

Archivos de Cardiología de México

Volumen **74**
Volume

Suplemento **2**
Supplement




Abril-Junio **2004**
April-June

Artículo:

Miocardiopatía dilatada. Estado del arte

Derechos reservados, Copyright © 2004
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com

Miocardiopatía dilatada. Estado del arte

Arturo Méndez Ortiz*

Resumen

La miocardiopatía dilatada forma parte del grupo de enfermedades de causa desconocida. Su caracterización morfológica consiste en dilatación de las cuatro cavidades cardíacas y da lugar a insuficiencia cardíaca. En tiempos recientes se ha establecido una relación entre el estado inflamatorio, la apoptosis y ciertos estados infecciosos, algunos de origen viral. Esto ha permitido diseñar ciertas estrategias de tratamiento con medicamentos inmunomoduladores y el trasplante de células pluripotenciales.

Summary

DILATED CARDIOMYOPATHY. THE STATE OF THE ART.

Dilated myocardiopathy is included in the group of unknown cause diseases. Its morphological characterization consists in dilating the four cardiac cavities, giving place to cardiac failure. Recently, a relationship between inflammatory state, apoptosis, and certain infections conditions from viral origin has been established. This has allowed designing therapeutic strategies with immunomodulatory drugs and stem cells transplantation.

Palabras clave: Miocardiomiopatía dilatada. Inflamación. Apoptosis.

Key words: Dilated myocardiomyopathy. Inflammation. Apoptosis.

Las miocardiopatías están definidas como “enfermedad del músculo cardíaco de causa desconocida en la mayoría de los casos”. Se subdividen en miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica y miocardiopatía restrictiva.¹

La miocardiopatía dilatada idiopática, permanece como una enfermedad enigmática, en la cual el fenotipo clínico es un impedimento de la función ventricular sistólica, cuya etiología o etiologías han eludido a la ciencia cardiológica desde que fue establecida como entidad clínica. Puede ser la vía final común de una serie de procesos patológicos no relacionados entre sí, pero capaces de desencadenar mecanismos de daño miocárdico similares.

La característica morfológica que la define es la dilatación de las 4 cavidades cardíacas, con grado variable de hipertrofia, que ocasiona insuficiencia cardíaca como complicación tardía. Las arritmias auriculares y ventriculares son frecuen-

tes como parte de la disfunción clínica y la muerte puede ocurrir en cualquier estadio de la enfermedad.^{1,2}

La incidencia puede ser de 5.3 casos por 100,000 habitantes por año, de acuerdo a estudios epidemiológicos realizados por Torp en Suecia y coincide con una incidencia de 6 casos por 100,000 habitantes por año en un estudio poblacional realizado en Minnesota, E.U.³

Patología. Los corazones de pacientes fallecidos por miocardiopatía dilatada, muestran incremento de peso, entre 400 g y 1,000 g. Las 4 cavidades cardíacas por lo general están dilatadas, el miocardio es de aspecto pálido, hay engrosamiento endocárdico y las válvulas atrioventriculares están blancas y engrosadas. Alrededor de 60% de las piezas de autopsia muestran trombos murales. El grado de fibrosis miocárdica parece leve en comparación con el grado de disfunción ventricular. En el análisis histológico las fibras muestran pérdida de miofi-

* Médico Adjunto, Hospitalización, 3º Piso. 3.

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Correspondencia: Dr. Arturo Méndez Ortiz. Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” (INCICH, Juan Badiano No. 1 Col. Sección XVI, Tlalpan 14080, México D.F.). Teléfono 55.73.29.11 Ext. 1378. E-mail mendez_arturo@yahoo.com

brillas, los núcleos muestran picnosis. Hay incremento del tejido fibroso en sustitución de las células miocárdicas. El análisis histoquímico por lo general no revela alteraciones específicas. El aspecto histopatológico es indistinguible de los casos de miocardiopatía familiar.

Apoptosis y regeneración de miocitos cardíacos. Durante décadas ha prevalecido el dogma que establece que el corazón es un órgano terminalmente diferenciado sin capacidad regenerativa. En ausencia de renovación miocítica, la muerte celular por apoptosis o necrosis, tiene que ser extremadamente lenta o inexistente para explicar la preservación de la masa cardíaca a lo largo de la vida del individuo. Aun índices muy bajos de muerte celular resultarían en la completa desaparición del miocardio en pocas décadas. Tendría entonces que haber un mecanismo de renovación celular en el miocardio a través de células con el potencial de células tallo, con capacidad de diferenciación en miocitos inmaduros con capacidad de dividirse dos a cuatro veces antes de convertirse en células terminalmente diferenciadas y abandonar el ciclo celular. No hay todavía evidencia de que este mecanismo exista.⁴

