

## ESPECIAL

# Miocardopatías (parte I)

## Editores invitados

Dres. Jorge Estigarribia, Federico Ferrando

## Introducción

El extenso y complejo tema de las miocardiopatías (MCP) es un área de activa investigación en múltiples disciplinas (epidemiología, biología molecular, genética, imagenología, terapéutica clínica, radiología invasiva y cirugía cardíaca, entre otras). A nivel práctico, el cardiólogo que se enfrenta a un paciente con probable MCP suele hacerse varias interrogantes diagnósticas; algunas de ellas carecen de respuestas claras. A un nivel más académico, estas preguntas suscitan ricas controversias en los foros científicos y en la literatura internacional.

En ciencias biológicas, las clasificaciones aplican una lógica sistemática de grupos y jerarquías para promover la mejor comprensión de un estado y estimular una discusión más sólida en los casos individuales. En la medicina clínica en particular, esto permite estandarizar la nomenclatura de las enfermedades. Sin embargo, el camino transitado por la cardiología moderna al abordar la clasificación y el enfoque diagnóstico de las MCP ha cambiado radicalmente en pocos años.

En su definición contemporánea<sup>(1)</sup>, las MCP fueron consideradas como aquellas “*enfermedades en las que el músculo cardíaco es estructural y funcionalmente anormal en ausencia de otras noxas que puedan explicar en grado suficiente las anomalías observadas como la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial, las valvulopatías o la enfermedad congénita*”. Aquí se incluían una gran variedad de desórdenes miocárdicos manifestados por fenotipos estructurales y funcionales muy variados, a menudo con una base genética. Así, las MCP fueron definidas como enfermedades “*primarias*” del miocardio cuando su causa no estaba aclarada, mientras que las de causa conocida o asociadas a desórdenes sistémicos se clasificaban como “*secundarias*” o específicas<sup>(2)</sup>.

El desafío de distinguir entre primarias y secundarias era ilustrado por el doble hecho de que muchas de las enfermedades clasificadas como primarias podían estar asociadas con manifestaciones extracardíacas mayores y, a la inversa, algunas MCP clasificadas como “*secundarias*” podían afectar el músculo cardíaco en forma predominante o hasta exclusiva. Incluso el término “*secundarias*” se siguió aplicando durante décadas para describir causas conocidas de afectación miocárdica como la MCP isquémica o la MCP valvular. Con el tiempo, esta distinción (primarias versus secundarias) se tornó tan impráctica como insostenible, en la medida en que las anomalías musculares fueron siendo atribuidas a diversas etiologías. Más tarde, la clasificación se expandió para incluir todas las enfermedades que afectaban el músculo cardíaco considerando diferentes rasgos etiológicos, anátomo-estructurales y fisiopatológicos predominantes, englobándolas como “*enfermedades del miocardio asociadas con disfunción cardíaca*”, e incluyendo las MCP dilatadas, las hipertróficas y las infiltrativas, entre otras<sup>(3)</sup>.

Sea como fuera, estos primeros sistemas de clasificación reconocían el escaso conocimiento sobre las causas subyacentes y la fisiopatología de los diferentes subtipos de MCP, asumiendo que existían diferentes entidades bajo la misma denominación.

Debido a que muchas MCP eran causadas por mutaciones en genes que codificaban varias proteínas miocárdicas, una alternativa válida era reclasificarlas según el defecto genético predominantemente implicado en su origen. Este panorama se abrió de la mano de la explosión en el desarrollo de las herramientas de diagnóstico genético.

Sin embargo, el camino que sigue el clínico desde el diagnóstico hasta el tratamiento muy raramente empieza con la identificación de una anomalía genética, sino que los pacientes suelen presentar síntomas y signos bastante inespecíficos o alteraciones en algún test de tamizaje. Además, aun cuando el defecto genético se conozca en una familia, la identificación de la enfermedad clínicamente relevante en los que portan los genes requiere siempre la caracterización de un fenotipo morfológico. Por lo tanto, se requería una clasificación orientada por la clínica que agrupara las enfermedades del músculo cardíaco según ciertas características morfológicas y funcionales, un método más útil para diagnosticar y tratar a los pacientes y sus familias.

El grupo de trabajo sobre enfermedades del pericardio y el miocardio de la Sociedad Europea de Cardiología propuso en 2008 una nueva clasificación basada en fenotipos morfológicos y funcionales, categorizándolas en familiares/genéticas y no familiares/no genéticas<sup>(4)</sup>. Estos autores propusieron un marco teórico de utilidad clínica basado en el reconocimiento de “banderas rojas” o “claves clínicas que pudieran ser usadas para guiar al clínico en la selección racional de las pruebas diagnósticas”, incluyendo las pruebas genéticas. La premisa básica era que la adopción de un esquema diagnóstico específico para las MCP, que combine los hallazgos obtenidos mediante una evaluación cardiológica convencional y parámetros no cardíacos y moleculares, tiene el potencial de aumentar la precisión diagnóstica y optimizar el consejo y el tratamiento de los pacientes con MCP y sus familiares.

