

**HOSPITAL UNIVERSITARIO  
"Dr. ANTONIO LUACES IRAOLA"  
CIEGO DE ÁVILA**

**Efectos del uso del carvedilol en la miocardiopatía dilatada en edad pediátrica  
Effects of the use of carvedilol in dilated cardiomyopathy in pediatric age**

Hildeliza Samper Muarrak (1), Dianelis Pérez Muarrak (2), Mayelín Baró Rojas (3), Edmundo Sánchez Condales (4), Yolanda Reyes Quintana (5).

**RESUMEN**

**Introducción:** la miocardiopatía dilatada (MCD) es la miocardiopatía más frecuente a nivel mundial. En el paciente pediátrico, la incidencia anual es de 0,5-1,2 casos por 100.000, con una presentación 8-12 veces más frecuente en lactantes (4,4 por 100.000) que en niños mayores. En consideración al pronóstico limitado del trasplante cardíaco a largo plazo y la ausencia de suficientes donantes pediátricos, se justifican todas aquellas estrategias que pretendan mejorar los tratamientos médicos actuales e investigar opciones terapéuticas alternativas. **Desarrollo:** se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de conocer los efectos del uso del carvedilol en la miocardiopatía dilatada en edad pediátrica. La miocardiopatía dilatada se caracteriza por una cardiomegalia masiva secundaria a una amplia dilatación de los ventrículos. La prevalencia en el conjunto de la población infantil es de 36,5 por 100 000 nacidos vivos, el tratamiento enérgico de la insuficiencia cardíaca puede lograr una remisión temporal, pero las recidivas son frecuentes y los pacientes tienden a hacerse resistentes a la medicación habitual. **Conclusiones:** la introducción del carvedilol en el tratamiento pediátrico de estas enfermedades es relativamente novedosa, y se requiere de un estudio del tema con mayor profundidad.

**Palabras clave:** MIOCARDIOPATÍA DILATADA/prevalencia, MIOCARDIOPATÍA DILATADA/QUIMIOTERAPIA.

**ABSTRACT**

**Introduction:** dilated cardiomyopathy is the most common worldwide cardiomyopathy. In pediatric patients, the annual incidence is 0.5-1.2 cases per 100,000, with 8-12 times more common presentation in infants (4.4 per 100,000) than in older children. Considering the limited prognosis of long-term cardiac transplantation and absence of adequate pediatric donors, all strategies that seek to improve current medical treatments and investigate alternative therapeutic options are justified. **Development:** a bibliographic review was carried out with the aim of knowing the use effects of carvedilol in dilated in pediatric age. Dilated cardiomyopathy is characterized by a massive cardiomegaly secondary to wide enlarged ventricles. The prevalence in the child population is 36.5 per 100 000 live births, aggressive treatment of heart failure can make a temporary remission, but relapses are common and patients that tend to become resistant to the usual medication. **Conclusions:** the introduction of carvedilol in the pediatric treatment of these diseases is relatively new, and requires a study of the issue further.

**Key words:** DILATED CARDIOMYOPATHY/prevalence, DILATED CARDIOMYOPATHY/DRUG THERAPY.

1. Especialista de 2do Grado en Pediatría. Profesor Asistente. Máster en Atención Integral al Niño. Hospital Universitario "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
2. Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral. Hospital Universitario "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
3. Especialista de 1er Grado en Cardiología Pediátrica. Profesor Instructor. Hospital Universitario "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.

4. Especialista de 2do Grado en Cardiología. Profesor Asistente. Hospital Universitario "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
5. Licenciada en Enfermería. Profesor Instructor. Hospital Universitario "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.

## **INTRODUCCIÓN**

La miocardiopatía dilatada (MCD) es la miocardiopatía más frecuente a nivel mundial. En el paciente pediátrico, la incidencia anual es de 0,5-1,2 casos por 100.000, con una presentación 8-12 veces más frecuente en lactantes (4,4 por 100.000) que en niños mayores. Con respecto a la etiología, el 57-68% de las MCD en el paciente pediátrico son idiopáticas, lo que contribuye al mal pronóstico global de esta patología. Fisiopatológicamente, la enfermedad se caracteriza por la existencia de una dilatación del ventrículo izquierdo, que presenta una configuración esférica, y por la presencia de una función sistólica disminuida. En consecuencia, los pacientes presentan signos típicos de insuficiencia cardíaca congestiva (taquicardia, taquipnea, sudoración, hepatomegalia, edemas, fallo de medro) y, en fases avanzadas, de bajo gasto sistémico (oliguria, disminución del nivel de conciencia, hipotensión arterial). La MCD asocia una morbimortalidad elevada, y aproximadamente un tercio de los niños diagnosticados mueren o son trasplantados en el primer año tras el diagnóstico, sin que haya variado el pronóstico a pesar de las mejoras en los últimos años. En este contexto, y en consideración al pronóstico limitado del trasplante cardíaco a largo plazo y la ausencia de suficientes donantes pediátricos, se justifican todas aquellas estrategias que pretendan mejorar los tratamientos médicos actuales e investigar opciones terapéuticas alternativas. El enfoque del manejo y tratamiento de las miocardiopatías es objeto permanente de discusión (1).

