas (LMNA y SCN5A) para pacientes con DCM y enfermedad de conducción cardíaca significativa (es decir, bloqueo cardíaco de primer, segundo o tercer grado) o antecedentes familiares de muerte súbita inesperada (Nivel de Evidencia A) .

Se recomienda realizar pruebas genéticas específicas de mutación para los familiares y los familiares apropiados después de la identificación de una mutación causal de DCM en el caso índice (nivel de evidencia B) .

Las pruebas genéticas pueden ser útiles para los pacientes con DCM familiar para confirmar el diagnóstico, facilitar el cribado en cascada dentro de la familia y ayudar con la planificación familiar (Nivel de evidencia A) .

En familiares de primer grado de niños con fenotipo DCM, el ECG y el cribado ecocardiográfico para la miocardiopatía pueden ser beneficiosos (Nivel de evidencia C).<sup>11</sup>

## **CONSIDERACIONES GENÉTICAS Y FENOTIPO CLÍNICO**

Inicialmente, se creía que DCM se heredaba en un pequeño porcentaje de casos hasta que Michels et al demostraron que  $\approx 20\%$  de los pacientes tenían familiares con evidencia ecocardiográfica de DCM cuando se realizaba un cribado familiar. Más recientemente, se ha observado que la DCM familiar hereditaria ocurre en 30% a 50% de los casos, siendo la herencia autosómica dominante el patrón predominante de transmisión; Los patrones de herencia ligada a X, autosómico recesivo y mitocondrial son menos comunes pero ocurren.<sup>12</sup> Para la mayoría de cardiomiopatías la transmisión autosómica dominante es la herencia más frecuente a excepción de aquellas causadas por desórdenes metabólicos ; la cuales en su mayoría son autosómicas recesivas o ligadas a X. Debe considerarse así mismo mutaciones de novo. Según las guías Europeas se han visto generalidades clínicas y genéticas en las cardiomiopatías más frecuentes. Hablando específicamente de la MD tiene un origen mendeliano en un 20-35%, con una herencia autosómica dominante en su mayoría, con una heterogeneidad alta (>20 genes, > 40 mutaciones) con correlaciones de fenotipo/ genotipo desconocidas.

La forma más común de MCD heredado es la herencia autosómica dominante de la enfermedad. Los pacientes con esta forma se presentan como "puros" clásicos asociados con enfermedad del sistema de conducción. Los hallazgos ecocardiográficos e histológicos en ambos subgrupos son clásicos para miocardiopatía dilatada, aunque el sistema de conducción puede ser fibrótico en pacientes con enfermedad del sistema de conducción. Además, puede haber otras formas de DCM asociadas con la arritmia. Por ejemplo, las mutaciones en el gen LMNA, que codifica laminillas nucleares de tipo A, se han implicado en miocardiopatías familiares heredadas de forma autosómica dominante, caracterizadas por dilatación del VI y función sistólica reducida precedida o acompañada de una enfermedad del sistema de conducción significativa o arritmias.<sup>12</sup>

Se debe considerar al porcentaje de herencia familiar para la futura consejería genética; El riesgo para pariente de primer grado de herencia en la herencia autosómica dominante es del 50%, si la mutación es transmitida por uno de los dos padres ( sin expresión cardiaca debido a penetrancia incompleta o retardada) es riesgo es del 50% para hermanos. Si la mutación es de novo el riesgo para hermano es prácticamente de cero (tomando en cuenta la posibilidad de mosaicismo germinal).<sup>13</sup>

La penetrancia de una mutación se define como el porcentaje de portadores de mutación que expresan un fenotipo. Es importante destacar que este concepto se refiere al riesgo de por vida de desarrollar la enfermedad para una persona que porta una mutación.

El objetivo principal del cribado genético es identificar parientes que compartan la misma enfermedad que el paciente debido a la alta probabilidad de herencia en el resto de familiares de primer grado y el potencial beneficio de un diagnóstico clínico temprano; el objetivo secundario es obtener información para observar la enfermedad en sus distintas fases siendo relevante sobre todo en familiar con expresiones variables o fenotipos mixtos.

El cribado en familiares recomendado en la miocardiopatía dilatada es el siguiente: Evaluación cardíaca ( Electrocardiograma, ecocardiografía y Holter si se comprueba defectos en la conducción en el sujeto de estudio), inicio de examinación en la infancia con repetición de la misma cada 1 a 3 años antes de los diez años de edad, de 1 a 2 veces por años entre los diez y veinte años y 2 a 5 después de los veinte años.

Los genes identificados en herencia autosómica dominante hasta la fecha incluyen principalmente genes que codifican proteínas citoesqueléticas y sarcoméricas, aunque también se han identificado algunos genes de canales iónicos y otros. Estos incluyen los genes  $\delta$ -sarcoglicano del citoesqueleto y del disco Z,  $\beta$ -sarcoglicano, desmina, de la lámina A / C, metavinculina, proteína LIM muscular, titina,  $\alpha$ -actinina-2, los genes que codifican sarcómeros actina, troponina T, cadena pesada de  $\beta$ -miosina, proteína C de unión a miosina y  $\alpha$ -tropomiosina; así como genes que codifican los canales de sodio (SCN5A).<sup>14</sup>

Según Barry J. Maron y colegas los genes de interés que se han investigado en MCD ( de herencia autosómica dominante) son MYH7 (cadena pesada de la miosina beta), TNNT2 (troponina T) entre otros genes sarcoméricos. La eficacia de la detección de mutaciones en un individuo con una miocardiopatía clara puede ser alta (40-70% en MCH, 30-60% en DVA) o baja (<20% en MCD convencional). Siempre es inferior al 100% ya que los genes de la enfermedad reportados representan menos del 100% de las familias.<sup>6</sup> Se ha visto también que es causado por una serie de mutaciones en otros genes que codifican citoesqueleto / sarcolemal, envoltura nuclear, sarcómero y proteínas coactivadoras transcripcionales. El más común de estos probablemente es el gen laminar A / C, también asociado con la enfermedad del sistema de conducción, que codifica una proteína de filamento intermedio de envoltura nuclear.<sup>7</sup>

En una cohorte cuatrocientos ochenta y siete pacientes con pruebas genéticas disponibles fueron analizados y agrupados en "grupos de genes" con funciones similares. Las medidas de pronóstico primarias incluyeron todas las causas de mortalidad, el trasplante cardíaco o la implantación de un dispositivo de asistencia. También se consideraron dos criterios de valoración secundarios: muerte relacionada con insuficiencia cardíaca y muerte súbita / arritmias ventriculares mayores. Se encontraron un total de 186 variantes patógenas en 180 pacientes (37%). Los grupos genéticos identificados fueron en un 3% (16) genes desmosomales, 10% 47 (10%) genes sarcoméricos, 2%(8) genes de canales iónicos, entre otros. La tasa de supervivencia global libre de trasplante cardíaco o implante ventricular no fue significativamente diferente entre los portadores de la mutación y los no portadores ( $p = 0.17$ ). Sin embargo, la trayectoria de los eventos se caracterizó por una aparición más temprana del punto final primario en pacientes con mutación positiva con una tasa observada del 37% (IC 95% 54-72%) a la edad de 50 años frente al 21% (IC 95% 73- 84%) en mutaciones negativas. También presentaron una tasa significativamente mayor de muerte súbita y arritmias malignas ( $p = 0,005$ ). Entre los grupos de genes, las mutaciones desmosómicas, experimentaron la mayor tasa de SCD / MVA independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LV).

