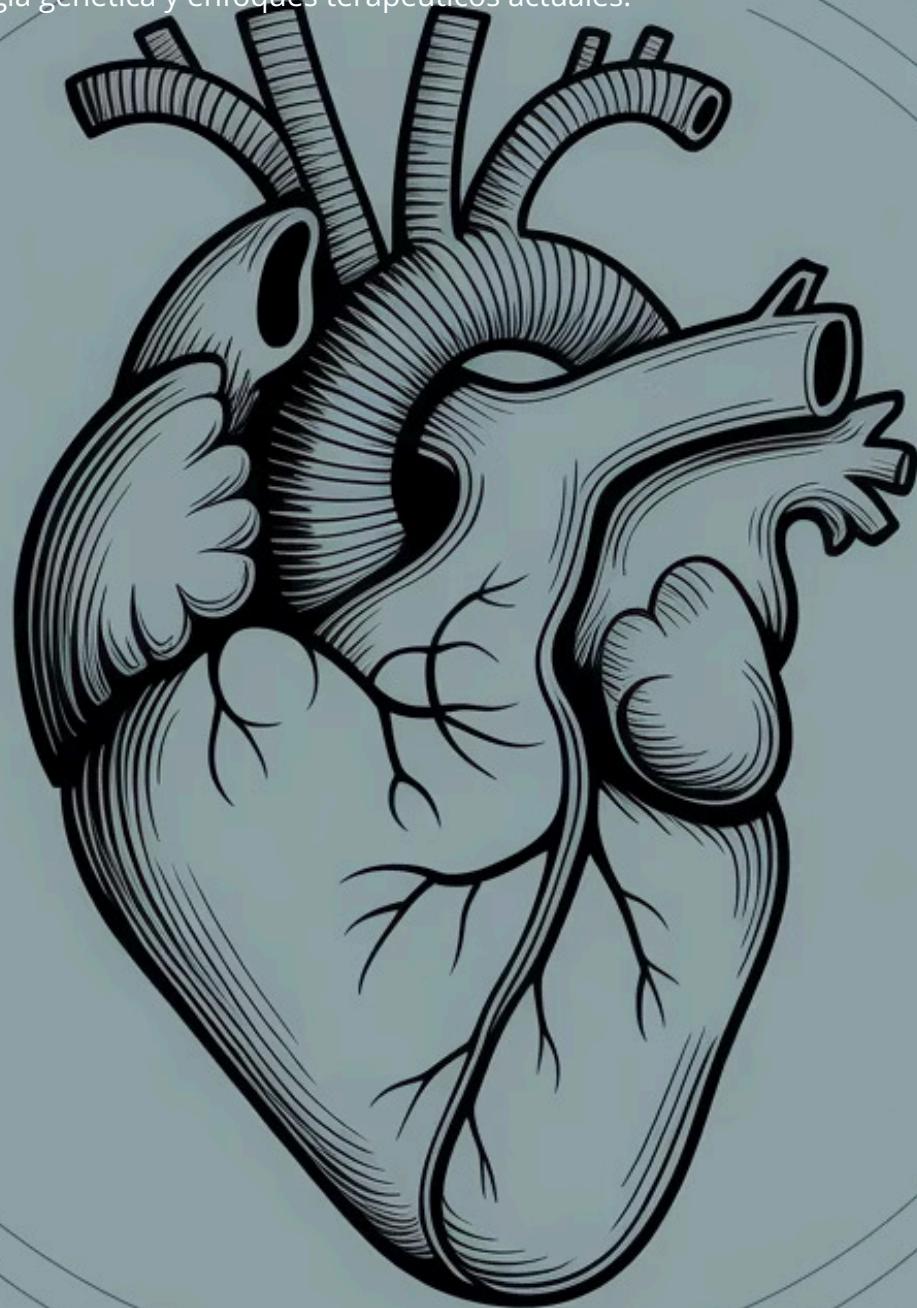


# Miocardiopatía y miocarditis

La miocardiopatía es una enfermedad del músculo cardíaco que representa 5-10% de los casos de insuficiencia cardíaca y afecta a 54 millones de pacientes en Estados Unidos. Este documento presenta una revisión completa de las miocardiopatías y miocarditis, incluyendo su definición, clasificación, etiología genética y enfoques terapéuticos actuales.