## **DESARROLLO**

La miocardiopatía dilatada (MCD) se caracteriza por dilatación y disfunción contráctil del ventrículo izquierdo o de ambos ventrículos. La dilatación ventricular es generalmente severa y se acompaña siempre de hipertrofia. La MCD puede ser idiopática, genética/familiar, viral y/o inmune, alcohólica/tóxica, o asociada a otras cardiopatías. Probablemente, el síndrome clínico de la MCD representa un final común al que se llega a través de múltiples mecanismos citotóxicos, metabólicos, inmunológicos, infecciosos y familiares. La etiología de la miocardiopatía dilatada es muy diversa, aunque la mayoría de los casos son de origen idiopático. Algunas causas son tratables. El síndrome de la MCD puede estar causado por una gran diversidad de enfermedades específicas. La diferenciación entre las formas idiopáticas y las secundarias es importante, dado que algunas de estas últimas pueden ser potencialmente reversibles (2).

Las causas conocidas de la miocardiopatía dilatada son: isquemia; tóxicos (etanol, cocaína, anfetaminas, cobalto, plomo, mercurio, monóxido de carbono y berilio); medicamentos (agentes usados en quimioterapia: doxorubicina, bleomicina, 5-fluoruracilo), antirretrovirales (zidovudina, didanosina, zalcitabina), fenotiacinas y cloroquina; radiación; deficiencias nutricionales (tiamina, selenio y carnitina); alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hipofosfatemia y uremia); alteraciones endocrinas (hormonas tiroideas, hormona del crecimiento, feocromocitoma, diabetes mellitus y enfermedad de Cushing); enfermedades neuromusculares (distrofia muscular de Duchenne, distrofia miotónica y ataxia de Friedrich); enfermedades reumatológicas (lupus, esclerodermia y arteritis de células gigantes); enfermedades infecciosas víricas (coxsackie, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana, varicela, hepatitis, virus Epstein-Barr y Echovirus); infecciones bacterianas (fiebre reumática, fiebre tifoidea, difteria, brucelosis y psitacosis), rickettsiosis, borreliosis; micobacterias-hongos (histoplasmosis y criptococosis); parásitos (toxoplasmosis, tripanosomiasis, esquistosomiasis y triquinosis); enfermedades de depósito (hemocromatosis y amiloidosis); miscelánea (miocardiopatía periparto, taquicardia, sarcoidosis, miocardiopatías familiares, apnea del sueño, miocarditis autoinmune, sobrecarga de calcio y radicales libres); enfermedades innatas del metabolismo (enfermedad de Pompe, alteraciones de la beta-oxidación y de la cadena respiratoria) (3).

De entre las múltiples clasificaciones que se han realizado de las miocardiopatías, la más clásica es la de la Organización Mundial de la Salud/*Society and Federation of Cardiology Task Force*

(OMS-WHO/ISFC), que se realiza según el modelo fisiopatológico o, de ser posible, por los factores etiológicos/patogénicos y se divide en: dilatada, hipertrófica, restrictiva, displasia arritmogénica de ventrículo derecho, un grupo de miocardiopatías no clasificadas y las denominadas miocardiopatías específicas; se incluyen en estas últimas la miocardiopatía isquémica, valvular, hipertensiva y todo un conjunto de formas secundarias a una variedad de agentes y causas, entre las que se encuentra la miocarditis como miocardiopatía inflamatoria (4).

Debido al desarrollo de métodos diagnósticos, en especial dentro del campo de la genética molecular, y a la identificación de nuevas patologías, la American Heart Association (AHA) publicó en el año 2006 una nueva clasificación basada en la genética molecular que define las miocardiopatías como un grupo heterogéneo de enfermedades del miocardio asociadas a disfunción mecánica y/o eléctrica que generalmente (pero no de forma invariable) presentan hipertrofia ventricular inadecuada o dilatación y que son debidas a una variedad de causas que frecuentemente son genéticas. En esta nueva clasificación, las miocardiopatías pueden estar confinadas exclusiva o predominantemente al músculo cardíaco (miocardiopatías primarias, que a su vez pueden ser genéticas, adquiridas o mixtas) o ser parte de un desorden sistémico generalizado (miocardiopatías secundarias); se recogen nuevas entidades como las canalopatías, pues las alteraciones de las estructuras proteínicas están causadas por alteraciones genéticas. Esta clasificación excluye de las miocardiopatías la isquémiconecrótica, la secundaria a cardiopatía congénita, hipertensión arterial o valvulopatía severa (5).

Por último, el Grupo de Trabajo de Enfermedades Pericárdicas y Miocárdicas de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) presentó en 2008 un nuevo esquema de clasificación de las miocardiopatías, el que las alteraciones del músculo cardíaco son agrupadas según la morfología y la función ventricular. Así, definen miocardiopatía como una afección del miocardio que se caracteriza por una anomalía estructural y funcional capaz de producir dicha afección miocárdica. Esta clasificación se centra en la práctica clínica diaria y mantiene los fenotipos morfo funcionales previamente establecidos: miocardiopatía hipertrófica, dilatada, restrictiva, displasia arritmogénica de ventrículo derecho y un grupo de miocardiopatías no clasificadas. Posteriormente, cada fenotipo se subdivide en tipo familiar/genético y no familiar/no genético, en función de si existe o no afectación en más de un miembro de la familia. Cuando se descubre una mutación de novo, ésta es asignada igualmente a la categoría familiar, ya que dichas alteraciones pueden ser transmitidas a posteriores generaciones. La clasificación europea no incluye la diferenciación entre miocardiopatías primarias y secundarias, ni tampoco incluye las alteraciones de los canales iónicos cardíacos. Además, se excluye la disfunción ventricular izquierda secundaria a enfermedad coronaria, hipertensión arterial, valvulopatía o cardiopatía congénita (6).