Si bien es generalmente aceptado que la muerte miocítica es un factor determinante de disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca terminal, es aún controversial si un proceso de apoptosis difusa pueda causar insuficiencia cardíaca. Los modelos animales experimentales en ratones transgénicos en los que se induce muerte miocítica por apoptosis desarrollan insuficiencia cardíaca en la medida de la pérdida celular, y el curso de la disfunción ventricular puede frenarse si se bloquean artificialmente los mecanismos de apoptosis, sin embargo en algunos casos la preservación de la masa miocárdica ocurre aún en ratones no tratados, este fenómeno implicaría que nuevos miocitos tienen que formarse para remplazar a aquéllos en continua pérdida. Las nuevas alternativas terapéuticas trabajan ahora en el terreno de la renovación miocárdica, que hasta hace poco se consideraba no posible.

Etiología. Éste sigue siendo el punto más inquietante respecto a la enfermedad. Salvo en un porcentaje pequeño de casos, no se tiene certeza de los mecanismos causantes del daño en un caso determinado. La miocardiopatía dilatada puede representar la vía final como consecuencia de varias causas incluidas, postinfecciosa,

metabólica, genética, tóxica, inmunológica. Pudiese ser que al daño inicial le siga un considerable período de latencia, luego del cual la enfermedad se hace manifiesta. Otros factores de riesgo agregados como hipertensión, diabetes, embarazo y tabaquismo inciden sobre el progreso y la severidad de la enfermedad, condicionando en algunos individuos menor umbral para desarrollar miocardiopatía dilatada.⁵

Infección viral e inflamación. De las probables explicaciones para la miocardiopatía dilatada una de las más estudiadas es la posibilidad de miocarditis viral como inicio de proceso patológico, en donde se desarrollaron modelos animales experimentales que mostraron la participación de anticuerpos autorreactivos y linfocitos T en la producción de daño y disfunción miocárdica, siendo este proceso autoinmune el que se perpetúa para causar a largo plazo el cuadro clínico y morfológico de miocardiopatía dilatada. A consecuencia de estas observaciones se desarrollaron en los años 80s estudios clínicos no controlados que sugerían que algunos pacientes con miocardiopatía dilatada con evidencia por biopsia de inflamación miocárdica, mejoraban la función ventricular con tratamiento inmunosupresor. Más adelante el estudio multicéntrico Myocarditis Treatment Trial, que utilizó ciclosporina, azatioprina y prednisona, no pudo demostrar beneficio significativo con respecto a los casos no inmunosuprimidos.

La infección viral aguda puede causar muerte celular al comprometer la permeabilidad de la membrana o a través de alteración de la maquinaria transcripcional o traslacional de la célula infectada y provocar necrosis, sin necesidad de expresión de novo de genes. El segundo mecanismo que utilizan los virus para el proceso patológico propio de la miocarditis es la apoptosis, con posibilidad de prolongar la infección y eventualmente ocasionar muerte celular a través de mecanismos mediados por Caspasas. Si en el proceso de defensa el huésped bloquea al virus por medio de proteínas antiapoptóticas, entonces el virus mata a la célula por necrosis. Este equilibrio de preservación y muerte celular es investigado como parte esencial del proceso patológico que lleva de la miocarditis a la miocardiopatía dilatada. De este modo, se vislumbra la potencial modulación terapéutica de las vías de apoptosis en la miocarditis postviral para bloquear el desarrollo de miocardiopatía dilatada crónica.

Técnicas diagnósticas y estratificación de riesgo. Una de las limitaciones importantes para el

estudio clínico de la enfermedad inflamatoria miocárdica es la baja sensibilidad de la biopsia endomiocárdica para identificar miocarditis. En la mayoría de las series, el porcentaje de biopsias endomiocárdicas positivas para miocarditis en pacientes con miocardiopatía dilatada de reciente inicio es alrededor de 10%, con los criterios histopatológicos tradicionales con tinción de hematoxilina y eosina.^{6,7}

El uso de nuevos marcadores en los especímenes de biopsia pueden aportar información pronóstica y terapéutica valiosa, por ejemplo, la tinción con inmunoperoxidasa para expresión de antígeno leucocitario humano en las biopsias endomiocárdicas puede identificar pacientes que se beneficiarían con el uso de terapia inmunomoduladora. Wojnicz y colaboradores, trataron con Azatioprina y esteroides a pacientes con este marcador y más de 6 meses de síntomas, observando mejoría en la fracción de expulsión sostenida a más de 2 años de seguimiento. Entre los estudios no invasivos para identificar pacientes con enfermedad inflamatoria activa miocárdica y por ende candidatos a inmunomoduladores está la Resonancia Magnética Nuclear, el uso de anticuerpos de anexina radiomarcados y la medición sérica de ligandinas Fas y FasL, estas últimas como marcadores de apoptosis.