# Definición y clasificación de las miocardiopatías

A partir de 2013, las miocardiopatías se definen como "trastornos caracterizados por miocardio morfológica y funcionalmente anormal en ausencia de cualquier otra enfermedad que sea suficiente, por sí misma, para causar el fenotipo observado". El término tiene por objeto excluir la disfunción cardiaca originada por otra cardiopatía estructural, como la arteriopatía coronaria, enfermedades valvulares primarias o hipertensión grave.

La clasificación tradicional de las miocardiopatías en las variantes dilatada, restrictiva e hipertrófica se basó inicialmente en estudios de autopsia y, más tarde, en datos electrocardiográficos. La miocardiopatía dilatada e hipertrófica puede diferenciarse con base en el grosor de la pared ventricular izquierda y en el tamaño de las cavidades; sin embargo, la miocardiopatía restrictiva puede tener incremento variable en el grosor de la pared y en las dimensiones de las cavidades cardiacas.

La información creciente ha llevado a que esta clasificación basada en el fenotipo sea cada vez más inadecuada para definir la enfermedad o el tratamiento. La identificación de más determinantes genéticos de la miocardiopatía sugirió un esquema de clasificación con cuatro variantes de la causa, como primaria (que afecta principalmente al corazón) y secundaria a otras enfermedades sistémicas.

# Presentación general de las miocardiopatías

Para todas las miocardiopatías, los síntomas iniciales a menudo se relacionan con intolerancia al ejercicio, disnea o fatiga, por lo general por reserva cardíaca inadecuada durante el ejercicio. Tales síntomas al inicio suelen pasarse por alto; pueden atribuirse a otras causas, como neumopatías o limitación del ejercicio dependiente de la edad.

Conforme la retención de líquidos causa elevación de las presiones de llenado en reposo, puede ocurrir disnea durante las actividades cotidianas como vestirse o cuando el paciente se coloca en decúbito por las noches, acompañada de tos. Aunque a menudo se considera como un dato distintivo de congestión, el edema periférico puede estar ausente pese a retención intensa de líquidos, en particular en pacientes jóvenes en quienes pueden predominar la ascitis y molestias abdominales.

## Síntomas iniciales

- Intolerancia al ejercicio
- Disnea
- Fatiga

## Síntomas de progresión

- Disnea en actividades cotidianas
- Tos nocturna
- Ascitis y molestias abdominales

## Complicaciones comunes

- Regurgitación valvular
- Taquiarritmias ventriculares
- Eventos embólicos

# Etiología genética de la miocardiopatía

La estimación sobre la prevalencia de las causas genéticas de miocardiopatía está en aumento y se ha puesto mayor atención a los antecedentes familiares y existe mayor disponibilidad de pruebas genéticas. En al menos el 30% de las miocardiopatías dilatadas sin otras causas claras se reconocen factores hereditarios bien identificados en la miocardiopatía hipertrófica.

La anamnesis cuidadosa sobre los antecedentes familiares debe buscar miocardiopatía e HF, además de otros miembros de la familia que hayan presentado cuadros de muerte súbita, que a menudo se atribuyen de manera incorrecta a "ataque cardiaco masivo" y que tuvieron fibrilación auricular o implantación de marcapasos en la edad madura o que padecieron distrofia muscular.

La mayor parte de las miocardiopatías familiares son hereditarias con un patrón autosómico dominante, con patrones de herencia ocasionalmente de tipo autosómico recesivo y relacionado con el cromosoma X. Las mutaciones no codificantes con sustitución de aminoácidos son las más comunes en casos de miocardiopatía.

