

## **RESUMEN DE LA GUIA DE MIOCARDIOPATÍAS DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA 2023**

Josefina Parodi, Liliana Posada, Maria Juliana Rodriguez,  
Jairo Rendon, Gabriel Parma, Emmanuel Scatularo

*En representación del Consejo de Miocardiopatías  
de la Sociedad Interamericana de cardiología (SIAC)*

### **INTRODUCCIÓN**

El objetivo general de esta guía de la Sociedad Europea de Cardiología es ayudar a los profesionales de la salud a diagnosticar y tratar a los pacientes con cardiomiopatías de acuerdo con la mejor evidencia disponible. La mayoría de las recomendaciones se basan en estudios observacionales de cohortes y en opinión de expertos. Incluye una nueva descripción fenotípica de las miocardiopatías, destaca el papel de la evaluación de la fibrosis miocárdica ventricular mediante resonancia cardíaca, y tiene un enfoque multidisciplinario que tiene al paciente y su familia como su eje central.

### **GENERALIDADES**

#### **Diagnóstico**

El diagnóstico de las miocardiopatías se basa en la identificación de anomalías miocárdicas estructurales y/o funcionales, incluida la fibrosis miocárdica, que no sean explicadas únicamente por condiciones de carga o enfermedad coronaria. La identificación de un fenotipo de la miocardiopatía debe impulsar la búsqueda sistemática de la etiología subyacente. Los fenotipos propuestos en la nueva clasificación de la Guía de Miocardiopatías incluyen: Miocardiopatía Hipertrófica (MCH), Miocardiopatía Dilatada (MCD), Miocardiopatía No Dilatada del VI (MNDVI), Miocardiopatía Arritmogénica del VD (MCAVD), Miocardiopatía Restrictiva (MCR).

#### **Antecedentes y manifestaciones clínicas**

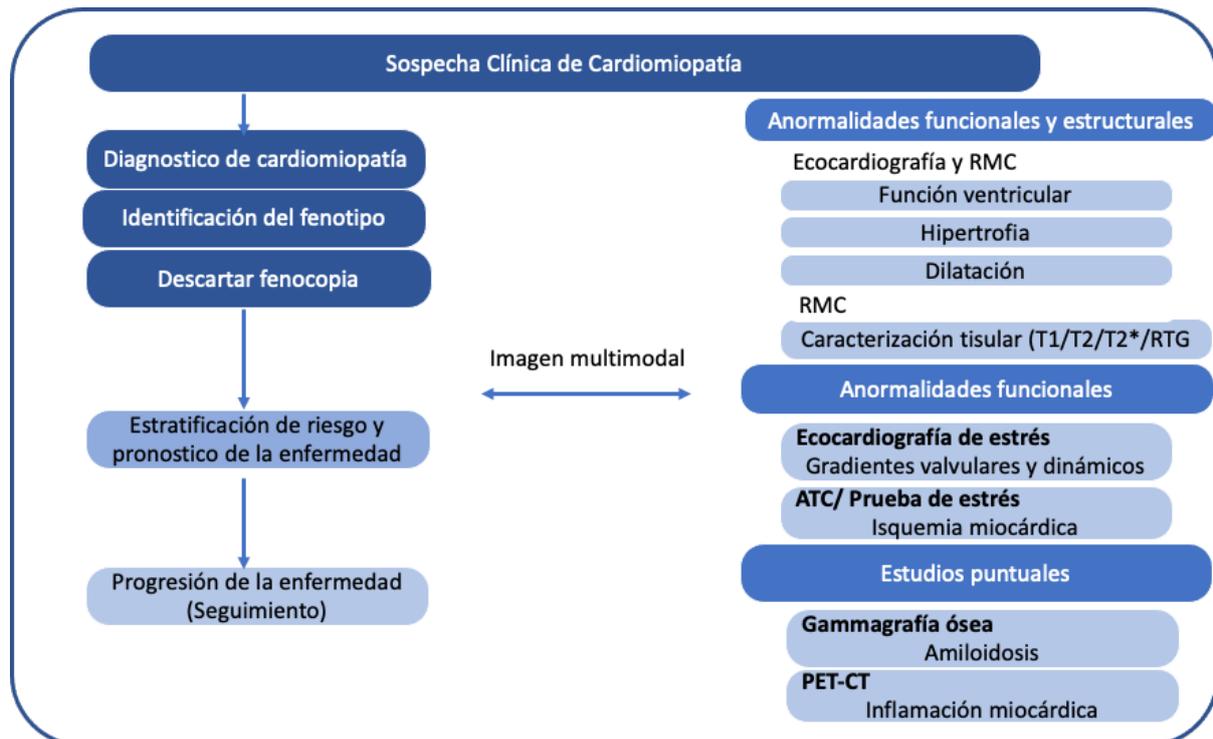
La edad es uno de los factores más importantes para el diagnóstico etiológico. Los trastornos metabólicos hereditarios y los síndromes dismórficos congénitos son más comunes en niños, y la amiloidosis afecta principalmente a adultos mayores. La evaluación de antecedentes familiares de tres a cuatro generaciones ayuda a identificar patologías con patrón de herencia mendeliana e identifica a otros miembros que pueden estar en riesgo de desarrollar la enfermedad.

Las miocardiopatías pueden manifestarse con síntomas clínicos como disnea, dolor torácico, palpitaciones o síncope, o pueden ser hallazgos incidentales de estudios de imágenes o de un estudio genético en cascada. Además existen una serie de síntomas no cardíacos habitualmente conocidos como “red flags” que actúan como indicadores para diagnósticos específicos.