La miocardiopatía dilatada (MCD) se define como disfunción de la célula miocárdica por causas distintas a la disfunción miocárdica secundaria por valvulopatía, enfermedad coronaria, enfermedad pericárdica, hipertensión arterial sistémica o enfermedad estructural congénita. Es difícil describir la historia natural de la MCD en niños, debido a las características tan heterogéneas en la gran cantidad de enfermedades que pueden resultar en MCD. Ciertamente, si la etiología de la falla cardíaca es tratable y el daño miocárdico es reversible, se debería esperar una alta supervivencia. Sin embargo, el grupo de niños con daño miocárdico y clínica de insuficiencia cardíaca sin una causa establecida, es el motivo de análisis de varios estudios de cohorte que buscan predictores de mal pronóstico de la enfermedad. El índice de supervivencia al año es de 63-90% y de 20-80% a los 5 años (7).

Las mediciones por ecocardiografía pueden ser útiles para determinar el pronóstico en estos pacientes. Chen y col. midieron la fracción de acortamiento de 21% en los sobrevivientes y la compararon con la fracción de acortamiento entre los no sobrevivientes de 12% durante la evaluación ecocardiográfica inicial; en un seguimiento a 6 meses, la fracción de acortamiento fue de 34% en los sobrevivientes y de 11% en los fallecidos (8). Matitiau y col. estudiaron a niños con MCD menores de 2 años y encontraron que el 45% tenía miocarditis, el 25% fibroelastosis endomiocárdica y en el resto la patología fue de causa desconocida (9). En el 20-25% de los pacientes la enfermedad era familiar; el patrón de transmisión más frecuente fue el autosómico

dominante, sin embargo se encontraron también al autonómico recesivo, ligado al cromosoma X, y el mitocondrial hereditario entre los patrones de transmisión (10).

Si bien no se encontró un gen o genes específicos productores de MCD autosómico dominante, varios estudios mostraron que los sitios de HLA-DR4 y HLA-DOB en el cromosoma 6 pueden ser marcadores genéticos de susceptibilidad (11). Kass y col. mapearon en el cromosoma 1 un gen responsable de una MCD autosómica dominante y bloqueo auriculoventricular en una única familia. Es una enfermedad rápidamente progresiva que se presenta en adolescentes varones. (12).

### **Anatomía Patológica**

Macroscopía: a la inspección se evidencia dilatación biventricular, con aurículas también dilatadas. Pueden encontrarse trombos murales intracavitarios. El corazón es globular y el miocardio es pálido (a veces moteado). El endocardio es generalmente delgado y traslúcido, sin embargo también se ven áreas de esclerosis focales. Las arterias coronarias son normales (13).

Microscopía: los hallazgos histológicos incluyen hipertrofia y degeneración de miocardiocitos, con fibrosis intersticial en varios grados; ocasionalmente se encuentran agrupaciones de linfocitos (14). Al microscopio electrónico se evidencian cambios inespecíficos en la estructura de la mitocondria, túbulos T y bandas Z (15).

### **Predisposición genética para la disfunción celular**

Desde que se identificó la disfunción del miocardiocito en varios pacientes con MCD, se discutieron las anomalías de los componentes individuales de la célula.

Anormalidades mitocondriales: se han descrito anomalías mitocondriales asociadas a miocardiopatía hipertrófica; los hallazgos concurrentes en estos pacientes, incluyen: cataratas, acidosis láctica y anomalías mitocondriales en músculos esqueléticos (16). Son pocos los pacientes con anomalías mitocondriales y MCD. El patrón de transmisión es recesivo ligado a X. Hodgson describió en una familia niños con MCD y pronóstico letal en los primeros 8 meses de vida (17). El síndrome de Kearns-Sayre, resultado de una mutación en el ADN mitocondrial, se caracteriza por la presencia de oftalmoplejia, retinopatía y bloqueo auriculoventricular. Se evidenció MCD en aquellos pacientes con necesidad de implante de marcapasos; se observaron en los mismos, anomalías mitocondriales en los miocardiocitos (18).

Metabolismo de ácidos grasos: la carnitina es una proteína lisosómica, vital para el transporte de ácidos grasos dentro de la matriz mitocondrial en el miocardiocito; además, provee sustrato para la  $\beta$ -oxidación y protección contra las toxinas (19). La deficiencia primaria de carnitina es causada por un defecto hereditario en el transportador de membrana de carnitina, que impide el transporte de la misma a través de la membrana de los tejidos, lo que resulta en niveles bajos de la proteína dentro del músculo (20). El ecocardiograma revela ventrículos dilatados con severo deterioro de la función sistólica y en el miocardio se encuentran depósitos de grandes cantidades de lípidos (21).