En la forma ligada a X fue descrito por primera vez por Berko and Swift la progresión rápida de Insuficiencia cardíaca a muerte causada por taquicardia/ fibrilación ventricular en hombre en edad adolescente y principios de los veinte, caracterizándose por valores de creatina fosfoquinasa sérica elevada. Las mujeres portadoras desarrollan una forma de miocardiopatía dilatada de leve a moderada en la quinta década, siendo lentamente

progresiva la enfermedad . Towbin y colegas fueron los primeros en identificar el gen causante de la enfermedad y caracterizar el defecto funcional. En su informe, se demostró que el gen de la distrofina era responsable de las anomalías clínicas, y el análisis de proteínas demostró una reducción o ausencia severa de la proteína distrofina en los corazones de estos pacientes. <sup>15</sup>

El gene de la distrofina es responsable de la distrofia muscular de Duchenne y Becker cuando está mutado también. Estas miopatías esqueléticas se presentan de manera temprana (la distrofia muscular de Duchenne se diagnostica antes de los 12 años, mientras que la distrofia muscular de Becker se observa en varones adolescentes > 16 años de edad ), y la gran mayoría de los pacientes desarrollan MCD antes de cumplir 20 años. En la mayoría de los pacientes, las isoformas del músculo creatinquinasa sérica están elevadas, de forma similar a lo que se observa en MDC ligada a X; Además, las portadoras que manifiestan la enfermedad la desarrollan tardíamente en la vida, similar a MCD ligada a X; se ha documentado de igual manera en el análisis inmunohistoquímico niveles reducidos o ausencia ) de distrofina. <sup>16</sup>

Se ha visto asociación entre trastornos de la conducción y mutaciones en el gen lámina A/C aproximadamente en un 30%. Así mismo se presenta una elevada incidencia de arritmias supraventriculares y ventriculares asociándose a muerte súbita, la cual puede aparecer incluso en portadores asintomáticos con dilatación ventricular y disfunción sistólica ligera. Se ha visto característicamente una disminución progresiva de voltaje en el electrocardiograma. El gen previamente mencionado se ha visto relacionado en su herencia autosómica dominante a la enfermedad de Emery- Dreiffuss (distrofia muscular progresiva con miocardiopatía dilatada y trastornos de conducción).

El gen de la desmina es causante de trastornos de conducción también presentando miopatía esquelética con depósitos intracelulares eosinofílicos.

En los últimos dos años estudios realizados mediante análisis de ligamento identificaron mutaciones en el canal de sodio cardiaco (SCN5A) como causa de MCD asociada a trastornos de la conducción con una alta incidencia de arritmias supraventriculares; se ha documentado anteriormente la relación entre mutaciones de este gen y síndrome de Brugada en un 30% así como síndrome de QT largo de tipo 3 y trastornos de la conducción.

Los principales genes que han sido implicados en la MCD asociada a miopatía esquelética son los de la distrofina y las proteínas del complejo asociado con la distrofina (sarcoglicanos), lamina A/C\_y desmina. Las enfermedades de Duchenne y Becker son secundarias a mutaciones en el gen de la distrofina ( herencia recesiva ligada a X) presentándose como parte de la expresión clínica de la enfermedad la miocardiopatía dilatada\_A pesar de formar parte de la historia natural de la enfermedad la muerte súbita se ha descrito con mayor frecuencia en mutaciones en los genes de la lámina A/C y las troponinas. <sup>17</sup>

## **MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA**

Es imperativo mencionar a la miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho debido a que se ha encontrado como etiología de ella la alteración de los desmosomas y del disco

intercalado. La mayoría de genes identificados codifican proteínas desmosomales o proteínas que interactúan con el desmosoma; las cuales incluyen genes desmosomales que codifican desmoplaquina(DSP), placoglobina juntural (JUP), placofilina-2 (PKP2), placofilina-4 ( PKP4), desmocolina-2 (DSC2) y desmogleína-2 (DSG2) y los genes que interactúan con el desmosoma : desmina, titina,  $\alpha$ T-catenina (CTNNA3), lámina A / C, factor de crecimiento transformante- $\beta$ 3 (TGF  $\beta$ 3) y la proteína transmembrana 43 (TMTM43).

Ésta condición nombrada anteriormente como displasia arritmogénica de ventrículo derecho se caracteriza por la sustitución fibrovascular del miocardio, más típicamente en la pared libre del VD, pero también afecta al VI. Además, las características patológicas suelen incluir infiltrado inflamatorio; la fibrosis se observa esencialmente, pero el infiltrado graso es variable y en muchos casos no se observa en absoluto. Se produce un espectro de afectación del VD o VI, desde la ausencia de deterioro funcional en algunos pacientes hasta la alteración grave en otros.<sup>15</sup> Clásicamente, los pacientes con ésta patología presentan síncope o palpitaciones secundarias a taquicardia ventricular de morfología del bloqueo de rama izquierda, que se originan en las áreas de reemplazo fibrovascular, aunque puede ocurrir de igual manera Insuficiencia Cardíaca. Aquellos con afectación única del VI se presentan con arritmias e Insuficiencia cardíaca. Utilizando una población de derivación definida, Peters et al. estimaron que la prevalencia de miocardiopatía arritmogénica es de 1 por 1000 habitantes; otras estimaciones varían de 1 por 1667 a 1 por 5000 habitantes.

La forma familiar ahora es ampliamente reconocida, predominando la herencia autosómica dominante. También se presentan formas autosómicas recesivas, generalmente en forma de un trastorno cardiocutáneo: La enfermedad de Naxos, un trastorno autosómico recesivo, se caracteriza por miocardiopatía arritmogénica asociado con queratodermia palmoplantar y pelo lanoso.<sup>16</sup>

En ésta patología la afectación del ventrículo izquierdo también es frecuente ( al igual que en la MCD primaria el ventrículo derecho desarrolla alteraciones de manera paralela) por lo que se cree que existe un fenotipo intermedio entre ambas patologías, sustentándose en la descripción de ambos fenotipos en la misma familia.<sup>17</sup>

## TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con MD tiene por objeto controlar los síntomas de insuficiencia cardíaca, evitar la progresión de la disfunción ventricular, evitar o retrasar la aparición de insuficiencia cardíaca clínica en pacientes con MD asintomática y aumentar la supervivencia.

Los diuréticos de asa deben ser utilizados en todos los pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca y evidencia de retención hídrica o predisposición a ella (recomendación clase I), ya que son el arma más eficaz para conseguir este objetivo.

Los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) han sido ensayados en más de 30 estudios controlados, que incluyeron más de 7.000 pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica de diversas etiologías y grados de severidad . El análisis de esta amplia experiencia indica que los IECA pueden aliviar los síntomas y mejorar el estado clínico de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica . Asimismo, estos

fármacos pueden disminuir el riesgo de muerte, así como el riesgo combinado de muerte u hospitalización.<sup>1</sup>

Los betabloqueantes (en particular bisoprolol, metoprolol y carvedilol) han sido hasta la fecha ensayados en alrededor de 10.000 pacientes con insuficiencia cardíaca en más de 20 ensayos clínicos controlados; todos estos estudios incluyeron pacientes con disfunción sistólica que ya tomaban diuréticos y un IECA, con o sin digital observándose los mismo beneficios que aquellos tratados con IECAS.<sup>5</sup>

Los resultados de diferentes estudios controlados con placebo en pacientes con miocardiopatía isquémica y no isquémica, de los que sólo uno incluye seguimiento a largo plazo (DIG, Digitalis Investigation Group), indican que el principal beneficio de la digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca es el alivio de los síntomas y la mejoría clínica del paciente, con disminución del riesgo de hospitalización ;sin embargo, la digoxina no parece tener un efecto significativo sobre la supervivencia de estos pacientes .<sup>1</sup>

Hasta la fecha, no existe evidencia clara de que los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) sean superiores o equivalentes a los IECA en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca por miocardiopatía dilatada. De igual manera la eficacia y seguridad de los antagonistas de la aldosterona en pacientes con IC leve o moderada siguen siendo desconocidas.