#### **Estudios complementarios**

Los estudios complementarios son fundamentales para el diagnóstico fenotípico de las miocardiopatías (Figura 1)

Figura 1. Flujograma diagnóstico en las Miocardiopatías



RMC: resonancia magnética cardíaca; ATC: angiografía tomografía coronaria por tomografía computarizada; RTG: realce tardío con gadolinio; VI, ventricular izquierdo; PET, tomografía por emisión de positrones

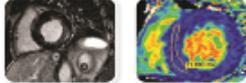
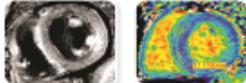
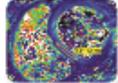
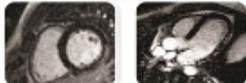
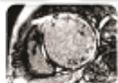
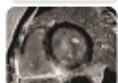
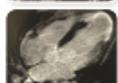
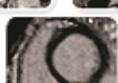
El electrocardiograma (ECG) en reposo suele ser la primera prueba que sugiere una miocardiopatía. Las anomalías del ECG son comunes en todos los subtipos, y habitualmente preceden a otras manifestaciones fenotípicas. Aunque suele ser inespecífico, existen características particulares que pueden sugerir un diagnóstico. Las arritmias son comunes en muchas miocardiopatías

Es habitual el hallazgo de niveles elevados de péptidos natriuréticos y troponina de alta sensibilidad (hs-cTnT), los cuales se asocian con eventos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca (IC) y muerte. Las pruebas de laboratorio ayudan además a detectar afecciones extracardiacas que causan o exacerban la IC. Los niveles de creatinina quinasa (CPK) sérica persistentemente elevados pueden sugerir miopatías o trastornos neuromusculares.

El ecocardiograma es la principal herramienta para el diagnóstico y el seguimiento (**Indicación IB**): Las imágenes de deformación miocárdica (speckle tracking) son un marcador más sensible y precoz que la fracción de eyección (FE) para detectar disfunción del ventriculo izquierdo (VI), y pueden ayudar a discriminar entre fenocopias de MCH. La ecocardiografía de estrés fuera de la búsqueda de isquemia es útil para identificar obstrucción del tracto de salida del VI (OTSVI) en esfuerzo en pacientes sintomáticos con MCH.

La resonancia magnética cardíaca (RMC) es el gold standard para evaluar la anatomía y función cardíaca, la fibrosis miocárdica (relacionado con el pronóstico) y la caracterización tisular, y se recomienda realizar en todo paciente con sospecha de miocardiopatía durante la valoración inicial (**Indicación IB**). El protocolo debe incluir secuencias de imágenes de cine, secuencias ponderadas en T1 y T2, T1 mapping pre y posterior al contraste y realce tardío con gadolinio (RTG). Las técnicas de mapping permiten la caracterización tisular y evalúan fibrosis sin necesidad de contraste. Ante la sospecha de hemocromatosis se debe emplear el mapeo T2\*. La **Figura 2** resume los principales hallazgos en RMC según el fenotipo, y la sospecha clínica derivada del hallazgo.

Figura 2. Principales hallazgos en la RMC.

| Fenotipo | Hallazgos   | Ejemplos de RMC   | Enfermedad Especifica        |
|----------|---|---|------------------------------|
| CMH      | HVI concéntrica, RTG posterolateral TI nativo bajo  |    | Enfermedad de Anderson-Fabry |
|          | RTG subendocárdico difuso TI nativo alto  |    | Amiloidosis                  |
|          | RTG parcheado medial en zonas de hipertrofia  |    | CMH sarcomerica              |
| CMD      | T2* corto   |    | Hemocromatosis               |
|          | RTG subepicárdico   |    | Post-miocarditis             |
|          | RTG epicárdico en la pared lateral  |    | Distrofias                   |
|          | RTG subepicárdico y medial en septum basal +/- extensión inferolateral y puntos de inserción del VD |    | Sarcoidosis                  |
|          | RTG transmural apical   |   | Enfermedad de Chagas         |
| CVIND    | RTG patrón anular y/o subepicárdico   |  | Variantes DSP, FLNC, DES     |
|          | RTG septal medial   |  | Laminopatía                  |
| CAVD     | Grasa y RTG transmural del VD mas subepicárdico-medial de la pared libre del VI                     |  | Variante desmosómica         |
| CMR      | Obliteración parcial del VD o VI + RTG endocárdico  |  | FEM/hipereosinofilia         |

La medicina nuclear es particularmente útil en el diagnóstico etiológico de la amiloidosis cardíaca mediante centellograma con bifosfonatos (**Indicación IB**). La PET con 18FDG es útil en la identificación de inflamación miocárdica asociada con sarcoidosis activa (**Indicación IIaC**).

La tomografía cardiaca se utiliza para detectar enfermedad coronaria, malformaciones vasculares congénitas, patología pericárdica y otras afecciones toracopulmonares.

La biopsia endomiocárdica (BEM) con inmunohistoquímica e identificación de genomas virales sigue siendo el estándar para identificar inflamación secundaria a una miocarditis viral o autoinmune. Se debe emplear la microscopía electrónica cuando se sospecha miocardiopatías mitocondriales o por almacenamiento como enfermedad de Fabry. La BEM debe reservarse para situaciones específicas (**Indicación IIaB**).