Aunque algunos estudios no controlados sugieren que la terapia inmunomoduladora puede tener efectos benéficos, los estudios más grandes han fallado en demostrar beneficio significativo y el estatus de la evolución postmiocarditis sigue siendo el mismo que en décadas pasadas; alrededor de 1/3 de los pacientes mejoran, 1/3 se estabiliza y 1/3 se deteriora clínicamente a pesar de todas las medidas terapéuticas que se intenten.^{5,6}

Genética y miocardiopatía dilatada. Es conocido que existen formas familiares de miocardiopatía dilatada, cuya frecuencia ha sido subestimada pues muchos casos pueden cursar asintomáticos durante largo tiempo y pasar inadvertidos. Estudios recientes informan que la prevalencia puede ser tan alta como 20% de la población diagnosticada con miocardiopatía dilatada. Al igual que en las hiperlipidemias, existe una variedad de genes alterados y de interacciones genético-ambientales que contribuyen al desarrollo, presentación y severidad de la enfermedad. Cuando hay defecto de múltiples genes puede haber mayor severidad y celeridad de la miocardiopatía y de esta forma explicar la notable diferencia en la evolución clínica entre indi-

viduos afectados por la enfermedad. La contribución genética a la insuficiencia cardíaca puede ser agrupada de dos maneras; Genes causantes y genes modificadores. Numerosos defectos de genes del sistema citoesquelético han sido implicados como causa de miocardiopatía dilatada. En contraste los genes modificadores se vuelven activos después de que la enfermedad se ha presentado y de esta forma afectar el curso clínico. Ya que las variantes génicas están asociadas con la enfermedad, son estudiadas por su uso potencial como marcadores de susceptibilidad, pronóstico o diagnóstico. En un futuro podrían ser útiles para seleccionar opciones terapéuticas. Por ahora identificar el o los defectos de genes específicos tiene implicaciones para definir el diagnóstico y pronóstico, pero aún no se dispone de medidas terapéuticas de manipulación genética que modifiquen el curso clínico más allá del manejo convencional.⁷

Autoinmunidad. Otros grupos de investigadores abordaron la cuestión de mecanismos autoinmunes como origen de la enfermedad. Durante los años 80s fueron identificadas diversas anomalías en las poblaciones de linfocitos en sangre periférica. Más adelante se ha reportado que el suero de pacientes con miocardiopatía dilatada, contiene autoanticuerpos a estructuras miocíticas específicas, incluyendo mitocondrias, el translocador de adenin dinucleótido, la miocina y los receptores beta adrenérgicos. Los anticuerpos contra estas estructuras podrían tener un efecto directo en la energética y contractilidad de la célula miocárdica, ya sea como causa de la enfermedad o como factores de deterioro clínico en la enfermedad ya establecida. Los autoanticuerpos pertenecen a la fracción de IgG y pueden ser extraídos del suero a través de inmunoadsorción.

Un estudio piloto reciente, aleatorizó pacientes con miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca terminal. Los pacientes en quienes se realizó inmunoadsorción de IgG, mostraron incremento inmediato de índice cardíaco en comparación con el grupo control. La inmunoadsorción fue realizada mensualmente durante 3 meses y el incremento en el gasto cardíaco persistió durante este período. Aún no se conoce si esto tendrá efectos clínicos sostenidos a largo plazo o que prolonguen la sobrevivencia. Se estudia actualmente si la eliminación de otras sustancias séricas deletereas en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca, mediante este método, pueda tener efectos clínicos benéficos.

Diabetes mellitus. Es bien conocida la relación que existe entre la diabetes mellitus y el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Si bien la mayor parte de los casos está relacionado con aterosclerosis coronaria e infarto del miocardio, ha sido establecido que los pacientes diabéticos pueden desarrollar insuficiencia cardíaca aún sin lesiones ateroscleróticas demostrables en la angiografía. La hiperglucemia crónica produce enfermedad microvascular y se ha propuesto que ésta condiciona disminución de la circulación subendocárdica. La hipertrigliceridemia, muy común en la diabetes mellitus, también reduce la reserva de flujo coronario. La resistencia a la insulina, fenómeno central en la diabetes, produce disfunción endotelial y participa en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca en el paciente no aterosclerótico. Si la diabetes causa en realidad una forma no isquémica de insuficiencia cardíaca, puede estar en relación al efecto metabólico directo de la hiperglucemia en el miocito o a depósito de glucoproteínas que llevan a la fibrosis miocárdica. Uno de los intereses prioritarios del sistema de salud en los Estados Unidos, es la reducción en las condiciones ambientales que condicionan el Síndrome Metabólico, cuyo alteración esencial es la resistencia a la insulina, aún sin diagnóstico definitivo de diabetes. Los planes consisten en las modificaciones dietéticas y morfométricas, así como en uso temprano de estatinas y metformín. Estas acciones buscan como resultado la disminución de la incidencia de diabetes mellitus y aterosclerosis. En forma paralela podrían ver una disminución en los casos de miocardiopatía dilatada no isquémica.^{8,9}