Por otra parte La administración oral de diversos agentes inotrópicos positivos, entre los que se incluyen los inhibidores de la fosfodiesterasa (milrinona), agonistas betaadrenérgicos (xamoterol), vesnarinona y agentes dopaminérgicos (como la ibopamina) se ha asociado con una mayor mortalidad, por lo que se desaconseja su uso en pacientes con MD e insuficiencia cardíaca.<sup>5</sup>

Las recomendaciones terapéuticas para la población pediátrica con nivel de evidencia alto y bajo de evidencia del Consejo de expertos sobre el estado de las pruebas genéticas para las canalopatías y las miocardiopatías son:

En niños con MCD se debe seguir el tratamiento médico dirigido a guías para pacientes adultos con insuficiencia cardíaca, usando agentes diuréticos, bloqueadores beta, inhibidores de la ECA y otros medicamentos según corresponda, porque la evidencia en la población pediátrica es limitada (Nivel de evidencia C) .

Se recomienda el trasplante de corazón para niños con insuficiencia cardíaca severa en etapa final de DCM refractaria al tratamiento (Nivel de evidencia B).

En la IC aguda grave de DCM, los dispositivos de asistencia mecánica y la oxigenación con membrana extracorpórea son beneficiosos como un puente para el trasplante cardíaco (Nivel de evidencia B) .

Los dispositivos implantables cardioverter-desfibrilador pueden ser útiles en pacientes de alto riesgo con MCD para prevenir la muerte súbita (Nivel de evidencia C).<sup>18</sup>

El trasplante cardíaco ha mejorado la supervivencia 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 se hayan sobrevivido por un mes. Esta afirmación esta basada en la observación de la alta mortalidad en este grupo de pacientes. Sin embargo no ha sido uniformemente aceptado. Lewis y Chabot en la revisión de un gran número de pacientes con MD, sugirieron que la presión de fin de diástole mayor de 25 torr es un predictor de mal pronóstico, y que deberían ser considerados estos pacientes de riesgo como candidatos para trasplante temprano.<sup>10</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La asociación familiar de la miocardiopatía primaria ha sido demostrada en múltiples estudios, y aunque en teoría podría deberse tanto a la presencia de factores genéticos como ambientales comunes a una misma familia, todos los indicios indican que la MCD familiar implica casi siempre la presencia de una causa genética. Existen pocas descripciones de los fenotipos clínicos de ésta patología debido a la heterogeneidad de la misma ; de igual manera no se conocen con exactitud la prevalencia, incidencia y características de la enfermedad en la población pediátrica mexicana por lo que representa un desafío en el diagnóstico y tratamiento precoz.

Actualmente se cuentan con herramientas diagnóstico como cribado genético que permiten conocer la etiología de lo que anteriormente de clasificada como “idiopático”. Al establecer pautas y comportamiento de la miocardiopatía dilata en nuestra población se daría pauta a futuras investigaciones sobre el tema y posible estandarización para cribado, diagnóstico y tratamiento oportuno.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

*¿Cuáles son las características clínicas en niños mexicanos con miocardiopatía dilatada que se asocian a mutaciones en genes desmosomales y del canal de sodio?*

## **JUSTIFICACIÓN**

Estudios actuales sobre la relación entre alteraciones en el desmosoma y las miocardiopatías están limitados principalmente a la población euro-caucásica, por lo que la relación entre mutaciones del desmosoma y el fenotipo clínico en la población mexicana se desconoce. El interés genético estriba en su posible utilidad en el diagnóstico, valoración pronóstica y elección del tratamiento.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Identificar características clínicas asociados a mutaciones en genes desmosomales y del canal de sodio en niños mexicanos con MCD.

### **Objetivos específicos**

- Crear la base genética de casos pediátricos con MCD.

- Proporcionar la primera descripción clínica- genética en la población mexicana.
- Describir frecuencia de mutaciones genéticas en población mexicana.
- Determinar características clínicas de la miocardiopatía dilatada en la población estudiada.
- Establecer frecuencia relativa y absoluta que presentan cada una de mis variables.

## **HIPÓTESIS**

La miocardiopatía dilatada causada por mutaciones en genes desmosomales y del canal de sodio presenta un fenotipo clínico característico

## **MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Se trata de un estudio descriptivo, ambilectivo.

### **Criterios de Inclusión**

1. Niños con MCD con mutaciones en genes desmosomales y/o en SCN5A. En edad de 0-18 años, del periodo de 2014 a 2018.

### **Criterios de Exclusión**

1. Niños con MCD que no completaron abordaje clínico o genético
2. Niños con MCD que no están en seguimiento o se haya perdido registro.
3. Niños que no cuente con firma de cartas de consentimiento informado.

### **Población en Estudio**

Pacientes pediátricos de 1 a 18 años de edad. Los casos provendrán del Laboratorio de Investigación en Cardiopatías y Arritmias del Hospital Infantil de México Federico Gómez HIMFG. Previa firma de cartas de consentimiento informado. Las mutaciones serán corroboradas y se buscarán intencionadamente en familiares por secuenciación Sanger.

### **Tamaño de la Muestra**

El tamaño de la muestra tomada corresponde 45 niños hasta el momento del Laboratorio de Investigación en Cardiopatías y Arritmias del Hospital Infantil de México Federico Gómez HIMFG.

## Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicador	Tipo de Variable
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta fecha de inicio de seguimiento referida por el tutor	Se obtendrá mediante los datos del expediente clínico.	Años Meses	Cuantitativa continua
Sexo	Conjunto de características biológicas que definen al espectro de humanos como hembra y macho	Se obtendrá mediante los datos del expediente clínico.	Masculino / Femenino	Cualitativa Nominal
Antecedente familiar de muerte súbita	muerte natural debida a causas cardíacas, que viene precedida por la pérdida brusca de conciencia dentro de, la hora que sigue al inicio de los síntomas, en un individuo con una cardiopatía de base conocida o desconocida	Se obtendrá mediante la historia clínica del paciente	SÍ/ NO	Cualitativa dictómica Nominal
Arritmias cardíacas	Trastorno del ritmo cardíaco	Se obtendrá mediante el electrocardiogram a del paciente	Si/ no	Cualitativa Dicotómica nominal

Taquicardia ventricular	Arritmia ventricular caracterizada por frecuencia mayor a 100 de complejos anchos organizado	Se obtendrá mediante el análisis del electrocardiograma del paciente	SI/ NO	Cualitativa Dicotómica nominal
Fibrilación ventricular	Arritmia ventricular con frecuencia cardiaca mayor a 200 desorganizado	Se obtendrá mediante el análisis del electrocardiograma del paciente	SI/ NO	Cualitativa Dicotómica nominal
Muerte	Pérdida irreversible de todas las funciones cerebrales y del resto de órganos	Se obtendrá mediante el registro del expediente clínico, se basa en la deficiencia biológica y legal	SI/NO	Cualitativa Dicotómica nominal
Causa de muerte	Etiología de la misma	Se obtendrá mediante la revisión de la nota de defunción en el expediente	Insuficiencia cardiaca/ Edema agudo pulmonar/ Muerte súbita	Cualitativa Dependiente politómica
Trasplante cardiaco	Evento quirúrgico de reemplazo de órgano por un órgano de donador	Se obtendrá mediante el registro del expediente clínico	SI/NO	Cualitativa Dicotómica nominal

Presencia de QT alargado	Definido según la fórmula de Bazett Donde <b>QTc</b> es el intervalo QT corregido para la frecuencia, RR es el intervalo desde el comienzo de un complejo QRS hasta el comienzo del siguiente complejo QRS, medido en segundos.	Se obtendrá analizando el electrocardiograma de cada paciente previamente tomado	SI/ NO	Cualitativa Dicotómica nominal
--------------------------	---	--	--------	--------------------------------

## PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de variables se utilizarán porcentajes, medias, medianas y tasas. Los datos cualitativos se expresarán como frecuencias y porcentajes, los datos cuantitativos como media y desviación estándar de acuerdo a la distribución de datos. Los datos continuos se presentarán como media  $\pm$  desviación estándar o mediana (intervalo intercuartílico [IQR]).