## Estudio Genético

Las miocardiopatías familiares son generalmente enfermedades monogénicas (*Mendelianas*), que se heredan con un patrón principalmente autosómico dominante, aunque también se observan patrones de herencia recesiva, ligada al cromosoma X y mitocondrial (matrilínea). Los genes más comúnmente relacionados con diferentes tipos de miocardiopatías se enumeran en la **Tabla 2**. En MCR y MNDVI diferentes genes han sido propuestos pero aún no clasificados por ClinGen.

Las miocardiopatías se caracterizan por una marcada heterogeneidad genética y alélica, es decir, muchas variantes (*mutaciones*) diferentes en muchos genes diferentes pueden causar el mismo fenotipo. Además, a menudo muestran fenómenos de penetrancia incompleta y relacionada con la edad, así como expresividad variable. Es decir, no todas las personas que llevan una variante causativa manifiestan la enfermedad y, entre las que lo hacen, existe una amplia variabilidad en la edad de inicio y la gravedad de la enfermedad. Por lo tanto, mientras que algunas personas pueden tener una enfermedad grave que requiere un trasplante cardíaco a una edad temprana, otras pueden permanecer sin expresión durante toda su vida. Esta variabilidad podría deberse a la heterogeneidad entre las variantes causativas, la contribución adicional de factores genéticos y no genéticos (clínicos o ambientales como la hipertensión en la MCH, el ejercicio en la miocardiopatía arritmogénica, el embarazo, etc).

En las diferentes miocardiopatías, el rédito diagnóstico del estudio genético (es decir, la identificación de una variante probablemente causal) es relativamente bajo, pudiendo ser tan bajo como el 40% en la MCH y 30% en la MCD, pero esto varía según las características pretest del paciente. Además, existe evidencia empírica de una compleja herencia poligénica principalmente en fenotipos de MCH y MCD.

Las pruebas genéticas en las miocardiopatías con evidente comportamiento familiar se han convertido en parte de la evaluación estándar, centrándose en primera instancia en los genes fuertemente asociados con el fenotipo, seguido de una secuenciación más extensa ante resultado negativo si la sospecha persiste. Los casos aparentemente esporádicos pueden igualmente tener una causa genética, ya sea debido a la penetrancia incompleta en antepasados, a variantes de novo, o, menos comúnmente, a una herencia autosómica recesiva. Una prueba genética con hallazgo “positivo” de una variante puede ofrecer 5 resultados: benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto (VUS), probablemente patogénica (PP), o patogénica (P).

Una vez que se establece una causa genética en un miembro de la familia (conocido como caso índice), otros miembros de la familia pueden someterse al estudio solo para esa variante PP/P causal (conocido como estudio en cascada). Si bien el hallazgo de una VUS en un caso índice no debería gatillar un estudio familiar en cascada, en ocasiones se realiza para lograr la “segregación”, es decir, permitir la interpretación de la patogenicidad de la VUS según los hallazgos en otros miembros de la familia.

Las pruebas genéticas tienen numerosos beneficios: (i) confirmar el diagnóstico; (ii) informar sobre el pronóstico; (iii) influir en la selección del tratamiento; (iv) influir en la gestión reproductiva; (v) descartar de la necesidad de seguimiento en familiares no portadores.

La nueva guía recomienda con un nivel de **indicación IB** la realización de un estudio genético a un paciente que cumpla criterios claros de miocardiopatía, así como al estudio en cascada en familiares en variantes PP/P, iniciando por los familiares de primer orden, siempre asociado a un consejo genético pre y post test impartido por profesionales con formación específica para tal fin. Esta indicación representa una novedad respecto a guías previas, donde aún no se daba jerarquía a la importancia del estudio genético en las miocardiopatías.

Tabla 2. Genes asociados con Miocardiopatías monogénicas no sindrómicas y sus contribuciones relativas a diferentes fenotipos.

| FENOTIPO     | EVIDENCIA GENES ASOCIADOS |   |  |  |
|--------------|---------------------------|---|--|--|
|              | MIOCARDIOPATÍA            | DEFINITIVA  | MODERADA   | LIMITADA   |
| <b>MCH</b>   |                           | ABCC9, ACTC1, ALPK3, BAG3, CACNA1C, CAV3, COX15, CRYAB, CSRP3, DES, FHL1, FLNC, FXN, GAA, GLA, LAMP2, LDB3, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, PLN, PRKAG2, PTPN11, RAF1, RIT1, SLC25A4, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTR | ACTN2, JPH2, TNNC1, TRIM63,                            | ACTA1, ANKRD1, CACNB2, CALR3, CASQ2, DSP, KCNQ1, KLF10, MYH6, MYLK2, MYOM1, MYOZ2, MYPN, NEXN, OBSCN, PDLIM3, RYR2, TCAP, TMPO, TTN, VCL.  |
| <b>MCD</b>   |                           | BAG3, DES, DMD, DSP, FLNC, PLN, RBM20, SCN5A, TNNC1, TNNT2, TTN   | ACTC1, ACTN2, JPH2, LMNA, MYH7, NEXN, TNNI3, TPM1, VCL | ABCC9, ANKRD1, CSRP3, CTF1, DSG2, DTNA, EYA4, GATAD1, ILK, LAMA4, LDB3, LRRC10, MIB1, MYBPC3, MYH6, MYL2, MYL3, MYPN, NEBL, NKX2-5, NPPA, OBSCN, PDLIM3, PKP2, PLEKHM2, PRDM16, PSEN1, PSEN2, SGCD, TBX20, TCAP, TMPO, TNNI3K, |
| <b>MCAVD</b> |                           | DSC, DSG2, DSP, JUP, PKP2, TMEM43   | DES, PLN,  | ACTC1, CDH2, CTNNA3, LDB3, LMNA, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, RYR2, SCN5A, TGFB3, TJP1, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN  |