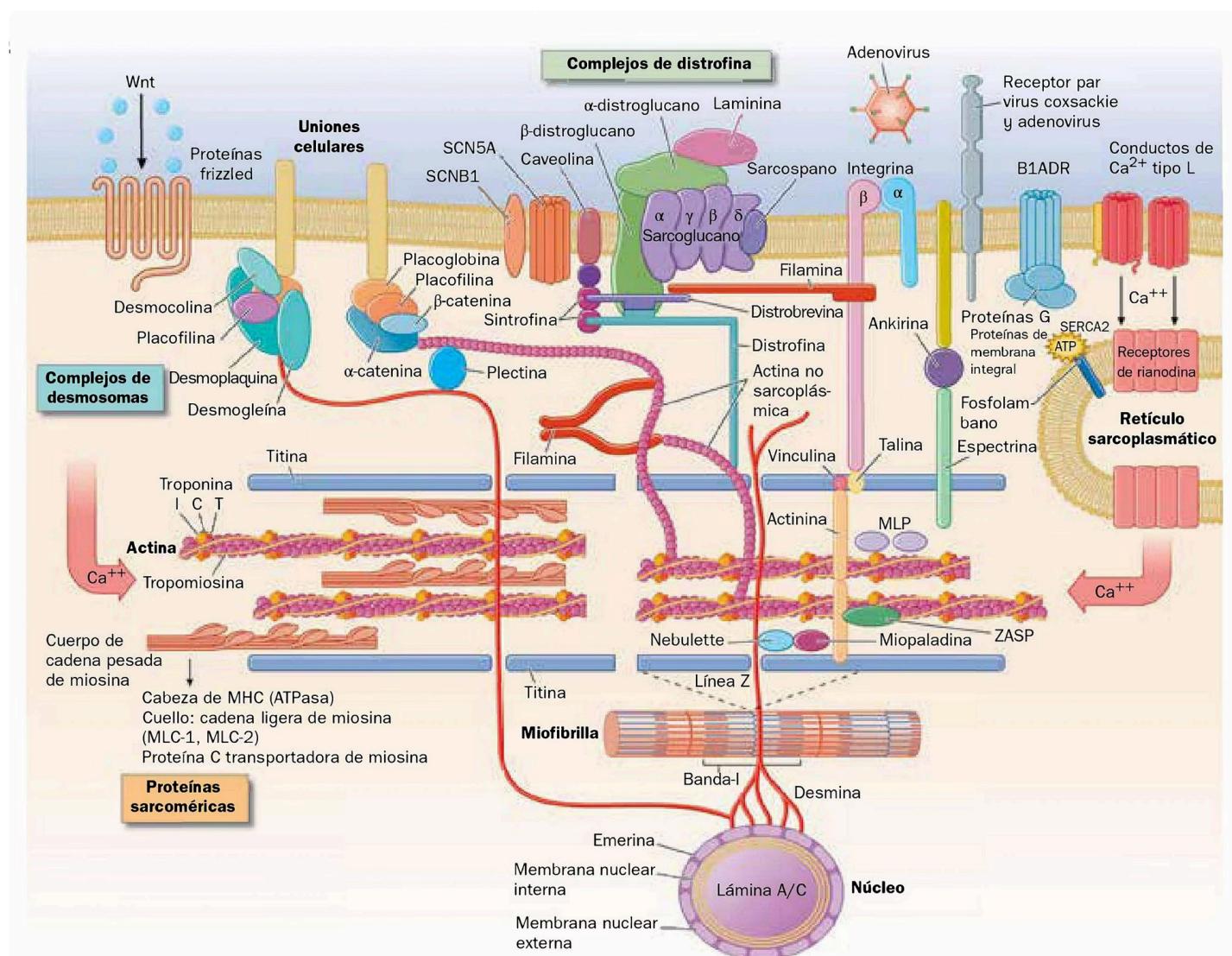
# Características de la miocardiopatía genética

La miocardiopatía genética se caracteriza por la dependencia de la edad y penetrancia incompleta. El fenotipo que define la miocardiopatía rara vez está presente al momento del nacimiento y en algunos individuos podría no manifestarse jamás. Los individuos relacionados que portan la misma mutación pueden diferir en la gravedad y progresión de la miocardiopatía y de trastornos del ritmo asociados.

Esto indica la función importante de otros modificadores genéticos, epigenéticos y ambientales en la expresión de la enfermedad. El género parece ser un factor, ya que la penetrancia y la gravedad clínica pueden ser mayores en varones para la mayor parte de miocardiopatías. La expresión de la enfermedad clínica por lo general es más grave en 3-5% de los individuos que portan dos o más de las mutaciones relacionadas con la miocardiopatía.

Sin embargo, por lo general no es factible pronosticar la evolución clínica del paciente con base en la mutación presente; así, el tratamiento actual se basa en el fenotipo más que en el defecto genético. Hasta la fecha, la mayor utilidad de las pruebas genéticas para miocardiopatía es informar de dichas valoraciones a los familiares.

# Genes y vías en las miocardiopatías



Las mutaciones en los genes sarcoméricos, que codifican a las proteínas miofilamentosas gruesas y delgadas son las mejor identificadas. Mientras que la mayor parte se asocia con miocardiopatía hipertrófica, un número creciente de mutaciones sarcoméricas se ha implicado hoy en día en la miocardiopatía dilatada y en algunos casos de miocardiopatía espongiforme del ventrículo izquierdo (LV).