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio forma parte del protocolo "Prevalencia y propiedades biofísicas de mutaciones en genes desmosomales y del canal de sodio para la evaluación personalizada de riesgo en niños con miocardiopatía dilatada" realizado en el Laboratorio de Cardiopatías Congénitas de Hospital Infantil de México Federico Gómez el cual se sometió a comité de ético y dentro del cual se firmaron consentimientos informados para la realización de todas las pruebas genéticas, estudios diagnósticos e intervenciones terapéuticas.

## LIMITACIONES DE ESTUDIO

Como previamente se describió existe una gran heterogeneidad en las mutaciones genéticas y sus expresiones clínicas, siendo difícil la estandarización. Las mutaciones

generalmente se localizan a lo largo de la longitud total de un gen sin ubicación predominante y son a menudo son "privadas" (es decir, son específicas de la familia, con una tasa de recurrencia muy baja de la misma mutación en otras familias). La distribución y frecuencia de las mismas en una población general puede variar según el área geográfica. Sin embargo, cuando se considera el análisis genético molecular en cohortes de pacientes con miocardiopatías, la prevalencia de mutaciones detectables es suficientemente alta y consistente para justificar el cribado genético dirigido de rutina para algunos subtipos de miocardiopatía. Cuando la evaluación clínica y familiar detallada identifica características fenotípicas sugestivas de una etiología subyacente específica, la estrategia genética molecular inicial puede ser más focalizada. Otra limitación es el número de muestra; a pesar de ser un centro de referencia se estima una población de 50 pacientes pediátricos.

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

<b>Revisión de expedientes</b>	Septiembre 17- Febrero 18
<b>Creación de base de datos</b>	Marzo 18- Mayo 18
<b>Análisis de Estudios</b>	Mayo 18- Julio 18
<b>Correlación Clínica</b>	Agosto 18- Septiembre 18
<b>Análisis y Resultados</b>	Octubre-Noviembre 18

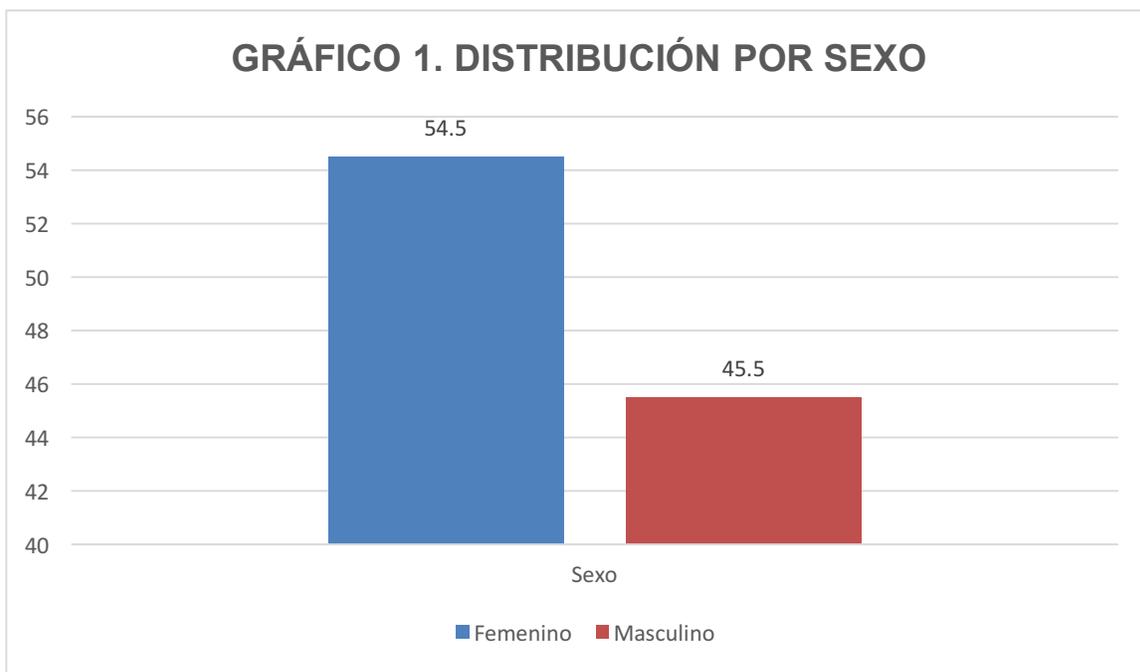
## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

**TABLA 1. DISTRIBUCIÓN POR SEXO.**

	Sexo	
	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	24	54.5
Masculino	20	45.5

En la tabla 1, se muestra un predominio del género femenino, con un 54.5% (n=24) y en segundo término el género masculino con 45.5% (n=20).

### GRÁFICO 1. DISTRIBUCIÓN POR SEXO

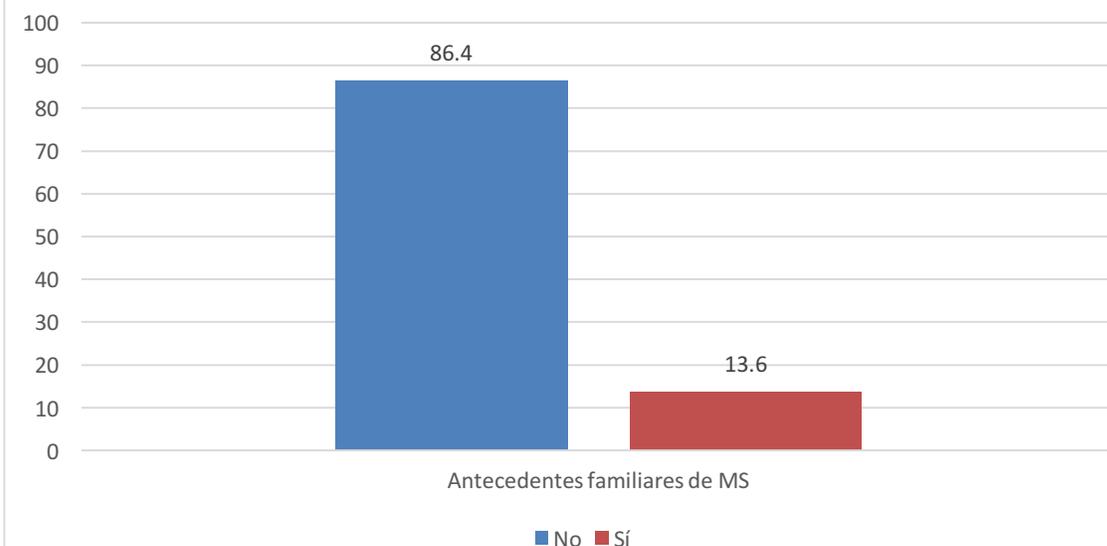


### TABLA 2. ANTECEDENTES FAMILIARES MS

Antecedentes familiares de MS		
	Frecuencia	Porcentaje
No	38	86.4
Sí	6	13.6

La tabla 2 muestra un 86.4% (n=38) de pacientes que niegan antecedentes familiares de MS, por otro lado, solamente el 13.6% (n=6) afirmó tenerlos.