Anomalía de las proteínas del cardiomiocito: los pacientes con mio-distrofia de Duchenne se asocian con MCD asintomática hasta los 10 años de edad; la patología se manifiesta en la mayoría de los pacientes a la edad de 18 años (22). En esta alteración transmitida por patrón autosómico recesivo ligado a X, se evidencian defectos genéticos en la "distrofina" (proteína distrófica); en el análisis anatomopatológico se encuentran áreas focales de fibrosis en la célula cardíaca con déficit de distrofina y de otras glucoproteínas importantes para la estructura del miocardiocito (23). Pacientes con enfermedad de Fabry, una anomalía hereditaria del metabolismo de las glucoproteínas, desarrollan también MCD, con ruptura de la célula miocárdica y enfermedad de los pequeños vasos coronarios, lo que resulta en isquemia agregada.

Metabolismo del glucógeno: la enfermedad de Pompe, una tesaurismosis autosómica recesiva, del glucógeno tipo II presenta hipertrofia asimétrica que puede resultar en obstrucción subaórtica con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. La enzima faltante es la Glucosil Transferasa  $\alpha(1\rightarrow4)$  ácida lisosómica, también denominada maltasa ácida. Al microscopio se aprecia infiltración masiva de lisosomas intracelulares con glucógeno normal, que compromete la integridad de las miofibrillas y la función sistólica. La hipoxia secundaria a la sofocación o interferencia en la

liberación de oxígeno por la hemoglobina, deriva en hipocinesia global del miocardio; esto puede suceder durante el ahogamiento o en el recién nacido con riesgo de sofocación por compresión del cordón umbilical o por compromiso materno/placentario, como en el caso de placenta previa o ruptura uterina. En la enfermedad de Kawasaki se afectan las arterias coronarias. Previo al tratamiento de estos pacientes con  $\gamma$ -globulina, la incidencia de formación de aneurismas coronarios era del 20%; los aneurismas representan sitios de estenosis y formación de trombos que causan isquemia miocárdica. (29). Existen casos raros de compromiso de las arterias coronarias en niños por diabetes mellitus, exposición a radioterapias y la cocaína (24).

### **Causas tóxicas de disfunción miocárdica**

Toxinas: los agentes tóxicos pueden afectar directamente las miofibrillas, lo que conduce a la ruptura de la integridad del sarcómero; las arterias coronarias también pueden estar comprometidas. Aunque es más común observar en la población adulta, también se encuentran casos de MCD alcohólica entre niños. Se detectaron casos de severa cardiomiopatía en niños, secundaria al uso de drogas antineoplásicas de la familia de las antraciclinas; la incidencia de cambios cardíacos clínicamente aparentes es de 20% de los pacientes tratados. Algunas investigaciones sugieren que es dosis dependiente y se considera nociva la dosis acumulativa mayor de 550 mg/m<sup>2</sup>. Los pacientes que reciben concomitantemente ciclosporinas parecieran ser más susceptibles a la toxicidad por antraciclinas; la historia natural de estos pacientes es variable a varios años de la terapia: los efectos sobre el miocardio se detectan en aquellos pacientes con compromiso cardíaco que mostraron recuperación del mismo luego de la discontinuación de la quimioterapia, sin embargo debemos destacar que algunos pacientes continúan con disfunción ventricular izquierda en el examen ecocardiográfico a pesar de la suspensión de la quimioterapia; se ha descrito insuficiencia cardíaca progresiva como causa de muerte en estos pacientes (25). Otros agentes antineoplásicos considerados cardiotoxicos incluyen: cisplatino (bradicardia, bloqueo completo de rama izquierda –BCRI–, cambios del segmento ST-T y microangiopatías) y 5-fluoruracilo (cambios isquémicos); otras drogas descritas como cardiotoxicas son las anfetaminas, la emetina, ipecac (antiemético).

### **Causas infecciosas de disfunción miocárdica**

Las infecciones representan un gran grupo de enfermedades que dañan al miocardiocito y derivan en MCD. Aunque la mayoría de los agentes etiológicos asociados con cardiomiopatías son virales, también se han descrito casos secundarios a infección bacteriana.

Infecciones virales: las miocarditis virales más frecuentes son las asociadas a coxsackie virus B, coxsackie virus A y echovirus. Durante el período agudo de la enfermedad se identifica infiltración linfocitaria en las biopsias endomiocárdicas, la que es diagnóstica del origen infeccioso del daño miocárdico; el daño del miocardiocito es debido a la disrupción celular directa por el agente patógeno y a una reacción inmunológica a las células miocárdicas que no fueron infectadas. Luego que el virus infectó al huésped, el agente introduce su material genético en las células individuales, necesario para la replicación viral dentro del citoplasma de las células del huésped. Estas células se destruyen cuando se liberan las proteínas virales que fueron sintetizadas para continuar otro ciclo viral. Con infecciones prolongadas, se ha postulado que la destrucción del miocardiocito puede ser secundaria a una respuesta autoinmune. La MCD chagásica causada por el *Trypanosoma cruzi* se asocia con taquicardia, dilatación cardíaca, respuesta inflamatoria por el miocardio, y respuesta autoinmune sobre el sarcolema. Histológicamente las miofibrillas son severamente destruidas por linfocitos y edema; durante la fase crónica de la enfermedad de Chagas, el corazón desarrolla hialinización y fibrosis que terminan en MCD.

Infección bacteriana: se observaron cambios inflamatorios en miocardiocitos durante la etapa aguda de la fiebre reumática; la etapa crónica de la enfermedad se asocia con ventrículos dilatados y función sistólica deprimida (26). La sepsis severa también resulta en disfunción miocárdica; la patogénesis propuesta es el efecto tóxico directo sobre el miocardiocito por la infección. La difteria también se asocia con miocarditis severa y cardiomiopatía progresiva.