Consideraciones de tratamiento. Una vez establecida la dilatación cardíaca y la disfunción ventricular, el manejo clínico actual de la mio-

cardiopatía dilatada, no difiere del tratamiento de la insuficiencia cardíaca por otras causas. Esto incluye el uso de inhibidores de la ECA, diuréticos, betabloqueadores, digital, anticoagulantes y llegado el momento, el trasplante cardíaco.

Los intentos más novedosos se mueven hacia los mecanismos primarios que condicionan la enfermedad. Primero, una vez establecido en cada individuo un perfil genético, identificando los genes defectuosos, está en camino la posibilidad de modificarlos antes del inicio de la enfermedad.^{10,11}

Por otro lado se trabaja en la modificación o bloqueo de las señales mediadoras de apoptosis, que actúen temprano una vez que se ha presentado un factor de daño, como pueden ser miocarditis viral, radiación, exposición a tóxicos y que puedan detener la pérdida miocítica antes del deterioro del músculo cardíaco. Aun en casos de enfermedad ya establecida, la regulación de las señales apoptóticas podrían detener el avance de la enfermedad, toda vez que el proceso patológico es continuo.

Se realizan actualmente los primeros intentos de trasplantar células madre en el músculo cardíaco, con cierto nivel de evidencia de neoformación miocárdica y mejoría en la función ventricular. Si el beneficio es permanente es algo que deberá determinarse en estudios futuros.

A pesar del avance en el conocimiento en los mecanismos productores de la enfermedad miocárdica, aún no están disponibles al uso en grandes poblaciones, estudios que nos ayuden a determinar si existen defectos genéticos primarios, el estatus inmunológico y los marcadores de apoptosis. La mayor parte de los casos estudiados en el ámbito clínico general, seguirán siendo una incógnita.

Referencias

1. EDWARDS W, HOLMES D: *Cardiomyopathy and biopsy*. En: Guiliani E: *Mayo Clinic Practice of Cardiology*. 3° Ed. St. Louis, MO. Mosby. 1996; p.672-88.
2. NADAL-GINARD B, KAJSTURA J, ANVERSA P, LERI A: *A matter of life and death: cardiac myocyte apoptosis and regeneration*. J Clin Invest 2003; 111: 1457-9.
3. WENCKER D, CHANDRA M, NGUYEN K, MIAO W, GARANTZIOS S, FACTOR S, ET AL: *A mechanistic role for cardiac myocyte apoptosis in heart failure*. J Clin Invest 2003; 111: 1497-504.
4. COOPER L, GERSH B: *Viral infection, inflammation, and the risk of idiopathic Dilated Cardiomyopathy: Can the fire be extinguished*. Am J Cardiol 2002; 90: 751-4.
5. KU L, FEIGER J, TAYLOR M, MESTRONI L: *Familial Dilated Cardiomyopathy*. Circulation 2003; 108: e118-e121.
6. MICHELS V, DRISCOLL D, MILLER F, OLSON T, ATKINSON EOSWOLD C, ET AL: *Progression of familial and non-familial dilated cardiomyopathy: long term follow up*. Heart 2003; 89: 757-61.

7. DONAHUE M, KRAUS W, GRANGER C: *Genetics in heart failure: practical incorporation of this new biologic dimension*. Am Heart J 2002; 144: 938-40.
8. BERTONI A, KASPER E, TSAI A, BRANCATI F: *Diabetes and idiopathic cardiomyopathy. A nationwide case-control study*. Diabetes Care 2003; 26: 2791-95.
9. BROOKS A, SCHINDE V, BATEMAN A, GALLAGHER P: *Interstitial fibrosis in the dilated non-ischemic myocardium*. Heart 2003; 89: 1255-6.
10. SCHAFER S, SOLODUSHKO V, PASTUKH V, RICCI C, AZUMA J: *Possible cause of taurine-deficient cardiomyopathy: Potentiation of angiotensin II action*. J Cardiovasc Pharmacol 2003; 41: 751-9.
11. STAUDT A, BÖHM M, KNEBEL F, GROSSE Y, BISCHOFF C, HUMMEL A, ET AL: *Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy*. Circulation 2002; 106: 2848-53.