Las causas genéticas mejor identificadas de miocardiopatía dilatada son mutaciones estructurales de la proteína gigante titina, codificada por TTN, que mantiene la estructura de la sarcómera y actúa como molécula de señalización. Las proteínas del citoesqueleto desempeñan una función crucial en la estructura, conexión e inestabilidad del miocito, por lo que múltiples defectos en estas proteínas pueden ocasionar miocardiopatía, por lo general con el fenotipo dilatado.

Los defectos de la proteína de membrana del sarcolema se asocian con miocardiopatía dilatada. La mejor conocida es la distrofina, codificada por el gen DMD del cromosoma X, anomalías que causan la distrofia muscular de Duchenne y de Becker. Esta proteína proporciona una red que da sostén al sarcolema y también establece conexiones con la sarcómera.

# Miocardiopatía dilatada: características generales

La miocardiopatía dilatada se caracteriza por aumento de tamaño del LV con disminución de la función sistólica medida por la fracción de eyección ventricular izquierda. La insuficiencia sistólica es más notable que la disfunción diastólica. Aunque el síndrome de miocardiopatía dilatada tiene múltiples causas, parece existir una vía común de respuesta secundaria y progresión de la enfermedad.

Cuando se adquiere una lesión miocárdica, algunos miocitos pueden morir inicialmente, mientras que otros sobreviven sólo hasta que ocurre la muerte celular programada (apoptosis) y el resto de los miocitos sufre hipertrofia en respuesta al incremento de la tensión parietal. Los factores locales y circulantes estimulan las respuestas secundarias nocivas que contribuyen a la progresión de la enfermedad.

El remodelamiento dinámico del andamiaje intersticial afecta la función diastólica y la intensidad de la dilatación ventricular. A menudo se desarrolla insuficiencia mitral conforme el aparato valvular se distorsiona y ésta suele ser sustancial al momento en que la HF es grave.

# Recuperación en miocardiopatía dilatada

Al margen del grado y naturaleza de la lesión celular directa, la afectación funcional resultante a menudo incluye alguna contribución a las respuestas secundarias que podrían ser modificables o reversibles. Casi 50% de los pacientes con miocardiopatía de inicio reciente muestra recuperación sustancial espontánea.

Incluso con enfermedad de larga evolución, algunos pacientes presentan mejoría espectacular hasta cifras cercanas a la fracción de eyección normal durante el tratamiento farmacológico, que es en particular notable con los agonistas  $\beta$  adrenérgicos asociados con inhibidores del sistema renina-angiotensina.

Para pacientes en los cuales el bloqueo de rama izquierda del haz de His precede a la HF por varios años, el marcapasos de resincronización cardiaca puede mejorar la fracción de eyección y disminuir el tamaño ventricular. El interés en el potencial para la recuperación de la miocardiopatía se ha visto estimulado aún más por la "recuperación" ocasional en la función del LV después de apoyo circulatorio mecánico prolongado.