## Manejo terapéutico

### A- Insuficiencia cardíaca

El tratamiento de la IC debe basarse en las guías generales, en relación al tratamiento farmacológico, a la indicación de terapia de resincronización cardíaca (TRC), y trasplante cardíaco. Existe evidencia de mejoría de la FE principalmente en MCD de causa genética, en cuyo caso se aconseja no suspender la terapia. En MCH y MCR el tratamiento farmacológico clásico de IC debe individualizarse ya que no ha demostrado beneficio suficiente, y debe evitarse la hipovolemia. Considerar el trasplante en pacientes con síntomas refractarios y no respuesta a terapia instaurada, incluso con FE preservada en pacientes con MCR o MCH. El tratamiento en pacientes con genotipo positivo de MCD pero sin dilatación con el fin de retrasar su expresión es controversial.

### B- Arritmias supraventriculares.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más común (prevalencia alrededor de 30%) en todas las miocardiopatías y se asocia con un mayor riesgo de eventos cardioembólicos, IC y muerte. El manejo debe basarse en las guías generales de FA. En estrategia de control de frecuencia cardíaca (FC), los betabloqueantes (BB) son la opción preferida dada la seguridad establecida. La digoxina es una alternativa ante contraindicación o intolerancia, principalmente en pacientes con IC, monitoreando estrechamente los niveles de digoxinemia. La ablación del nodo AV y marcapasos definitivo, con o sin TRC, es una alternativa en pacientes con mal control de FC sintomáticos. Respecto al control de ritmo, se debe siempre considerar la ablación con mapeo. Se recomienda precaución al utilizar antiarrítmicos en esta población, limitado principalmente a amiodarona o sotalol.

La amiloidosis cardíaca, la MCH y la MCR se asocian con un riesgo particularmente mayor de accidente cerebrovascular (ACV). La escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc no se ha estudiado específicamente en el escenario de estas miocardiopatías, por lo cual independientemente de su puntaje la presencia de FA es una indicación para anticoagulación. En el resto de las miocardiopatías se aconseja usar la escala, pero la decisión debe ser individualizada. Los DOACs no se han probado específicamente en miocardiopatías.

### C- Arritmias ventriculares.

Se debe actuar acorde a las recomendaciones generales. Los antiarrítmicos aprobados en miocardiopatías son amiodarona, sotalol y otros BB. La ablación con catéter en arritmias ventriculares incesantes y tormenta eléctrica que no responden a antiarrítmicos, puede ser especialmente útil en arritmias relacionadas con escaras. En casos refractarios y cuando la ablación no está indicada se puede considerar la modulación autonómica (bloqueo del ganglio estrellado o denervación simpática cardíaca)

### D- Desfibrilador automático implantable (DAI)

La decisión de implantar un DAI es diferente para cada fenotipo de miocardiopatía, pero debe siempre tener en consideración la calidad de vida y la ausencia de enfermedades que puedan impactar su expectativa de vida. Las calculadoras de riesgo de muerte súbita (MS) para los distintos fenotipos pueden ser útiles para predecir el riesgo de MS, pero la toma de decisiones siempre debe ser individualizada teniendo en cuenta otros factores de riesgo como el monto de fibrosis miocárdica y el trastorno genético subyacente si fuera conocido. Las recomendaciones generales de colocación de DAI se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones para el DAI en pacientes con miocardiopatía

| Recomendaciones  | clase | nivel |
|--|-------|-------|
| <b>Prevención secundaria</b>   |       |       |
| Se recomienda la implantación de un DAI:   |       |       |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>en pacientes con MCH, MCD y MCAVD que han sobrevivido a un paro cardíaco debido a TV o FV, o que tienen arritmia ventricular sostenida espontánea que causa síncope o compromiso hemodinámico en ausencia de causas reversibles.</li> </ul> | I     | B     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>en pacientes con MNDVI y MCR que han sobrevivido a un paro cardíaco debido a TV o FV, o que tienen arritmia ventricular sostenida espontánea que causa síncope o compromiso hemodinámico en ausencia de causas reversibles.</li> </ul>      | I     | C     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe considerar el implante de un DAI en pacientes con miocardiopatía que presentan TV hemodinámicamente tolerada, en ausencia de causas reversibles.</li> </ul>   | Ila   | C     |

| <b>Prevención primaria</b>  |     |   |
|---|-----|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Se recomienda una estratificación integral del riesgo de MS en los pacientes con miocardiopatía que no hayan sufrido un paro cardíaco o una arritmia ventricular sostenida en la evaluación inicial y en intervalos de 1 a 2 años, o siempre que haya un cambio en el estado clínico.</li> </ul> | I   | C |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>El uso de scores validados de MS como ayuda para la toma de decisiones compartida al ofrecer la implantación de un DAI, cuando esté disponible: <sup>e</sup></li> </ul>  |     |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>En todo paciente con MCH.</li> </ul>   | I   | B |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>debe considerarse en pacientes con MCD, MNDVI y MCAVD.</li> </ul>  | Ila | B |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Si un paciente con miocardiopatía requiere la implantación de un marcapasos, se debe considerar una estratificación integral del riesgo de MS para evaluar la necesidad de la implantación de un DAI.</li> </ul>   | Ila | C |