### **Causas nutricionales de disfunción miocárdica**

Tanto la deficiencia nutricional como los excesos de electrolitos vitales se han asociado con cardiomiopatía.

Calcio: es el segundo mensajero que enlaza el estímulo eléctrico con el potencial de acción para la contracción del miocardiocito. El déficit de calcio puede deberse a hipoparatiroidismo, deficiencia de vitamina D, o a causas iatrogénicas. Se evidenció hipocalcemia secundaria a hipomagnesemia en pacientes bulímicos con miocardiopatía; este grupo de pacientes presenta signos y síntomas de hipocalcemia y de bajo débito cardíaco que no responde al tratamiento convencional y son respondedores a la reposición de calcio y/o vitamina D. La hipercalcemia se ha asociado con miocardiopatía hipertrófica.

Cobre: es una co-enzima esencial para el citocromo c, por lo que es de vital importancia para la transferencia de electrones en la mitocondria y provee directamente ATP para el trabajo cardíaco. En pacientes con enfermedad de Menke se observa hiperplasia intimal en arterias; hasta la fecha no se evidenciaron casos de miocardiopatía en pacientes con esta afección.

Hierro: la severa deficiencia de hierro causa cardiomiopatías; probablemente, sea un mecanismo compensatorio que resulta de la anemia microcítica que causa insuficiencia cardíaca por alto débito. Los pacientes con talasemia, como aquellos con insuficiencia renal crónica dependientes de hemodiálisis y que reciben transfusiones repetidas, muestran alta incidencia de miocardiopatía. La causa de la falla cardíaca es secundaria a la deposición de exceso de hierro dentro del miocardiocito; el mismo mecanismo patogénico se sugiere para la cardiomiopatía asociada a la hemocromatosis. La disfunción miocárdica se encuentran en el 5% de estos pacientes.

Selenio: mineral dietario esencial, es una coenzima para la glutation-peroxidasa; esta enzima juega un rol importante como antioxidante. Se evidenció cardiomiopatía secundaria a deficiencia de selenio en pacientes con alimentación parenteral prolongada y en aquellos individuos con síndrome de intestino corto.

Tiamina: es una coenzima en el metabolismo de los carbohidratos. La deficiencia de tiamina se presenta en pacientes con severo alcoholismo y en países donde la malnutrición severa prevalece (27).

### **Taquiarritmias como causa de disfunción miocárdica**

Los niños pueden presentar cardiomiopatía secundaria a taquiarritmias crónicas; éstas pueden ser supraventriculares o ventriculares. La MCD es secundaria al estado de bajo débito cardíaco, y provoca retención de fluidos y aumento de la precarga. Las biopsias de estos pacientes muestran fibrosis y ruptura mitocondrial.

### **Manifestaciones de la miocardiopatía dilatada**

Características clínicas: los pacientes con MCD significativa, presentan signos y síntomas de acuerdo al grado de obstrucción al tracto de entrada del ventrículo izquierdo. Si la congestión pulmonar es importante como para generar edema pulmonar y reducción del gasto cardíaco sistémico, el paciente presenta intolerancia al ejercicio, anorexia, o pérdida crónica de peso corporal con aumento ocasional agudo secundario a edema.

Los lactantes presentan taquipnea o disnea y diaforesis con la alimentación; también, pueden referir dolor abdominal y náuseas, secundario a congestión hepática. Los padres notan disminución de la diuresis (pañales secos, o más durables que de costumbre). En el niño es evidente la disnea, taquipnea con el esfuerzo, respiración nasal e infecciones respiratorias frecuentes. Algunos pacientes presentan síntomas o signos de embolia periférica (foco neurológico).

Ross, Reithmann y col. definieron un sistema de score de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca a fin de clasificar el grado de severidad de la misma, válido para pacientes menores de 14 años. Cada signo o síntoma fue catalogado en una escala de 0,1 o 2 puntos según la severidad. La suma de los puntos resulta en un score clínico (rango de 0 a 12 puntos), con el máximo score correspondiente a una falla cardíaca severa. La clase funcional en niños mayores de 14 años puede ser evaluada de acuerdo a la clasificación de la New York Heart Association.

El examen físico refleja pulsos periféricos que generalmente son débiles y poco llenos. La presión arterial muestra una presión de pulso pequeña. La presión sistólica puede disminuir con la inspiración. Las extremidades se presentan pálidas, con llenado capilar retardado y edema

gravitacional. El choque de la punta está desplazado hacia la izquierda y abajo, generalmente al sexto u octavo espacio intercostal en la línea axilar anterior. Es evidente también la ingurgitación yugular en niños mayores, así como distensión abdominal y hepatomegalia. A la auscultación se detectan un tercer y cuarto ruidos en cadencia de galope. Si se evidencia un soplo holosistólico se debe sospechar insuficiencia mitral. Como características electrocardiográficas, el ECG muestra taquicardia sinusal, aunque se debe descartar presencia de pre-excitación que se asocia a taquicardia supraventricular.