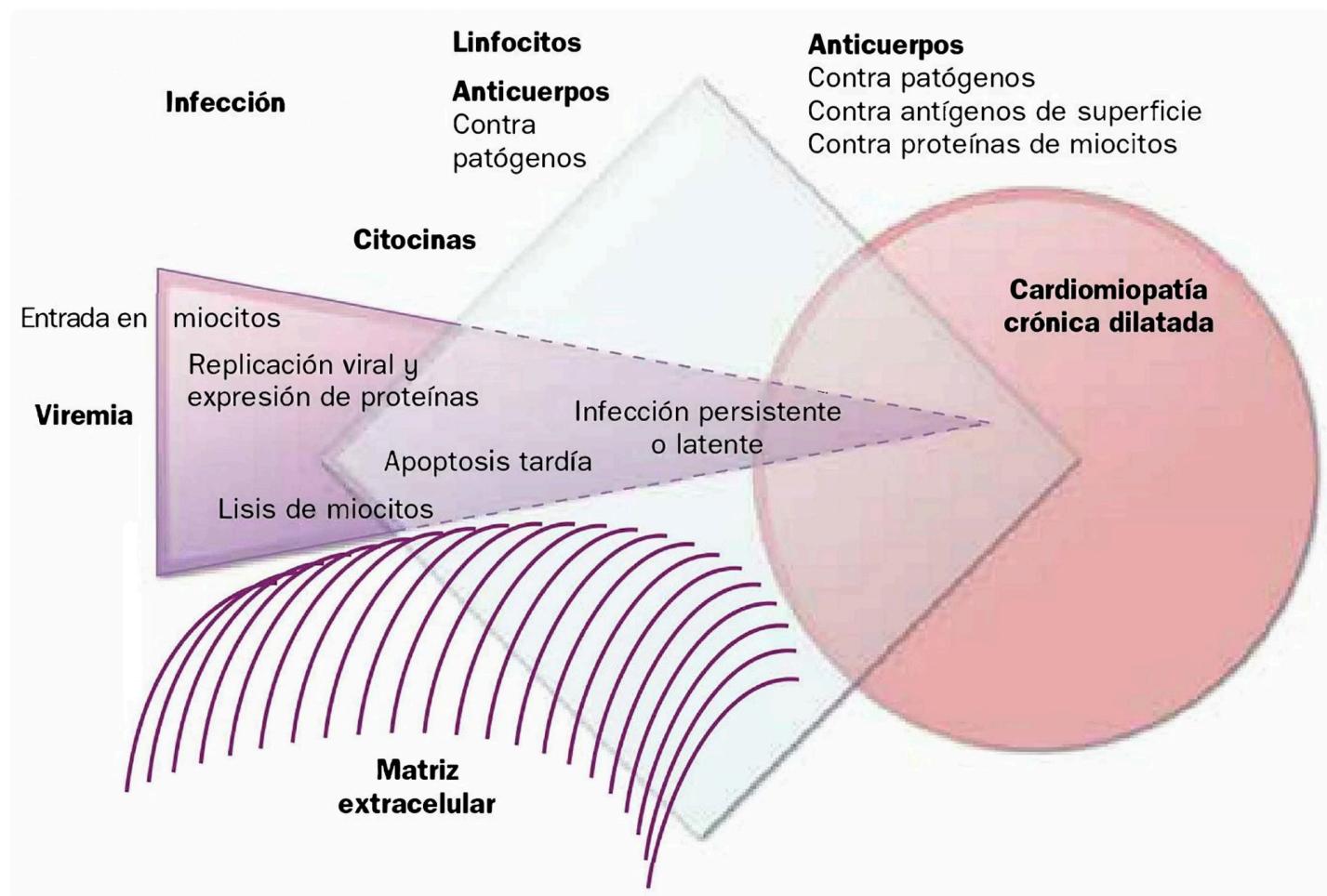
# Miocarditis: definición y patogenia

La miocarditis (inflamación del corazón) puede ocurrir por múltiples causas, pero más a menudo se atribuye a agentes infecciosos que pueden lesionar el miocardio a través de invasión directa, producción de sustancias cardiotóxicas o por inflamación crónica con o sin infección persistente.

No puede asumirse que existe miocarditis por la presentación de disminución de la función sistólica en casos de infección aguda, ya que cualquier infección grave que causa liberación sistémica de citocinas puede deprimir de manera transitoria la función cardiaca. La miocarditis infecciosa se ha reportado con casi todos los tipos de agentes infecciosos, pero más a menudo se asocia con virus y con el protozoario *Trypanosoma cruzi*.

La patogenia de la miocarditis viral se ha estudiado ampliamente en modelos de ratones. Despues de que los virus penetran a través del aparato respiratorio o tubo digestivo, pueden infectar órganos que poseen receptores específicos, como el de Coxsackie-adenovirus en el corazón.

# Respuesta inmunitaria en miocarditis viral



La primera respuesta del hospedador ante la infección es una respuesta inmunitaria innata inespecífica, que depende en gran medida de receptores tipo Toll que reconocen los patrones antigenicos comunes. La liberación de citocinas es rápida, seguida por la activación y expansión de poblaciones específicas de linfocitos T y B.