## SOCIEDAD INTERAMERICANA

| <b>Elección del DAI</b>  |     |   |
|--|-----|---|
| <p>Cuando está indicado un DAI, se recomienda evaluar si el paciente podría beneficiarse de CRT.</p>   | I   | A |
| <p>Los desfibriladores subcutáneos deben considerarse como alternativa a los transvenosos en pacientes con indicación de DAI cuando no se prevé terapia de estimulación por bradicardia, resincronización cardíaca o estimulación antitaquicardia.</p> | Ila | B |
| <p>El desfibrilador automático portátil debe considerarse para pacientes adultos con indicación de DAI de prevención secundaria que temporalmente no son candidatos para el implante de DAI.</p>   | Ila | C |

## **MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA**

### **Diagnóstico**

La MCH se define por hallazgo en adultos de un espesor parietal del VI  $\geq 15$  mm en cualquier segmento miocárdico que no se explique por condiciones de carga, o  $\geq 13$  mm en familiares de pacientes con MCH. En familiares de pacientes con MCH la presencia de anomalías morfológicas o ECG asociadas aumenta la sospecha. La HVI puede encontrarse en cualquiera de los 17 segmentos del VI, e incluso en el ventrículo derecho (VD) de manera aislada. Es importante documentar la presencia de OTSVI en reposo y con maniobra de Valsalva, y en ejercicio en pacientes sintomáticos si las maniobras de Valsalva no inducen una OTSVI  $\geq 50$  mmHg. No se recomienda la provocación con dobutamina.

La OSTVI medio-ventricular ocurre en el 10% de los pacientes, los cuales tienden a ser muy sintomáticos y presentan mayor riesgo de evolución a IC avanzada. Un 25% de estos pacientes además presenta aneurisma apical de VI, en quienes debería analizarse la indicación de anticoagulación, incluso en ausencia de trombo.

La RMC es especialmente útil en HVI localizadas en la pared lateral de VI y apicales. El RTG está en el 65% de los pacientes, en un patrón parcheado medioventricular en las áreas de mayor HVI y en los puntos de inserción del VD. El RTG se asocia a rigidez miocárdica y remodelado adverso, y peor pronóstico. La RMC además sirve para sugerir diagnósticos específicos de MCH (caracterización tisular) o para diferenciarla de la adaptación fisiológica en atletas (sin RTG). Los pacientes jóvenes con MCH incipientes pueden no presentar RTG.

El rédito del estudio genético ronda el 40-60%, siendo mayor en pacientes jóvenes con antecedentes familiares de MCH, y menor en hombres mayores con hipertensión arterial. Las variantes de genes de proteínas del sarcómero son las más frecuentes. No obstante, menos del 5% de los pacientes adultos y hasta el 25% de los niños con MCH tendrán una variante causal en un gen que genera una fenocopia de MCH. La importancia del diagnóstico de las fenocopias radica en que estas suelen tener un manejo diferenciado con un tratamiento específico que modifica el curso natural de la enfermedad.

La mayoría de los pacientes con MCH son asintomáticos y tienen una esperanza de vida normal. Los síntomas suelen ocurrir muchos años después de la manifestación en ECG o imágenes.

### **Tratamiento**

En pacientes sintomáticos con OTSVI el tratamiento de primera línea son los BB no vasodilatadores, agregando disopiramida o verapamilo/diltiazem de segunda línea. Los diuréticos a dosis bajas se pueden usar con precaución para mejorar la disnea asociada, evitando la hipovolemia.

Como novedad la guía europea menciona a los Inhibidores de la ATPasa cardíaca. El mavacamten actúa reduciendo la formación de puentes cruzados de actina-miosina, lo que reduce la contractilidad y el consumo energético del miocardio. En el EXPLORER-HCM trial en MCH obstructiva sintomática en CF II-III con FE  $> 55\%$ , el mavacamten redujo la OTSVI y mejoró la capacidad de ejercicio, con un buen perfil de seguridad. En VALOR-HCM trial, el mavacamten redujo la necesidad de indicación de reducción septal. Subestudios de imágenes sugieren que el mavacamten reduce la masa miocárdica, el espesor parietal y el volumen auricular. Aficamten, otra molécula en su clase, demostró en el REDWOOD-HCM trial reducir la OTSVI y los niveles de péptidos natriuréticos. Los inhibidores de ATPasa cardíaca se recomiendan en segunda línea.

El tratamiento invasivo (reducción septal con miectomía quirúrgica o ablación con alcohol) debe considerarse en pacientes con OTSVI  $\geq 50$  mmHg y síntomas graves pese al tratamiento médico óptimo (TMO). También puede considerarse en pacientes con síntomas leves (CF II) y regurgitación mitral relacionada con SAM, FA o dilatación de la AI. No existen ensayos aleatorizados que los comparen, pero varios metaanálisis han mostrado que tienen similar respuesta clínica y mortalidad. Se considera que la ablación conlleva más necesidad de marcapaso definitivo posterior, mayor persistencia de gradientes elevados, y mayor necesidad de un nuevo tratamiento.