### GRÁFICA 2. ANTECEDENTES FAMILIARES MS

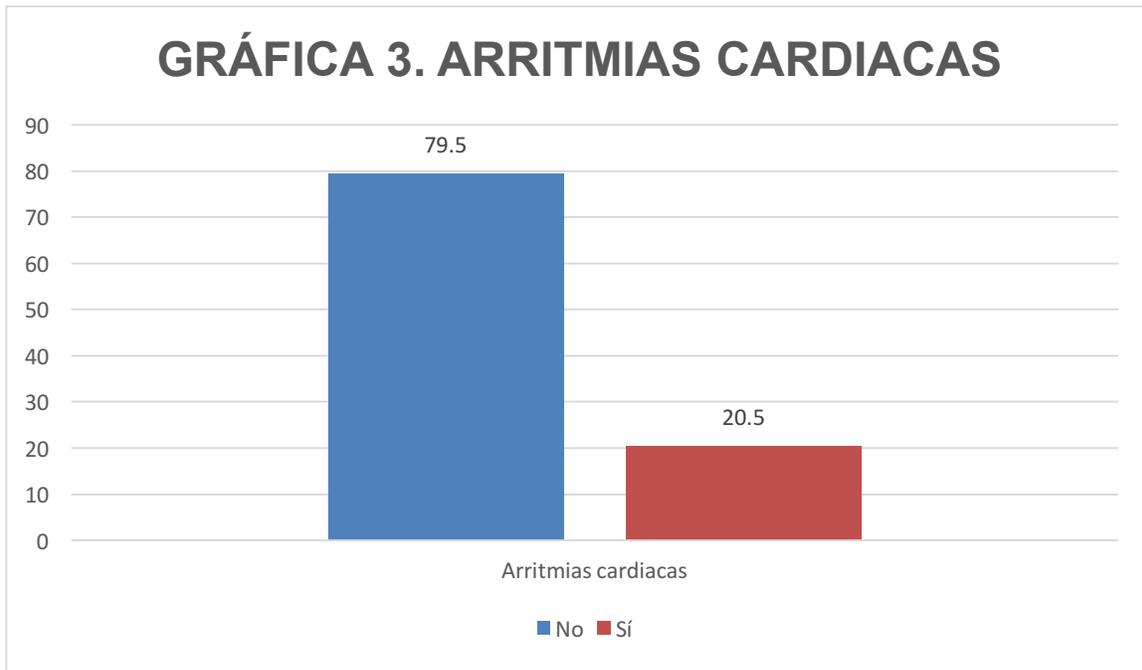


### TABLA 3. ARRITMIAS CARDIACAS

Arritmias cardiacas		
	Frecuencia	Porcentaje
No	35	79.5
Sí	9	20.5

El 79.5% (n=35) no presentó arritmias cardiacas mientras que el 20.5% (n=9) sí las tuvo presente.

### GRÁFICA 3. ARRITMIAS CARDIACAS

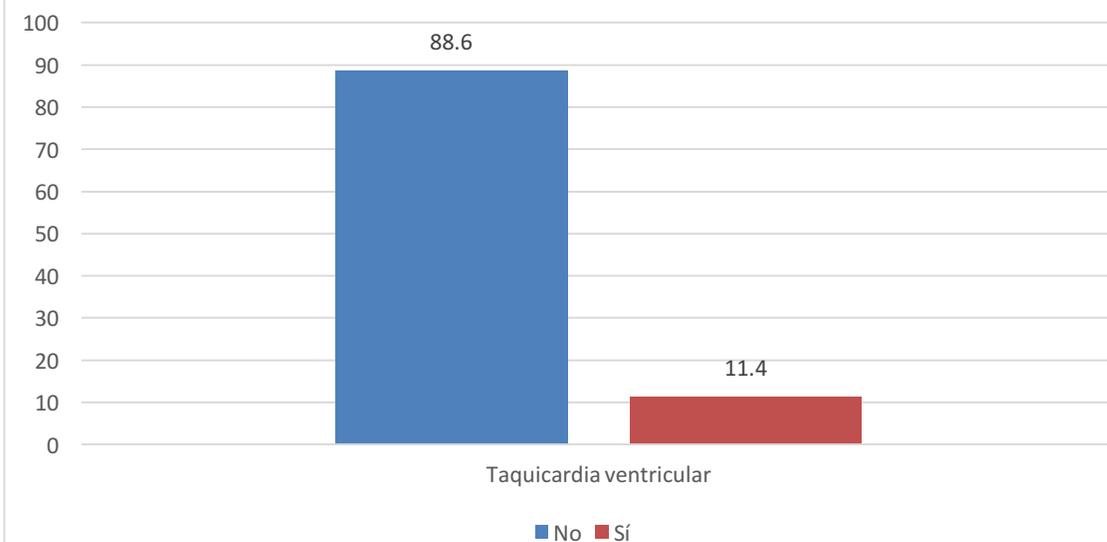


**TABLA 4. TAQUICARDIA VENTRICULAR**

Taquicardia ventricular		
	Frecuencia	Porcentaje
No	39	88.6
Sí	5	11.4

Únicamente el 11.4% (n=5) presentó taquicardia ventricular, con relación al 88.6% (n=39) de los pacientes que no la presentaron.

## GRÁFICA 4. TAQUICARDIA VENTRICULAR



**TABLA 5. FIBRILACIÓN VENTRICULAR.**

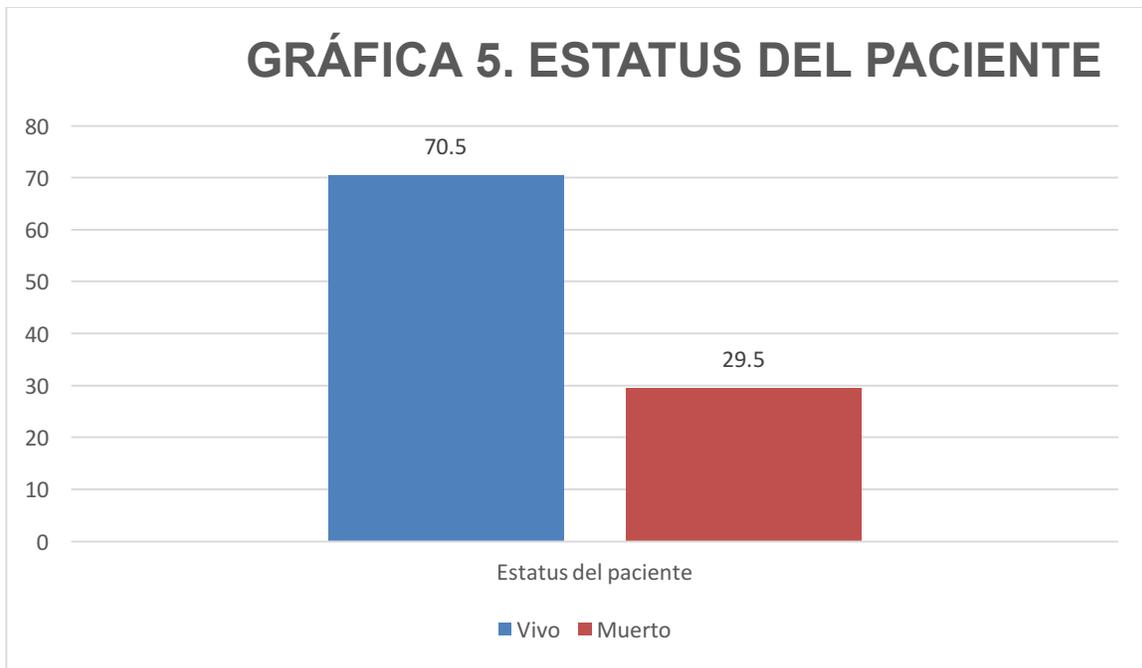
Fibrilación ventricular		
	Frecuencia	Porcentaje
No	44	100.0
Sí	0	0.0

El 100.0% (n=44) no presentaron fibrilación ventricular.