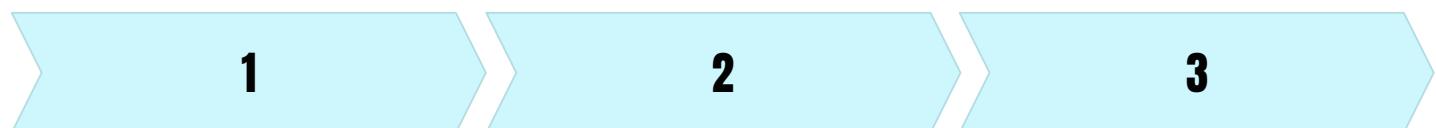
Esa respuesta inicial parece ser crucial, pues la inmunodepresión temprana en modelos animales puede incrementar la replicación viral y empeorar la lesión cardíaca. Sin embargo, la recuperación exitosa de infecciones virales depende no sólo de la eficacia de la respuesta inmunitaria para limitar la infección viral, sino también de la regulación descendente oportuna para evitar la reacción excesiva y la lesión autoinmunitaria al hospedador.

La respuesta inmunitaria secundaria adquirida se dirige de manera más específica contra las proteínas virales y puede incluir infiltración de linfocitos T y anticuerpos hacia las proteínas virales. Si no se interrumpe, la respuesta inmunitaria adquirida puede perpetuar el daño cardíaco secundario.

# Presentación clínica de la miocarditis viral

La miocarditis viral aguda a menudo se manifiesta con signos y síntomas de HF. Algunos pacientes presentan dolor torácico sugestivo de pericarditis o infarto agudo del miocardio. En ocasiones, la presentación predominante son taquiarritmias auriculares y ventriculares, o bien embolia pulmonar o sistémica por trombos intracardiacos.

El paciente típico con supuesta miocarditis viral es un adulto joven o de edad madura que desarrolla disnea progresiva y debilidad en unos cuantos días a semanas después del síndrome viral, que se acompaña por fiebre y mialgias.



## **Miocarditis fulminante**

Progresión rápida desde síndrome respiratorio febril grave a choque cardiógeno que puede afectar múltiples aparatos y sistemas

## **Detección rápida**

Fundamental para proporcionar apoyo intensivo con catecolaminas intravenosas en dosis elevadas y apoyo circulatorio mecánico transitorio

## **Pronóstico**

Puede salvar la vida al 50% de pacientes, con mejoría demostrable en unas cuantas semanas

# Valoración por laboratorio de la miocarditis

La valoración inicial para posible miocarditis incluye ECG, ecocardiograma y concentraciones séricas de troponina y fracciones de creatina fosfocinasa. Cada vez se utiliza más la MRI para el diagnóstico de miocarditis, que se apoya en la evidencia de incremento del edema hístico y reforzamiento con gadolinio, en particular en la porción media de la pared (que es distinta de los territorios habituales de las arterias coronarias).

La biopsia endomiocárdica a menudo no está indicada para la valoración inicial de probable miocarditis viral a menos que las taquiarritmias ventriculares sugieran posibles causas de miocarditis de células gigantes o por sarcoidosis. Los criterios de Dallas para la miocarditis en la biopsia endomiocárdica incluyen infiltrado linfocítico con evidencia de necrosis de miocitos y son negativos en 80-90% de los pacientes con miocarditis clínica.

Los criterios negativos de Dallas pueden reflejar errores de la muestra o resolución temprana de infiltrado linfocítico, pero también reflejan la insensibilidad de la prueba cuando ocurre inflamación por citocinas y lesión mediada por anticuerpos.

# Virus específicos implicados en la miocarditis

En seres humanos, a menudo se sospecha que los virus son la causa directa de miocarditis clínica, pero rara vez se demuestra. El primer implicado fue la familia de picornavirus o virus DNA, principalmente los enterovirus, virus Coxsackie, echovirus y poliovirus. El virus de la gripe (influenza), otro DNA-virus, está implicado con frecuencia variable en temporadas de invierno y primavera conforme cambian los epítopos.

De los virus DNA se ha reconocido que los adenovirus, vaccinia (vacuna de la varicela) y el herpesvirus (varicela-zóster, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpesvirus humano 6 [HHV6]) causan miocarditis, pero también ocurre de manera común en población sana. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) detecta genomas virales en la mayoría de los pacientes con miocardiopatía dilatada, pero también en individuos "control" con corazón sano.

## VIH y miocardiopatía

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se asocia con incidencia de miocardiopatía dilatada de 1-2%; sin embargo, con el advenimiento de tratamiento antirretroviral de alta actividad (HAART), la infección por VIH se ha asociado con una incidencia significativamente menor de enfermedad cardiaca.

## Hepatitis C

La hepatitis C se ha implicado de manera repetida en la miocardiopatía, en particular en Alemania y Asia. La disfunción cardíaca puede mejorar después del tratamiento con interferón.