El riesgo de MS en adultos con MCH ronda el 1-2% anual, y en niños el 1.2-1.5%. Las calculadoras utilizadas para predecir el riesgo de MS son el HCM Risk-SCD y el HCM Risk-Kids. A diferencia de la guía americana, ésta no recomienda indicar DAI de rutina ante situaciones aisladas como aneurisma apical, FE <50%, respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio, o sólo por mutaciones sarcoméricas de riesgo, ya que no hay evidencia sólida que lo respalde. No obstante, sí agrega evaluar la indicación de DAI en pacientes con RTG  $\geq 15\%$  en pacientes con riesgo de MS bajo o moderado por scores.

## **MIOCARDIOPATÍA DILATADA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO**

### **Diagnóstico**

Presencia de dilatación del VI (definido como diámetro diastólico de VI indexado  $>2$  DS de la media) y disfunción sistólica (FEVI <50%) que no se explica por condiciones de carga anormales o enfermedad coronaria. En screening de familiares de pacientes con diagnóstico de MCD, la presencia de dilatación aislada del VI con FE preservada o la presencia de una variante causal familiar es suficiencia para el diagnóstico. En ausencia de información genética concluyente en una familia, la MCD se considera familiar si: uno o más familiares de 1° o 2° grado tienen MCD, o cuando ha ocurrido una muerte súbita en un familiar de 1° grado a cualquier edad con diagnóstico establecido de MCD.

La etiología de la MCD es muy heterogénea e incluye causas hereditarias y adquiridas, como tóxicas, autoinmunidad, enfermedades infecciosas, de almacenamiento y taquiarritmias. El 30-40% de los casos de MCD son atribuibles a variantes patogénicas, con gran superposición con genes causales de otros fenotipos de miocardiopatías. No obstante, existen modificadores de la enfermedad (epigenéticos, embarazo, hipertensión, abuso de alcohol y otras toxinas) que pueden agravar o desencadenar la MCD, lo cual obliga a analizar la interacción entre causas hereditarias y adquiridas a la hora de buscar el diagnóstico preciso. Incluso se han encontrado variantes patogénicas en hasta el 10-15% de pacientes con diagnóstico de MCD secundaria a quimioterapia, alcohólica o periparto. En este contexto, la guía recomienda realizar estudio genético a todo paciente portador de MCD, no solamente con fines diagnósticos y de screening familiar, el cual ha demostrado ser costo-efectivo, porque modifica la conducta terapéutica al indicar un DAI.

### **Tratamiento**

Se recomienda aplicar las guías generales de insuficiencia cardiaca y las de arritmias. Las recomendaciones para disfunción o dilatación del VI asintomática son escasas. Se encuentra activo el ensayo EARLY-Gene para probar la utilidad del candesartán para prevenir la disfunción/dilatación del VI en pacientes con genotipo positivo y fenotipo negativo.

Respecto al riesgo de MS, esta guía introduce como novedad la utilidad del estudio genético en la evaluación del riesgo en pacientes con MCD, además de las indicaciones tradicionales de DAI. Se recomienda considerar un DAI en pacientes con un genotipo asociado con alto riesgo de muerte súbita y FEVI  $>35\%$ , en presencia de factores de riesgo adicionales como el RTG en la RMC. La **Tabla 3** resume los factores de alto riesgo a tener en cuenta según el genotipo.

Tabla 3. Genotipos de alto riesgo y factores asociados con mayor riesgo de muerte súbita

| Gen                       | Riesgo de MS | Predictores de MS  |
|---------------------------|--------------|--|
| LMNA                      | 5 - 10%      | Riesgo a 5 años de arritmia mortal según score de riesgo LMNA ( <a href="https://lmna-risk-vta.fr">https://lmna-risk-vta.fr</a> )  |
| Variantes truncas de FLNC | 5 - 10%      | RTG en RMC.<br>FE <45%   |
| TMEM 43                   | 5 - 10%      | Hombre<br>Mujer y un criterio de riesgo (RTG en RMC, FE <45%, TVNS, EV frecuentes >200 en Holter de 24 hs)   |
| PLN                       | 3 - 5%       | RTG en RMC.<br>FE <45%.<br>TVNS.<br>Riesgo a 5 años de arritmia mortal según score de riesgo PLN ( <a href="https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny">https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny</a> ) |
| DSP                       | 3 - 5%       | RTG en RMC.<br>FE <45%   |
| RBM20                     | 3 - 5%       | RTG en RMC.<br>FE <45%   |

### **MIOCARDIOPATÍA NO DILATADA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO**

#### **Diagnóstico**

Presencia de cicatriz no isquémica o reemplazo graso en ausencia de dilatación del VI, con o sin anomalías de motilidad parietal, o hipocinesia difusa del VI sin cicatriz, que no se explica por condiciones de carga anormales o enfermedad coronaria. La presencia de FE <50% o anomalías ECG en un familiar de 1° grado de un individuo con MNDVI es altamente sugestiva de MNDVI. Además de la RMC la cual es la herramienta indispensable para este fenotipo, el strain ecocardiográfico puede identificar disfunción miocárdica precoz. Del mismo modo que en la MCD, las pruebas genéticas están indicadas en todos los pacientes con MNDVI, ya que la identificación de ciertas variantes podrían contribuir a la indicación de implante de DAI, además de gatillar el screening familiar. La BEM podría confirmar el diagnóstico de enfermedades autoinmunes, y se debe reservar para situaciones donde el resultado determine el tratamiento. La mayoría de los pacientes son asintomáticos, pero algunos pacientes pueden debutar con MS o arritmias ventriculares graves.