En algunas cardiomiopatías congestivas la hipertrofia ventricular izquierda puede presentarse; también pueden encontrarse derivaciones precordiales de bajos voltajes y agrandamiento de aurículas derecha e izquierda, así como hipertrofia del ventrículo derecho que se identifican en el 20-25% de los pacientes. Ondas Q profundas en derivaciones DI y aVL puede indicar origen anómalo de coronaria izquierda de la arteria pulmonar. En la mayoría de las miocardiopatías dilatadas hay alteraciones del segmento ST-T. Friedman y col. encontraron arritmias en el 46% de los niños con MCD que tuvieron un monitoreo por ECG Holter. En este estudio las arritmias auriculares fueron más frecuentes que las ventriculares; la arritmia auricular más frecuente fue la fibrilación auricular. En un estudio hecho por Greenwood y col., de 161 niños con enfermedad miocárdica primaria, la arritmia ventricular fue más frecuente que la auricular (28).

Características radiográficas: la radiografía de tórax refleja cardiomegalia debido a agrandamiento auricular y ventricular izquierdo. Puede detectarse elevación del bronquio fuente izquierdo. El parénquima pulmonar puede estar colapsado, secundario a compresión bronquial por la aurícula izquierda por debajo y por la arteria pulmonar izquierda dilatada por arriba. Puede haber congestión venosa pulmonar y edema pulmonar franco. Los derrames pleurales son más evidentes en placas laterales.

Características ecocardiográficas: el ecocardiograma con Doppler ofrece un método de diagnóstico excelente para valorar la MCD. Las cámaras cardíacas, especialmente la aurícula y el ventrículo izquierdo están dilatados. Los volúmenes ventriculares diastólico y sistólico están incrementados. El ventrículo izquierdo dilatado se contrae pobremente en sístole, y todos los cálculos derivados como la fracción de acortamiento, el volumen minuto y la fracción de eyección se encuentran disminuidos. Pueden observarse áreas de hipocinesia global o segmentaria con alteración de la relajación diastólica. Pueden encontrarse también derrames pleural y pericárdico. Se demostró la presencia de trombos intracavitarios en el 23% de los niños estudiados por Talierno y col.; con el ecocardiograma Doppler color y pulsado se demuestra frecuentemente insuficiencia mitral y velocidad de flujo aórtico disminuida por índice cardíaco deprimido. Si se detecta insuficiencia tricúspide por Doppler continuo, es de suma importancia para inferir la presión sistólica del ventrículo derecho y arteria pulmonar.

La evaluación de la curva de insuficiencia pulmonar puede estimar la presión diastólica pulmonar, cateterismo cardíaco y biopsia endomiocárdica debido a la capacidad diagnóstica del ecocardiograma; el cateterismo cardíaco, la angiografía e incluso la biopsia deben ser diferidas hasta que se logre un adecuado período de estabilización, lo que puede suceder en varios días o semanas, en dependencia del curso de la miocardiopatía del paciente (29). El cateterismo puede ser útil para: a) descartar origen anómalo de coronaria izquierda de la arteria pulmonar, hallazgo que presenta dificultad diagnóstica por ecocardiograma; b) ayudar a determinar el pronóstico en el caso que la biopsia muestre miocarditis u otro hallazgo no específico (enfermedades mitocondriales); c) para descartar enfermedades lisosomales de depósito infiltrativas y evaluar la hemodinamia para trasplante cardíaco. Las mediciones hemodinámicas generalmente revelan presiones de fin de diástole de ventrículo izquierdo, presión de aurícula izquierda y presión de enclavamiento pulmonar aumentada, con gasto cardíaco disminuido.

### **Tratamiento**

Si no se encuentra una causa identificable y tratable, la terapia consiste en el régimen de tratamiento utilizado para la insuficiencia cardíaca. Éste debe incluir, además, el control de las arritmias significativas y la terapéutica con tendencia a minimizar el riesgo de complicaciones trombo-embólicas.

Agentes inotrópicos: el uso de inotrópicos en etapa aguda incluye a la dopamina, dobutamina, epinefrina, e isoproterenol. Estos agentes simpaticomiméticos actúan sobre los adrenoreceptores. A dosis bajas, la dopamina promueve la función diurética renal; a dosis mayores puede causar vasoconstricción periférica y actuar como pro-arritmica. La dobutamina es un agente simpaticomimético de menor efecto pro-arritmico, pero eleva la presión de enclavamiento pulmonar lo que puede ocasionar edema pulmonar. El efecto cronotrópico del isoproterenol no es beneficioso para el paciente en etapa aguda (30). El uso de amrinona como inoprópico fue inicialmente sobre la población pediátrica; el mecanismo de acción es mediante el incremento de la concentración intracelular de calcio e inhibición de la fosfodiesterasa; también disminuye la postcarga, lo que promueve a la vasodilatación arterial.

Glucósidos cardíacos: son las primeras drogas utilizadas para mejorar la contracción ventricular. La digoxina actúa sobre los canales de  $\text{Na}^{++}\text{-K}^{+}$  ATPasa, lo que aumenta la concentración intracelular de sodio y calcio. Con la concentración más alta de calcio, mejoran la interacción de actina-miosina y la contracción ventricular. Otro modo de acción de la digoxina que mejora la función ventricular es su efecto sobre el sistema nervioso autónomo; la reducción de la estimulación simpática, disminuye la taquicardia, mejorando el llenado ventricular y la contracción miocárdica (31). La digoxina debe ser usada con cuidado en niños severamente enfermos en etapa aguda, ya que la droga se elimina por riñón. El uso de digoxina en pacientes con miocarditis aguda puede ser proarritmico. El control de los niveles de potasio minimiza el potencial de toxicidad de la digoxina.