# Tratamiento de la miocarditis viral

A la fecha no se recomienda ningún tratamiento específico durante ninguna etapa de la miocarditis viral. Durante la infección aguda se evita el tratamiento con fármacos antiinflamatorios o inmunodepresores, ya que su uso incrementa la replicación viral y la lesión miocárdica en modelos animales.

El tratamiento con fármacos antivirales específicos (como oseltamivir) no se ha estudiado en relación con la afección cardiaca. Existe investigación continua sobre el impacto del tratamiento antiviral para el tratamiento de la persistencia viral crónica identificada mediante la biopsia endomiocárdica.

Grandes estudios clínicos de tratamiento inmunodepresor para miocarditis con criterios de Dallas positivos han reportado resultados negativos. Existen algunos resultados iniciales alentadores e investigaciones continuas con el tratamiento con inmunodepresores para la miocarditis mediada por mecanismos inmunitarios definida por criterios inmunohistológicos en la biopsia o por la presencia de anticuerpos anticardiacos circulantes en ausencia de genomas virales miocárdicos.

Sin embargo, a la fecha no se recomiendan tratamientos antivirales o antiinflamatorios. Hasta que se comprendan mejor las fases de la miocarditis viral y los efectos de los tratamientos dirigidos, el manejo continuará guiándose por recomendaciones generales para miocardiopatía dilatada.

# Miocarditis parasitaria: enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas es la tercera infección parasitaria más común en el mundo y es la causa infecciosa de miocardiopatía. El protozoario *T. cruzi* se transmite por la picadura de un insecto redúvido, que es endémico en regiones rurales de Sudamérica y Centroamérica. La transmisión también ocurre a través de hemotransfusión, donación de órganos, de la madre al feto y en ocasiones por vía bucal.

Los programas para erradicar el insecto vector han disminuido la prevalencia de casi 16 millones a menos de 10 millones en Sudamérica, pero los casos identificados se han incrementado en países occidentales desarrollados.

**01**

## Fase aguda

Con parasitemia suele pasar inadvertida, pero en <5% de los casos se presenta clínicamente en unas cuantas semanas después de la infección

**02**

## Etapa asintomática

Progresiona con lentitud a lo largo de 10-30 años en casi 50% de los pacientes

**03**

## Etapa crónica

Se manifiesta en el aparato gastrointestinal y cardíaco con anomalías en el sistema de conducción

# Miocarditis no infecciosa

La inflamación miocárdica puede ocurrir sin infección aparente previa. El modelo de miocarditis inflamatoria no infecciosa es el rechazo del trasplante cardíaco, del cual se ha aprendido que puede desarrollarse depresión miocárdica y corregirse con rapidez, que los mediadores no celulares como los anticuerpos y citocinas desempeñan funciones importantes además de los linfocitos.

La inflamación no infecciosa diagnosticada más a menudo es la miocarditis granulomatosa, lo que incluye la sarcoidosis y la miocarditis de células gigantes. La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica que a menudo afecta a los pulmones. Aunque clásicamente se manifiesta con una elevada prevalencia en varones jóvenes estadounidenses de raza negra, la epidemiología parece estar cambiando, con incremento del reconocimiento de sarcoidosis en individuos caucásicos en regiones no urbanas.

Los pacientes con sarcoidosis pulmonar se encuentran en alto riesgo de afección cardíaca, pero la sarcoidosis cardíaca también ocurre sin enfermedad pulmonar clínica. El agrupamiento regional de la enfermedad apoya la sospecha de que la reacción granulomatosa es desencadenada por un agente infeccioso o alergeno ambiental que aún no se ha identificado.

# Miocardiopatía periparto

Este tipo de miocardiopatía (PPCM) se desarrolla durante el último trimestre o dentro de los primeros seis meses después del embarazo, afecta entre 1:2 000 y 1:4 000 partos en Estados Unidos. Los factores de riesgo son aumento de la edad materna, multiparidad, embarazo gemelar, desnutrición, uso del tacto vaginal para el trabajo de parto prematuro y preeclampsia o toxemia del embarazo.

Varios de estos factores de riesgo contribuyen a la señalización antiangiogénica para los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) secretado, como el FLT1 soluble (sFLT1). Estudios recientes efectuados en animales y humanos confirmaron el papel de la disminución de la reserva angiogénica en la patogénesis de la PPCM, que puede ser rescatada mediante la corrección del desequilibrio angiogénico.