#### **Tratamiento**

El tratamiento y las indicaciones de DAI son las mismas que para la MCD.

### **MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA DEL VENTRÍCULO DERECHO**

#### **Diagnóstico**

Atrofia miocárdica progresiva con reemplazo fibro-graso que típicamente afecta el VD, pero puede afectar también al VI. Se manifiesta generalmente en la segunda a cuarta década de la vida. La presentación clínica más frecuente son extrasístoles ventriculares o taquicardia ventricular (TV) con morfología de BCRI. La inversión de la onda T en precordiales derechas (V1-V3) o dilatación del VD en un ECG pueden hacer sospechar el diagnóstico. Los criterios de Padua son los más utilizados en la actualidad para el diagnóstico. En el ecocardiograma, el hallazgo clave son las anomalías del movimiento de la pared y la dilatación o disfunción del VD, mientras que la RMC además permite identificar el reemplazo fibro-graso. La BEM es útil cuando la valoración no invasiva es no concluyente. Los genes relacionados con MCA involucran principalmente a proteínas de los desmosomas. Las variantes patogénicas se identifican hasta en un 60% de estos pacientes. Los pacientes pueden presentar palpitaciones o síntomas de IC en etapas más tardías.

## Tratamiento

Los BB constituyen la primera opción para reducir la carga arrítmica, siendo la amiodarona o flecainida de segunda línea. La ablación con catéter debe ser considerada en pacientes con TV incesante o descargas apropiadas frecuentes del DAI a pesar del TMO. La denervación simpática reduce la carga arrítmica pero no previene la muerte súbita. Contraindicar el ejercicio físico intenso disminuye la progresión de la enfermedad y reduce la carga arrítmica.

La recomendación de DAI en prevención primaria debe ser individualizada tomando en cuenta los factores de alto riesgo: síncope arrítmico, TV no sostenida, FE VD <40%, FE VI <45%, TV monomórfica sostenida inducida por estimulación eléctrica. Se recomienda utilizar la herramienta calculadora de riesgo de MCAVD actualizada en 2019.

## **MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA**

La miocardiopatía restrictiva (MCR) presenta parámetros específicos en el ecocardiograma que representan la fisiología restrictiva, con presiones de llenado elevadas basalmente en ausencia de IC descompensada, aunque estos hallazgos suelen ser claros en las etapas avanzadas. Suelen presentar IC con FE preservada, con congestión predominantemente derecha.

La RMC distingue la MCR de la pericarditis constrictiva, proporciona información sobre la presencia y extensión de la fibrosis miocárdica, y contribuye a distinguir las enfermedades metabólicas de las inflamatorias. El cateterismo cardíaco derecho debe realizarse en casos en los que el diagnóstico es dudoso y para ayudar en la evaluación y el momento del trasplante cardíaco. La BEM es una herramienta de diagnóstico de precisión en cardiodesminopatías restrictivas, la hemocromatosis, las miocardiopatías mitocondriales y enfermedades de almacenamiento lisosomal. Se deben evaluar manifestaciones extracardíacas

Las MCR hereditarias se presentan con mayor frecuencia como un trastorno autosómico dominante y, con menos frecuencia, autosómico recesivo o esporádico (estructuras sarcoméricas y filamentos intermedios citoesqueléticos). Aunque todos los genes sarcoméricos principales pueden causar MCR, el gen TNNI3 que codifica la troponina I de filamento delgado es el más frecuente. La MCR por acumulación intramiofibrilar de proteínas defectuosas desplegadas se demuestra en defectos de los genes DES, FLNC y BAG3. Las enfermedades infiltrativas hereditarias también pueden causar MCR, la más común es la amiloidosis, causada por variantes patogénicas en el gen TTR.

El diagnóstico etiológico preciso es esencial para las fenocopias genéticas con tratamientos diana disponibles: reemplazo enzimático para la enfermedad de Anderson-Fabry o la glucogenosis como la enfermedad de Pompe, flebotomía terapéutica para la hemocromatosis, terapias inmunosupresoras para la sarcoidosis, medicamentos biológicos para enfermedades autoinmunes, y eliminación de las

causas tóxicas. Asimismo, determinan el pronóstico y riesgos de recurrencia en pacientes candidatos a trasplante cardíaco.

La MCR es la de peor pronóstico de todos los fenotipos de miocardiopatía, y depende de la severidad de la fisiología restrictiva, independientemente de la causa subyacente. Las características clínicas asociadas con mayor riesgo de muerte o trasplante incluyen IC, FE reducida, aumento del tamaño de la aurícula izquierda, síncope. En pacientes adultos con MCR genética, la principal causa de muerte es la insuficiencia cardíaca (más del 40%), con una tasa de supervivencia a 5 años de aproximadamente 50% en cohortes que incluyen pacientes con MCH y fisiología restrictiva. Hasta el 75% de los pacientes supervivientes presentan insuficiencia cardíaca y el resultado es la muerte o el trasplante de corazón

## **AMILOIDOSIS**

La amiloidosis cardíaca (AC) se caracteriza por el depósito extracelular de proteínas mal plegadas en el miocardio con la propiedad histológica patognomónica de birrefringencia verde cuando se observa bajo luz de polarización cruzada después de teñirla con rojo Congo. Es causante de cuadros clínicos como HFpEF, estenosis aórtica o HVI inexplicable, particularmente en los ancianos. La mayoría de los casos corresponden a amiloidosis de cadenas ligeras (AL) o amiloidosis por transtiretina (ATTR), ya sea en su forma hereditaria (ATTRv) o adquirida (ATTRwt). La forma ATTRwt, se asocia con el envejecimiento y se considera actualmente la forma más frecuente en todo el mundo.