Diuréticos: su utilización en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca tiende a mejorar el equilibrio de fluidos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. La furosemida es el agente de elección en la mayoría de los pacientes. Su efecto diurético primario consiste en el bloqueo de la reabsorción de electrolitos en la rama ascendente del asa de Henle. Además inhibe la reabsorción de potasio en los túbulos contorneados distales. Es por ello que el control de los niveles de potasio en sangre es necesario cuando se implementa una terapia diurética agresiva. La espironolactona es un diurético más débil pero ayuda a mantener la homeostasis del potasio.

Vasodilatadores: el nitroprusiato y la hidralazina son agentes vasodilatadores sobre vasos periféricos que reducen la postcarga, aumentan el gasto cardíaco y disminuyen las presiones de llenado ventricular. El sitio de acción de ambos vasodilatadores es sobre las células del músculo liso de la capa muscular de las arteriolas. El uso prolongado de nitroprusiato se asocia con acumulación de cianato, un metabolito de la droga (32). Los agentes inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tales como enalapril o captopril son también buenos reductores de la post-carga. La enzima convertidora de angiotensina estimula la síntesis de angiotensina II de la angiotensina I. La reducción del nivel de este potente vasoconstrictor resulta en vasodilatación. Además, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) promueven la síntesis de bradikina pues aumenta el efecto vasodilatador. Los niveles de aldosterona aumentan con los IECA. El uso de los IECA ha sido muy aceptado en el tratamiento de niños con pobre función ventricular. Esto está basado en la evidencia de estudios multicéntricos en adultos como el Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), que demostró mejorar la sobrevida de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva crónica mediante el uso de enalapril. La efectividad de estos agentes está en la capacidad de mejorar la función cardíaca a la vez que disminuyen la postcarga y mejoran la función renal.

Otros agentes terapéuticos: el reposo en los niños descompensados es beneficioso.

Para controlar el estado de los fluidos es importante la restricción de sal y agua; los antiagregantes plaquetarios son agentes que deberían formar parte de la terapéutica en estos pacientes propensos a la formación de trombos en cavidades dilatadas con rémora circulatoria y que pueden resultar en embolia periférica. Si se constatan trombos intracavitarios por ecocardiografía, está indicada la anticoagulación oral, con warfarina. Taliercio y col. identificaron trombos cavitarios en el 23% de los pacientes con ecocardiograma bidimensional. En el estudio de Akagi encontraron sólo un 16% con clínica de aparente embolia periférica y 43% de las autopsias tenían evidencia de trombos relacionados a la MCD (33).

El uso de agentes antiarrítmicos dependerá de la etiología de la taquiarritmia; debemos recordar el efecto inotrópico negativo de procainamida y los fármacos beta bloqueantes; durante los últimos 20 años el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en adultos estuvo más orientado a la terapéutica de las alteraciones neurohormonales asociadas que a mejorar la función contráctil del miocardio.

La mayoría de las recomendaciones están basadas en estudios multicéntricos randomizados. Los agentes betabloqueantes, como el metoprolol y carvedilol, agregados al tratamiento convencional (digital-diuréticos y vasaodilatadores), demostraron mejorar la función sistólica ventricular, los síntomas y los índices de sobrevida en adultos. Se lleva a cabo un estudio prospectivo, multicéntrico, randomizado, doble ciego y placebo-control con el uso de carvedilol en pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca crónica resultante de la disfunción sistólica del ventrículo sistémico (34).

El carvedilol es una medicación con dos propiedades; bloqueante  $\beta$ -receptor no selectivo y bloqueante  $\alpha_1$ -receptor, vasodilatador directo. Debido a su mecanismo dual, varios investigadores han sugerido que el carvedilol posea beneficios superiores a otros beta bloqueantes. Læer y col. estudiaron los efectos clínicos y parámetros farmacológicos del carvedilol en niños. La mejoría en la función ventricular se evidenció entre el mes y los cuatro meses de iniciado el tratamiento con carvedilol. Encontraron una absorción y eliminación más rápida de la droga en relación al adulto, por lo que sugirieron que la dosis recomendada en niños podría ser más elevada que la tolerada en adultos con una frecuencia de administración de 3 veces por día, a diferencia de las dos veces por día recomendada en adultos (35).

## **CONCLUSIONES**

La miocardiopatía dilatada constituye una causa importante de morbimortalidad cardiovascular por insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias; estudios realizados sugieren un efecto benéfico del carvedilol en adición a la terapia habitual para el manejo de la insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía dilatada (MCD) en niños, es por ello que la literatura sugiere realizar estudios exhaustivos sobre la eficacia del uso del carvedilol en la MCD en edad pediátrica en nuestra provincia, pues no existen estudios anteriores que avalen esto.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, causes and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2009;296:1867-76.
2. Wilkinson JD, Landy DC, Colan SD, Towbin JA, Sleeper LA, Orav EJ, et al. The pediatric cardiomyopathy registry and heart failure: key results from the first 15 years. *Heart Fail Clin*. 2010;6:401-13.
3. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med*. 2009;348:1639-46.
4. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1647-55
5. Perich Durán RM, Albert Brotons D, Zaba-la Argüelles I, Malo Concepción P. Temas de actualidad en cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas. *Rev Esp Cardiol*. 2010;61:15-26.
6. Galve Basilio E, Alfonso Manterota F, Ballester Rodés M. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en miocardiopatías y miocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2011;53:360-93.
7. Moruno A, García-Angleu F, Coserria F. Miocardiopatías en la infancia. *An Pediatr Contin*. 2009;5(2):77-84.