Se reconoce que todos los datos obtenidos durante el proceso de razonamiento clínico, desde la historia clínica hasta los tests moleculares, tienen un cierto valor diagnóstico en cada etapa, por lo que los tests más sofisticados y caros no necesariamente serán los más informativos. Desde entonces, el abordaje de los pacientes con MCP definida o sospechada solo es posible desde una perspectiva de trabajo multidisciplinario. En la más reciente clasificación (2013), las MCP se agrupan en diversos fenotipos específicos morfo-funcionales, cada uno de ellos subclasificado en formas familiares y no familiares<sup>(5)</sup>. Algunas MCP son causadas por mutaciones de un solo gen, mientras que otras muestran un grado variable de agregación familiar que resulta de un complejo trasfondo genético y una interacción con desencadenantes ambientales. En esta clasificación, los pacientes en que se descubre una mutación *de novo* se asignan a su categoría de MCP familiar debido a que este desorden puede ser transmitido a su progenie. En el contexto de una enfermedad familiar, la información proporcionada por los familiares puede ofrecer claves para el diagnóstico, debido a la expresión variable de la enfermedad. Las formas no familiares, en cambio, se definen por la sola presencia de MCP en el paciente “objetivo”. Esto requiere descartar la enfermedad en familiares mediante un análisis genealógico y una evaluación clínica pertinente. Por lo tanto, en esta nueva perspectiva taxonómica la elucidación de una causa específica para una MCP puede influir directamente en el manejo de los pacientes y sus familiares. A su vez, obliga a un reanálisis de los datos clínicos durante todo el proceso de diagnóstico a medida que va surgiendo nueva información.

Se ha sugerido que las canalopatías y los trastornos de la conducción sean considerados como MCP debido a que estos desórdenes genéticos modifican las propiedades biofísicas y estructurales proteicas que determinan anomalías en la interfase y arquitectura de los canales iónicos miocitarios, una genuina alteración miocitaria. Sin embargo, a pesar de que los genes que codifican las proteínas de los canales iónicos podrían estar implicados también en algunos subgrupos de pacientes portadores de MCP dilatadas, trastornos de la conducción y arritmias, se asume que aún no existen argumentos suficientes para reclasificar las canalopatías como verdaderas MCP.

Estimulados por una área temática tan diversa y cambiante, este Especial sobre MCP debió limitar el temario a aspectos particulares y frecuentemente controvertidos de algunas entidades prevalentes, incluyendo inicialmente cuatro artículos de revisión a cargo de autores de renombre. En el primero de ellos, el Dr. Juan Pablo Costabel y colaboradores abordan el diagnóstico en pacientes con probable MCP dilatada, un tópico que resulta controversial debido a la necesidad de seleccionar los estudios de imagen de acuerdo a su rendimiento diagnóstico en diferentes subgrupos de pacientes.

Luego, el Dr. Alejandro Estrada y colaboradores discuten las estrategias dirigidas a estratificar el riesgo de muerte súbita en portadores de MCP hipertrófica con base en los hallazgos clínicos y los aportes de la imagenología multimodal y revisando las evidencias disponibles que apoyan la indicación de cardiodesfibrilador implantable y las medidas preventivas fundamentales.

En el tercer artículo, Carlos Fernández Cavalin y colaboradores pasan revista a la etiopatogenia de la displasia arritmogénica del ventrículo derecho en la edad pediátrica, discutiendo su abordaje diagnóstico y las estrategias de estratificación pronóstica.

Finalmente, los aportes de la genética al estudio y el manejo clínico de MCP son abordados magistralmente por MF Ortiz-Genga y colaboradores. Los autores proveen información de gran practicidad clínica a la hora de indicar e interpretar este nuevo arsenal diagnóstico en las MCP, garantizando que sus aportes representen un complemento útil a los hallazgos clínicos y las técnicas de imagen.

Esperamos que este valioso material sea de utilidad para los cardiólogos y médicos en general y que disfruten del mismo. Agradecemos especialmente a los autores que aceptaron gustosos nuestra invitación e hicieron posible su publicación.

Dres. Jorge Estigarribia, Federico Ferrando

## Bibliografía

1. **Abelmann WH.** Classification and natural history of primary myocardial disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 1984; 27 (2):73-94. PMID: 6382439
2. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J.* 1980; 44 (6):672-3. PMID: 7459150
3. **Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al.** Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93 (5):841-2. PMID: 8598070
4. **Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al.** Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008;29(2):270-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehm342
5. **Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, et al.** Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1448-58. doi: 10.1093/eurheartj/ehs397