Se debe sospechar AC en pacientes con aumento del espesor de la pared del VI en presencia de señales de alerta cardíacas o extracardíacas y/o en situaciones clínicas específicas. Los criterios de diagnóstico invasivos se aplican a todas las formas, mientras que los criterios no invasivos se aceptan sólo para ATTR. Los criterios invasivos incluyen la demostración de fibrillas de amiloide dentro del tejido cardíaco o, alternativamente en una biopsia extracardíaca acompañada de signos característicos de AC en la ecocardiografía o en la RMC. Los criterios no invasivos incluyen hallazgos típicos de la ecocardiografía/RMC combinados con hallazgos típicos en tomografía computarizada por emisión de fotones grado 2 o 3, o captación de radiotrazador miocárdico en 99mTc-pirofosfato (99mTc-PYP) y exclusión de una discrasia clonal mediante dosaje de cadenas ligeras libres en suero, electroforesis de proteínas en suero y orina con inmunofijación. La gammagrafía planar y SPECT junto con la evaluación de proteínas monoclonales seguida de RMC y/o biopsia cardíaca/extracardíaca permite un diagnóstico apropiado. Se recomiendan las pruebas genéticas de TTR en todos los pacientes con AC ATTR, independientemente de su edad.

La AC se asocia enfermedad de la conducción eléctrica y bloqueo AV avanzado, y con IC con FE preservada. El umbral para la indicación de marcapasos debe ser bajo. El papel del DAI en AC no se conoce, pero los datos disponibles no respaldan su uso en la prevención primaria.

La terapia específica para la AC AL se basa en el tratamiento del problema hematológico subyacente con quimioterapia o autotrasplante de células madre. La estabilización de la transtiretina y la reducción de su producción son la base del tratamiento de la AC TTR. Tafamidis redujo la mortalidad por todas las causas y las hospitalizaciones cardiovasculares en ATTR, y el mayor efecto se logró en pacientes en clase funcional I y II. Se están realizando estudios adicionales con otros agentes estabilizantes y otras moléculas que reducen la producción de TTR

## **MIOCARDIOPATÍA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**

Las miocardiopatías de inicio en lactantes (<1 año) pueden ser diferentes a la de los niños mayores, adolescentes y adultos.

Ante el fenotipo de MCH es obligatorio excluir errores congénitos del metabolismo, incluida la enfermedad de Pompe y Fabry, y trastornos mitocondriales, ya que pueden recibir tratamiento específico (reemplazo enzimático). La MCH sarcomérica en lactantes es rara y agresiva. Ante la presencia de MCH e hipotonía muscular y aumento de CPK se debe sospechar miocardiopatías neuromusculares.

Cuando el fenotipo es de MCD, principalmente con hipertrabeculación del VI, se deben considerar otras enfermedades mitocondriales como el síndrome de Barth.

La MCR pura es rara en los lactantes, y se asocia con un mal pronóstico.

Finalmente, los fenotipos de MCAVD y MNDVI son muy raros en los lactantes, pero hasta el 15% de los pacientes con MCA presentan una enfermedad de inicio pediátrico y un fenotipo grave.

La evidencia para indicar tratamiento en población pediátrica se traspala de la evidencia en adultos, o se basa en un número limitado de estudios clínicos, sin evidencia actual para indicar ARNI o iSGLT2

### **MIOCARDIOPATÍAS Y DEPORTE**

Las miocardiopatías son la principal causa de MS relacionada con el ejercicio en jóvenes en el mundo occidental. En forma general se recomienda el ejercicio regular de intensidad baja a moderada en todas las personas con miocardiopatía, pero no se recomiendan las disciplinas deportivas en las que el síncope puede provocar lesiones fatales o peligro para otros. La guía realiza recomendaciones individuales según el fenotipo:

-MCH: el ejercicio moderado puede ser beneficioso y seguro, pero la evidencia sobre el ejercicio intenso o competitivo todavía es limitada: puede considerarse en pacientes con genotipo positivo fenotipo negativo, así como en un grupo selecto de pacientes con MCH leves, sin OSTVI ni arritmias ventriculares inducidas, y con un perfil de bajo riesgo.

-MCAVD: hay datos que sugieren que el ejercicio de alta intensidad se asocia con aceleración del fenotipo y mayor carga arritmica, incluidos aquellos que son genotipo positivo - fenotipo negativo, y particularmente aquellos con variantes en PKP2. Se recomienda no hacer ejercicio intenso o competitivo. La actividad física leve a moderada durante un máximo de 150 minutos por semana se considera segura.

-MCD y MNDVI: Existe evidencia de que el ejercicio moderado en pacientes con TMO mejoran la capacidad funcional y la función ventricular; sin embargo, el ejercicio intenso y los deportes competitivos también pueden desencadenar arritmias ventriculares, por lo que se pueden considerar solo en individuos asintomáticos y con TMO sin arritmias complejas en ejercicio, con una FE  $\geq$ 50%. No obstante, en pacientes portadores de mutaciones en lamina A/C o TMEM43, existe evidencia emergente de que el ejercicio puede tener un efecto adverso sobre la función cardíaca y el riesgo de MS