8. Richardson P, McKenna WJ, 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 the Cardiomyopathies. *Circulation*. 2009;93:841-2
9. Navarro Puerto MA, Cubero Gómez JM, Melguizo Moya I, Gómez Herreros R. Definición y clasificación de las miocardiopatías. *Guía Clínica* [Internet]. A Coruña: Fisterra; 2011 [citado 12 May 2014]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/definicion-clasificacion-miocardiopatias/>
10. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2012;113:1807-16.
11. Elliot 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. *EurHeart J*. 2009;29:270-6.
12. Moretín B, Suárez-Mier MP, Aguilera B, Bodegas A. Mortalidad por enfermedades del miocardio en niños y jóvenes. Estudio observacional de base poblacional. *Rev Esp Cardiol*. 2009;59:238-46.
13. Taliercio CP, Seward JB, Driscoll DJ, Fisher LD, Gersh BJ, Tajik AJ. Idiopathic dilated cardiomyopathy in the young: clinical profile and natural history. *J Am Coll Cardiol*. 2009;6:11-26.
14. Chen SC, Nouri S, Balfour I, Jureidini S, Appleton RS. Clinical profile of congestive cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol*. 2011;15:189
15. Matitiau A. Infantile dilated cardiomyopathy: relation of outcome to left ventricular mechanics, hemodynamics and histology at the time of presentation. *Circulation*. 2010;90:1310.
16. Michels VV et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2009;326:77
17. Griffin ML. Dilated cardiomyopathy in infants and children. *J Am Coll Cardiol*. 2010;11:139.
18. Limas CJ, Limas C. HLA-DR antigen linkage and anti-receptor antibodies in idiopathic dilated and ischemic cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1992;67(5):402-5.
19. Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy analysis of 152 necropsy patients *Am J Cardiol*. 2009;60:1340.
20. Doshi R, Lodge KV. Idiopathic cardiomyopathy in infants. *Arch Dis Child*. 1973;48(6):431-5.
21. Figarella-Branger D, Pellissier JF, Scheiner C, Wiernert F, Desnuelle C. Defects of the mitochondrial respiratory chain complexes in three pediatric cases with hypotonia and cardiac involvement. *J Neurol Sci*. 2010;108:105-13.
22. Orstavik KH, Skjorten F, Hellebostad M, Haga P, Langslet A. Possible X linked congenital mitochondrial cardiomyopathy in three families. *J Med Genet*. 2009;30:262-9.
23. Hodgson S, Child A, Dyson M. Endocardial fibroelastosis: possible X linked inheritance. *L Med Genet*. 2009;24:210.
24. Stumpf DA, Parks JK, Eguren LA, Haas R. Friedreich ataxia. III: Mitochondrial malic enzyme deficiency. *Neurology*. 2010;32:221.
25. Tripp ME. Metabolic cardiomyopathies. *Prog Pediatr Cardiol*. 1992;1(4):1-12.
26. Treem WR, Stanley CA, Finegold DA, Hale DE, Coates PM. Primary carnitine deficiency due to a failure of carnitine transport in kidney, muscle and fibroblast. *N Engl J Med*. 2011;319:1331.

27. Eriksson BO, Lindstedt S, Nordin I. Hereditary defect in carnitine transport is expressed in skin fibroblasts. *Pediatr Res.* 2012;2(8):247.
28. Tein I, DeVivo DC, Bierman F, Pulver P, DeMierleir IJ, Cvitanovic-Sojat L, et al. Impaired skin fibroblasts carnitine uptake in primary systemic carnitine deficiency manifested by childhood carnitine-responsive cardiomyopathy. *Pediatr Res.* 2012;28:247.
29. Angelini C. defects of fatty acid oxidation in muscle. *Baillieres Clin Endocrinol Metb.* 2009;4:561-82.
30. Ino T, Sherwood WG, Benson LN, Wilson GJ, Freedom RM, Rowe RD. Cardiac manifestations in disorders of fat and carnitine metabolism in infancy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;11:1301-8
31. Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol.* 2011;26:271
32. Marian AJ, Roberts R. Molecular genetics of cardiomyopathies. *Herz.* 2009;18:230.
33. Bhattacharya SK, Crawford AJ, Pate JW. Electrocardiographic, biochemical, and morphologic abnormalities in dystrophic hamsters with cardiomyopathy. *Muscle Nerve.* 2009;10:168.
34. Roberds SL, Ervasti JM, Anderson RD. Disruption of the dystrophin-glycoprotein complex in the cardiomyopathic hamster. *J Biol Chem.* 2009;268:1146
35. Yamakawa K. Study of immunologic mechanism in dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J.* 2009;51:665.

**Recibido:** 25 de noviembre de 2014

**Aprobado:** 27 de abril de 2015

MSc. Hildeliza Samper Muarrak  
Hospital Universitario "Dr. Antonio Luaces Iraola"  
Calle Máximo Gómez No.257, entre 4ta y Onelio Hernández. Ciego de Ávila, Cuba. CP.65200  
Correo electrónico: hsamper@ali.cav.sld.cu