Otro mecanismo propuesto recientemente invoca un fragmento anormal de la escisión de prolactina, que se induce por estrés oxidativo y también afecta la angiogénesis; esta observación ha llevado a la investigación preliminar de la bromocriptina como posible tratamiento.

Como la mayor demanda circulatoria del embarazo puede agravar otras enfermedades cardíacas que no se reconocieron clínicamente, es crucial para el diagnóstico de PPCM que no haya evidencia de un trastorno cardíaco preexistente.

# Miocardiopatía tóxica

Se ha reportado cardiotoxicidad con múltiples factores ambientales y farmacológicos. A menudo estas asociaciones se observan sólo con elevados niveles de exposición o sobredosis agudas, donde las anomalías electrocardiográficas y hemodinámicas agudas pueden reflejar el efecto farmacológico directo y la toxicidad sistémica.

## Alcohol

Es la toxina implicada más a menudo en la miocardiopatía dilatada crónica. El consumo excesivo puede contribuir a >10% de los casos de HF. La toxicidad se atribuye al alcohol y a su metabolito primario, acetaldehído.

## Cocaína y anfetaminas

Pueden producir miocardiopatía crónica e isquemia aguda y taquiarritmias. Los estudios histopatológicos revelan microinfartos compatibles con isquemia de pequeños vasos.

## Fármacos quimioterapéuticos

Son los implicados más a menudo en la miocardiopatía tóxica. Las antraciclinas (como la doxorubicina) causan cambios histológicos característicos de degeneración vacuolar y pérdida de miofibrillas.

# Miocardiopatía restrictiva

La menos común de la tríada fisiológica de miocardiopatías es la miocardiopatía restrictiva, en la que predomina la función diastólica anormal, a menudo con disminución leve de la contractilidad y de la fracción de eyección (por lo general >30-50%). Ambas aurículas se encuentran incrementadas de tamaño, en ocasiones en forma masiva.

Puede haber dilatación leve del LV, por lo general con dimensiones telediastólicas <6 cm. Se elevan las presiones telediastólicas en ambos ventrículos con conservación del gasto cardíaco hasta etapas avanzadas de la enfermedad. El primer síntoma suele ser la intolerancia leve al ejercicio, pero a menudo no se identifica hasta después de la presentación clínica con síntomas de congestión.

Las enfermedades restrictivas a menudo se presentan con relativamente más síntomas de las cavidades derechas del corazón, como edema, molestias abdominales y ascitis, aunque hay elevación de las presiones de llenado en ambos ventrículos. La mayor parte de las miocardiopatías restrictivas se debe a infiltración de sustancias anormales entre los miocitos, almacenamiento de productos metabólicos anormales en los miocitos o por lesión fibrótica.

# Amiloidosis cardiaca

La amiloidosis es la principal causa de miocardiopatía restrictiva. Varias proteínas pueden ensamblarse para formar hojas beta de proteína amiloide, que se deposita con consecuencias diferentes dependiendo del tipo de proteína. Además de la infiltración cardiaca, ocurre afección neurológica a menudo con la amiloidosis primaria (cadenas ligeras de inmunoglobulinas) y con amiloidosis familiar (anomalías genéticas de la transtiretina).

Hay >100 mutaciones identificadas en la transtiretina en el cromosoma 13, entre las cuales se identificó la mutación transtiretina V122I en ~4% de los afroamericanos en quienes se vincula con aumento del 50% en el riesgo de HF. Sin embargo, la penetrancia de la mutación V122I es incompleta en la mayoría de los portadores de la mutación sin HF a los 70 años de edad.

La amiloidosis cardiaca clásicamente se sospecha por el engrosamiento de la pared ventricular con electrocardiograma que muestra voltajes bajos. Sin embargo, el voltaje bajo no siempre está presente y es menos común en la amiloidosis familiar o senil que en la amiloidosis AL primaria. El tratamiento para todos los tipos de amiloide es predominantemente para síntomas de retención de líquidos, los cuales a menudo requieren dosis elevadas de diuréticos de asa.

El pronóstico es peor para el amiloide primario, con supervivencia media de 6-12 meses después de la presentación, pero que ha mejorado sustancialmente con el uso del inhibidor del proteasoma bortezomib. La amiloidosis cardiaca senil tiene la progresión más lenta y el mejor pronóstico general.