**TABLA 6. DISTRIBUCIÓN DE MORTALIDAD.**

	Muerte	
	Frecuencia	Porcentaje
Vivo	31	70.5
Muerto	13	29.5

En la tabla 6 se muestra un 29.5% (n=13) de defunciones en contraste con un 70.5% (n=31) de supervivencia.

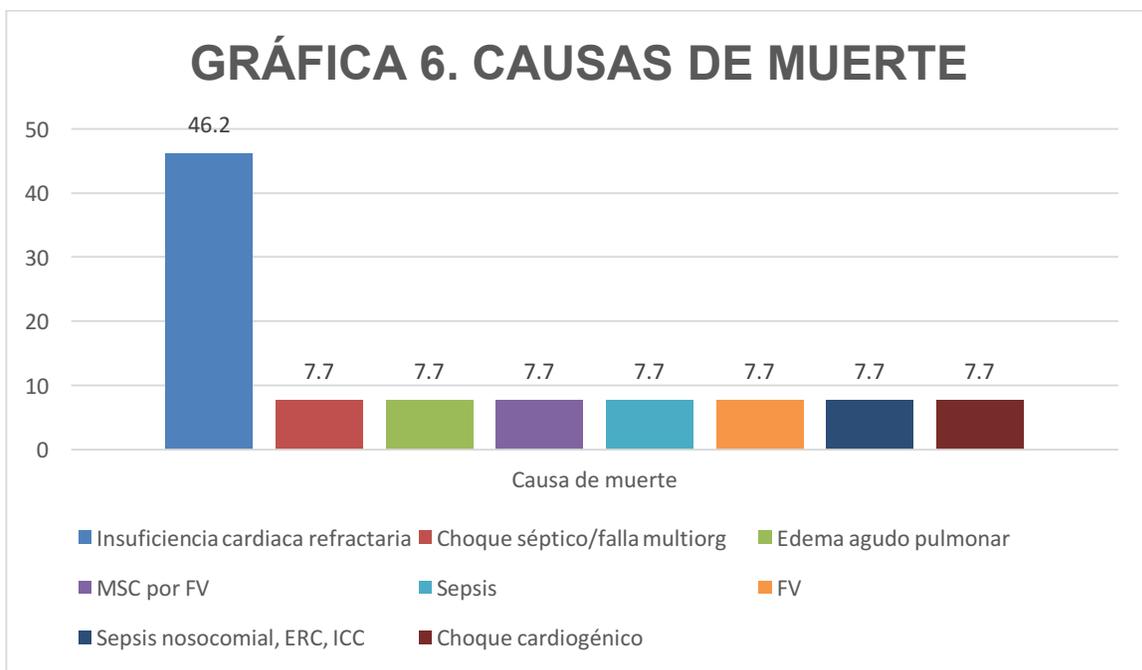


**TABLA 7. CAUSAS DE MUERTE**

	Causa de muerte	
	Frecuencia	Porcentaje
Insuficiencia cardiaca refractaria	6	46.2
Choque séptico/falla multiorg	1	7.7

Edema agudo pulmonar	1	7.7
MSC por FV	1	7.7
Sepsis	1	7.7
FV	1	7.7
Sepsis nosocomial, ERC, ICC	1	7.7
Choque cardiogénico	1	7.7

El 46.2% (n=6) de las defunciones fueron a causa de una insuficiencia cardiaca refractaria, mientras que un 7.7% (n=1) fue de choque séptico/falla multiorgánica, edema agudo pulmonar, MSC por FV, sepsis, FV, sepsis nosocomial, ERC, ICC y choque cardiogénico.



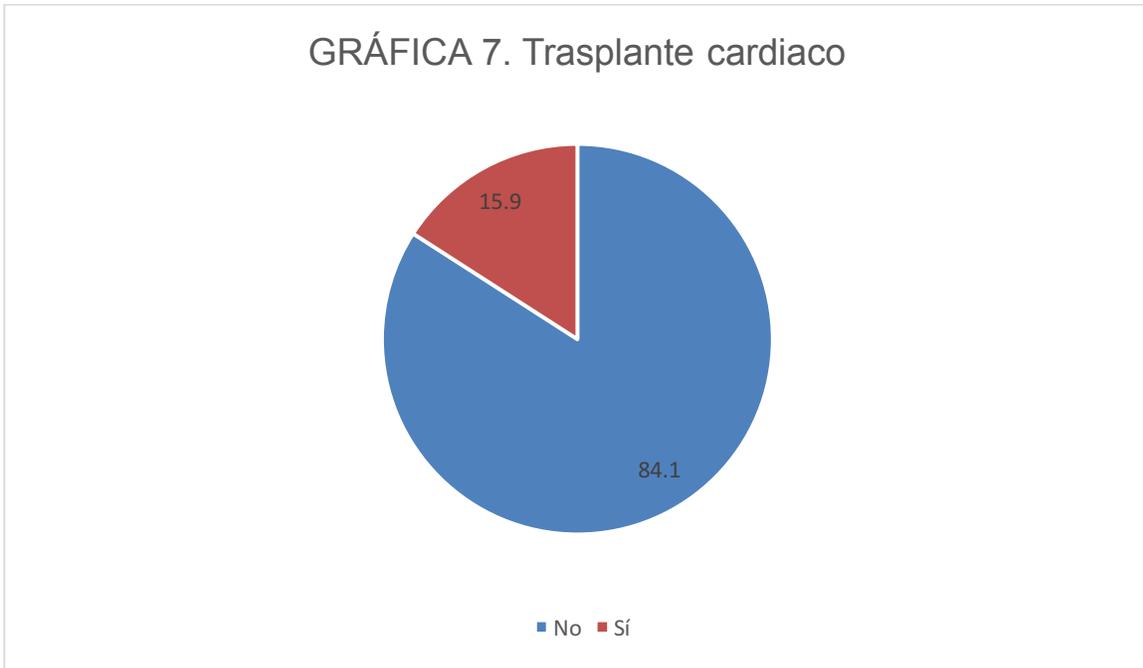
**TABLA 8. TRASPLANTE CARDIACO.**

Trasplante cardiaco		
	Frecuencia	Porcentaje
No	37	84.1

Sí	7	15.9
----	---	------

Un 15.9% (n=7) de los pacientes, fueron sometidos a trasplante cardiaco, mientras que en un 84.1% (n=37), no fue requerido.

GRÁFICA 7. Trasplante cardiaco



**TABLA 9. PRESENCIA DE QT ALARGADO**

Presencia de QT alargado		
	Frecuencia	Porcentaje
No	12	27.3
Sí	32	72.7

El 72.7% (n=32) de los pacientes presentaron ondas QT alargadas, en relación al 27.3% (n=12), en los cuales no fue identificado.

GRÁFICA 8. PRESENCIA DE QT ALARGADO

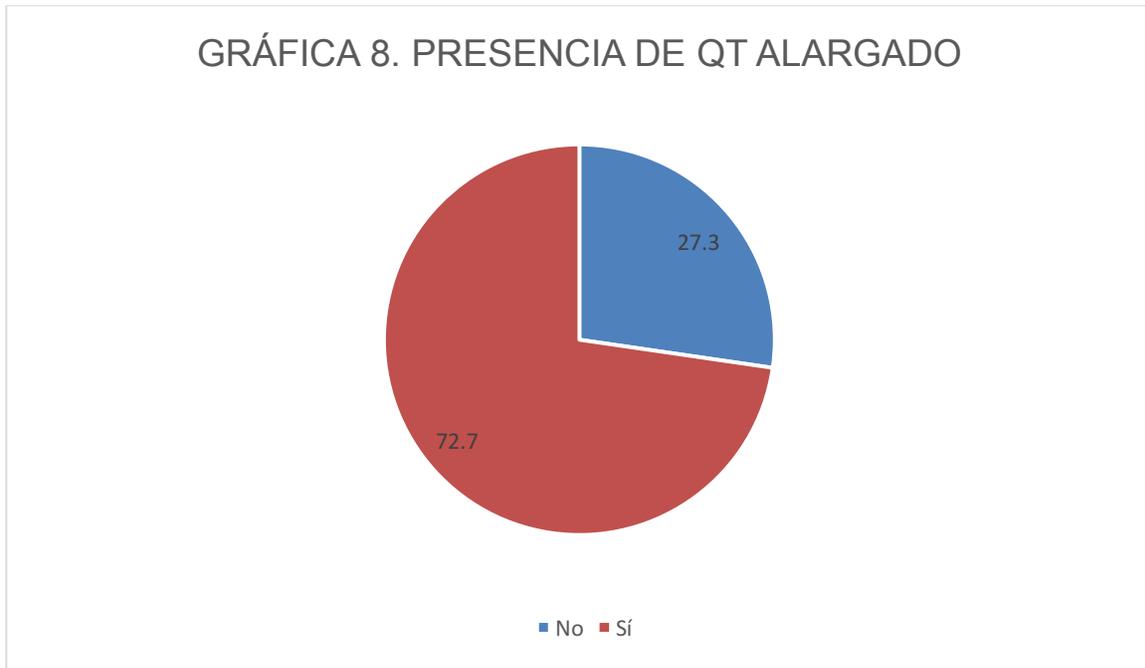
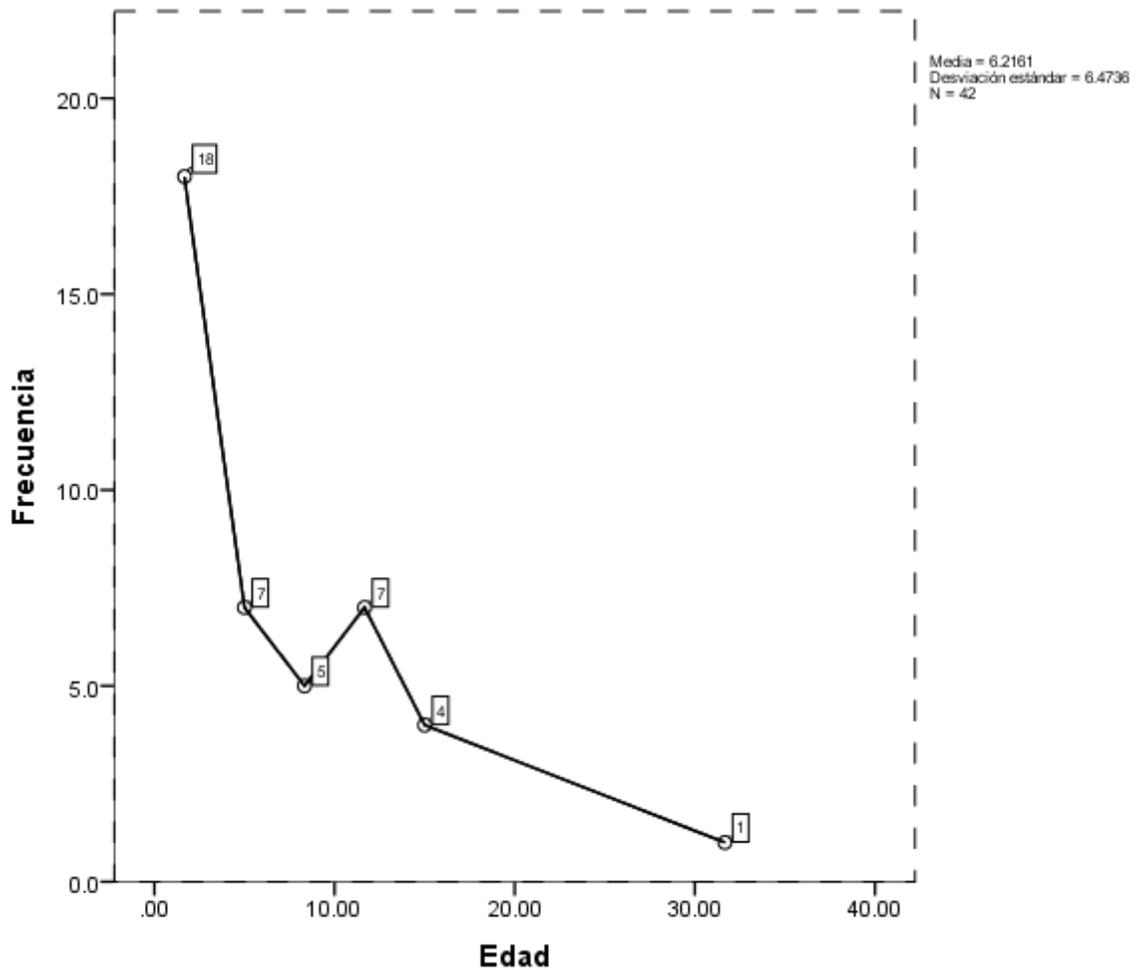


TABLA 10. DISTRIBUCIÓN DE EDAD

Distribución de edad				
	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad	0.01	33.00	6.21	6.47

En la tabla 10 se observa que la edad mínima de los pacientes atendidos fue de 0.01, con una máxima de 33 años, con una media de 6.21 ( $\pm 6.47$ ).

GRÁFICA 9. DISTRIBUCIÓN DE EDAD



## DISCUSIÓN

Los desmosomas son un complejo molecular de proteínas de adhesión celular y son importantes para mantener la rigidez y la fuerza celular. Norgett et al. informaron la primera mutación recesiva en el gen DSP con fenotipo clínica cracterístico que causa una queratodermia estriada generalizada, cabello lanudo y cardiomiopatía dilatada del ventrículo izquierdo. <sup>19</sup>

De igual manera Las mutaciones en la subunidad  $\alpha$  de la proteína del canal de sodio tipo 5 (SCN5A) se han implicado en los síndromes de arritmia hereditarios, como el síndrome de QT largo, el síndrome de Brugada y la taquicardia ventricular.<sup>21</sup> Se detectaron mutaciones en el SCN5A en el 1.7% de los pacientes en familias de cohorte DCM y la mayoría de los portadores manifestaron arritmia variable, arritmia supraventricular, taquicardia ventricular y enfermedad de conducción. Por lo tanto, en base a esta información, un paciente con DCM con una mutación de SCN5A debe ser evaluado por arritmia.<sup>19</sup>

Muchos genes no se describieron anteriormente debido a la frecuencia relativamente baja en pacientes con MCD idiopática. <sup>20</sup>

La prevalencia encontrada por distribución de sexo de éste estudio fue 54.5% de género femenino con respecto a un 45.5% de población masculina, con una edad media de 6.21 al diagnóstico, R. Khan, E. Pahl et. Al. Reportaron en su estudio sobre miocardiopatía dilatada secundaria a alteración genética una incidencia de 111 niños, de los cuales 55 % pertenecían al género masculino con una edad media al momento del diagnóstico de 4.4 años. <sup>21</sup>

En cuanto a antecedentes de muerte súbita en la familiar en un 13.6% se documentó en éste estudio; Según la Asociación Europea de Ritmo Cardíaco y el Consejo de Expertos en Evaluación Genética para las canalopatías y cardiomiopatías , para las pruebas genéticas para DCM indicó que: se recomienda la prueba genética DCM completa o dirigida (LMNA y SCN5A) para pacientes con DCM y enfermedad de la conducción cardíaca significativa (es decir, bloqueo cardíaco de primer, segundo o tercer grado) y / o un historial familiar de muerte súbita, se recomiendan pruebas genéticas específicas de mutación para los miembros de la familia y los familiares apropiados luego de la identificación de una mutación causante de DCM. Una recomendación de clase IIa incluyó pruebas genéticas para pacientes con DCM familiar para confirmar el diagnóstico, para reconocer a aquellos con mayor riesgo de arritmia y características sindrómicas, para facilitar el cribado en cascada dentro de la familia y para ayudar con planificación familiar. <sup>20</sup>

Asimismo se documentó en un 20.5% de los pacientes prevalencia de arritmias cardíacas, siendo la taquicardia ventricular la única registrada en estudio Holter de 24 horas ; lo anterior es compatible con literatura en países latinoamericanos , según Acquatella el 90% los pacientes en un estudio realizado en Venezuela presentan arritmias ventriculares demostrables por Holter de 24 h, y su severidad guarda relación con la depresión de la función sistólica, de éstas la taquicardia ventricular no sostenida asintomática se presentó en la mitad de los pacientes.

De los 50 pacientes integrados en éste estudio 29.5% fallecieron ( 13) siendo la causa más común insuficiencia cardíaca refractaria. Varias series prospectivas han analizado factores pronósticos de supervivencia en la MD. En el estudio poblacional de

Framingham y en otros se encontró una relación altamente significativa entre el grado de dilatación cardíaca, el grado de severidad de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y el desarrollo futuro de insuficiencia cardíaca. Elementos clínicos de pronóstico favorable incluyen grado funcional de la New York Heart Association (NYHA) menor de IV, sexo femenino y la menor edad.<sup>22</sup>

Otro aspecto importante de mencionar es la presencia de QT alargado en el electrocardiograma en un 72.7% de los pacientes; como ya ha sido descrito anteriormente las enfermedades asociadas con mutaciones en SCN5A incluyen el síndrome de QT largo, el síndrome de Brugada (BrS), un defecto de conducción aislado), fibrilación auricular, síndrome del seno enfermo, complejos ectópicos multifocales prematuros relacionados con Purkinje ectópico multifocal, y cardiomiopatía dilatada (DCM); de igual manera pueden conducir a fenotipos superpuestos (síndromes de solapamiento de SCN5) en los que coexisten características clínicas de más de una de las enfermedades mencionadas en 1 paciente.<sup>23</sup>

## **CONCLUSIÓN**

Con la aparición de estudios genéticos en las última décadas se ha podido distinguir e identificar mutaciones genéticas específicas causantes de miocardiopatía dilatada y, con ello, diagnósticos tempranos con posibilidad de tratamiento oportuno. Se han descrito en literatura internacional asociaciones entre el espectro clínico de la miocardiopatía dilatada en edad pediátrica, sin embargo hasta el momento no existen estudios en población mexicana. Se obtuvo en éste estudio descriptivo un registro de la presencia de antecedente familiar de muerte súbita en un 13.6%, distribución de mortalidad en un 29.5% siendo la insuficiencia cardíaca la principal causa de muerte. De igual manera es importante mencionar la presencia de arritmias cardíacas en un 20.5% con identificación de taquicardia ventricular en mayor frecuencia, así como presencia de QT alargado en un 72.7%.

Es necesario la realización de mayor número de estudios para validar la significancia estadística de los hallazgos encontrados, sin embargo, considero notable el registro de la relación entre trastornos del ritmo y miocardiopatía dilatada secundaria a alteraciones desmosomales y del canal de sodio ya que estudios internacionales lo han documentado con anterioridad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dr. José Luis Vukasovic. Miocardiopatía dilatada: aspectos genéticos, infecciosos, inflamatorios y del sistema inmune. [rev. med. clin. condes - 2015; 26(2) 210-216
2. James D. Wilkinson, MD, MPH<sup>1</sup>, David C. Landy, MPH et al. The Pediatric Cardiomyopathy Registry and Heart Failure: Key Results from the First 15 Years. *Heart Fail Clin.* 2010 October ; 6(4): 401–413.
3. James D. Wilkinson, MD, MPH<sup>1</sup>, David C. Landy, MPH et al. The Pediatric Cardiomyopathy Registry and Heart Failure: Key Results from the First 15 Years. *Heart Fail Clin.* 2010 October ; 6(4): 401–413.
4. Piran S, Liu P, Morales A, Hershberger R. Where genome meets phenome: rationale for integrating genetic and protein biomarkers in the diagnosis and management of dilated cardiomyopathy and heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;**60**:283–289.
5. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en miocardiopatías y miocarditis. Enrique Glve Basilio, Fernando Alfonso Manterola et al. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:360-93 - Vol. 53 Núm.3
6. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016 Dec 6;134(23):e579-e646
7. Barry J. Maron, MD, Chair; Jeffrey A. Towbin et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *CIRCULATIONAHA.106.174287*
8. Park's Pediatric cardiology for practitioners. Sixth edition. MYUNG K. PARK, MD, FAAP, FACC 332-338
9. A. Frustaci, M.A. Russo, C. Chimenti. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J*, 30 (2009), pp. 1995-2002
10. Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy analysis of 152 necropsy patients *Am J Cardiol* 1987;**60**:1340
11. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Heart Rhythm.* 2011;**8**:1308–1339.
12. Michels VV, Moll PP, Miller FA, Tajik AJ, Chu JS, Driscoll DJ, Burnett JC, Rodeheffer RJ, Chesebro JH, Tazelaar HD. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;**326**:77–82
13. Philippe Charron Michael Arad et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases, *European Heart Journal*, Volume 31, Issue 22, 1 November 2010, Pages 2715–2726
14. Piran S, Liu P, Morales A, Hershberger R. Where genome meets phenome: rationale for integrating genetic and protein biomarkers in the diagnosis and management of dilated cardiomyopathy and heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;**60**:283–289.
15. Owbin JA, Hejtmancik JF, Brink P, Gelb B, Zhu XM, Chamberlain JS, McCabe ER, Swift .. X-linked dilated cardiomyopathy: molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus. *Circulation.* 1993;**87**:1854–1865
16. Crowley WF Jr., Ridgway EC, Bough EW, Francis GS, Daniels GH, Kourides IA, Myers GS, Maloof. Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism: response to gradual thyroxine replacement. *N Engl J Med.* 1977;**296**:1–6.
17. Lorenza Monserrat, Manuel Hermida-Prieto y Alfonso Castro-Beiras. *Rev Esp Cardiol Supl* 2007; 7:2F-13F. Avances en la miocardiopatía dilatada idiopática: del genotipo al fenotipo clínico, Lorenza Monserrat et al. *Rev Esp Cardiol Supl* 2007; 7:2F-13F
18. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Heart Rhythm.* 2011;**8**:1308–1339.
19. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta et al. Recessive mutation in desmoplakin- intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma *Hum Mol Genet.* 2000 Nov 1; 9 (18): 276 1-6.

20. Hyun-Young Park. Hereditary Dilated Cardiomyopathy: Recent Advances in Genetic Diagnostics. Korean Circ j. 2017,May; 47(3):291-298.
21. R. Khan, E. Pahl et. Al .Genetic Testing Outcomes IN pediatric Dilated cardiomyopathy. The Journal of Heart and Lung Transplantation. Vol 38, Issue 4, april 2019.
22. Miocardiopatía dilatada: avances recientes y tratamiento actual, vol 53, abril 2000. Rev Esp Cardiol. 2000;53(Supl. 1):19-27 - Vol. 53 Núm.Supl. 1
23. Arthur A.M. Wilde, Ahmad S. Amin. Clinical Spectrum of SCN5A Mutation: Long QT Syndrome, Brugada Syndrome and Cardyopathy. JACC: Clinical Electrophysiology. Vol 4, Issue 5, May 2018.Pages 569-579.