



Caracterización clínica y genética de los pacientes pediátricos con miocardiopatía atendidos en una institución cardiovascular de la ciudad de Bogotá entre enero de 2015 y junio de 2021

Autores

Laura Jimena Castro Oróstegui
Nathalie Beltrán Durán

Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de pediatra

Bogotá D.C – Colombia

2022

Caracterización clínica y genética de los pacientes pediátricos con miocardiopatía atendidos en una institución cardiovascular de la ciudad de Bogotá entre enero de 2015 y junio de 2021

Autores

Laura Jimena Castro Oróstegui

Nathalie Beltrán Durán

Tutores

Dr. Víctor Manuel Huertas Quiñones

Dra. Ana María Pedraza Flechas

Dr. Carlos Restrepo Martínez

Escuela de Medicina y Ciencias de la salud
Especialización en Pediatría
Universidad del Rosario

Bogotá D.C – Colombia
2022

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la salud

Título de la investigación: Caracterización clínica y genética de los pacientes pediátricos con miocardiopatía atendidos en una institución cardiovascular de la ciudad de Bogotá entre enero de 2015 y junio de 2021

Instituciones participantes: Fundación Cardioinfantil - LaCardio

Tipo de investigación: Estudio tipo serie de casos

Investigador principal: Dr. Víctor Manuel Huertas Quiñones

Investigadores asociados: Dra. Laura Jimena Castro Oróstegui, Dra. Nathalie Beltrán Durán M, Dr. Carlos M Restrepo, Dra. Ana María Pedraza Flechas

Asesor clínico o temático: Dr. Víctor Manuel Huertas Quiñones, Dr. Carlos M Restrepo

Asesor metodológico: Dra. Ana María Pedraza Flechas

Contenido

1. Introducción	6
1.1 Planteamiento del problema	6
1.2 Justificación	7
2. Marco Teórico	8
3. Pregunta de investigación	11
4. Objetivos	11
4.1 Objetivo general	11
4.2 Objetivos específicos	11
5. Metodología	11
5.1 Tipo y diseño de estudio	11
5.2 Población	11
5.3 Criterios de inclusión y exclusión	12
5.3.1 Criterios de inclusión:	12
5.3.2 Criterios de exclusión	12
5.4 Tamaño de muestra	12
5.5 Muestreo	12
5.6 Definición y operacionalización de variables	12
5.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos	15
5.8 Plan análisis de datos	16
6. Aspectos éticos	16
7. Administración del proyecto	17
7.1 Presupuesto	17
7.2 Cronograma	18
8. Resultados	19
9. Discusión	21
10. Conclusiones	24
11. Referencias	25
12. Anexos	28
<i>Anexo 1. Tabla distribución geográfica (tabla 1)</i>	28
<i>Anexo 2. Tabla hallazgos ecocardiográficos (tabla 2)</i>	29
<i>Anexo 3. Tabla de función ventricular (tabla 3)</i>	29
<i>Anexo 4. Variantes de secuencia anotadas (tabla 4)</i>	30

Resumen

Introducción: Las miocardiopatías son un grupo heterogéneo de entidades que comprometen la función y estructura del músculo cardíaco, generando disfunción miocárdica, falla cardíaca e inclusive muerte súbita. La literatura Latinoamérica es limitada en cuanto a la etiología genética de las miocardiopatías en niños, lo que limita realizar medidas de promoción y prevención en los pacientes y sus familias.

Métodos: Con el objetivo de describir las características clínicas y genéticas implicadas en el diagnóstico de miocardiopatía se realizó un estudio tipo serie de casos, en el que se incluyeron pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de miocardiopatía.

Resultados: Se identificó la miocardiopatía dilatada (MCD) como el tipo más frecuente (37,1%), seguida de la miocardiopatía hipertrófica (MCH) representando el 20% del total de pacientes. El 30,6% cursó con disfunción sistodiastólica y el 57,5% requirió hospitalización general, 29,2% en la unidad de cuidados intensivos y el 7,14% recibió trasplante cardíaco. Se documentó antecedente familiar en el 19,7% de los pacientes, seis casos de consanguinidad en primer grado. Las manifestaciones predominantes fueron disnea, cianosis y tos. El 35,5% de los niños eran asintomáticos. Del total de los pacientes solo el 40,3% tenía estudio molecular en los cuales se evidenció variantes patogénicas y probablemente patogénicas para los genes *MYH7*, *MYL2*, *TNNI3* y *TPM*.

Conclusión: Se reafirma la importancia de realizar estudios moleculares genéticos en todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de miocardiopatía. Este estudio retrospectivo sugiere que 1 de cada 6 niños puede ser poseedor de una variante patogénica o probablemente patogénica.

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

Las miocardiopatías constituyen un grupo heterogéneo de entidades que comprometen la función y estructura del músculo cardíaco, generando disfunción miocárdica con posterior falla cardíaca y en el peor de los escenarios muerte súbita (1). Se consideran patologías de gran relevancia por ser causa de trasplante cardíaco y muerte en edades tempranas de la vida al no recibir diagnóstico y tratamiento oportuno (1,2). Tienen gran impacto en la población pediátrica comprometiendo su desarrollo, clase funcional y calidad de vida, evolucionando en muchos casos hacia el deterioro, requiriendo hospitalización, cuidado intensivo y en algunos casos terapias de soporte de alto costo y trasplante cardíaco (2).

En los últimos años ha habido un aumento considerable en la generación de conocimiento sobre la identificación genética como parte del estudio etiológico de las miocardiopatías (3). Actualmente se maneja una clasificación que conserva el enfoque estructural y funcional con las cinco categorías clásicas, adicionando el concepto genómico al dividir cada grupo en aquellas que podrían tener un trasfondo genético y aquellas que no lo poseen (3). La identificación de las alteraciones en genes específicos permitiría diagnosticar de manera precoz a aquellos pacientes que pueden beneficiarse de intervenciones tempranas para mejorar su pronóstico funcional y calidad de vida.

El conocimiento de las características clínicas y genéticas de nuestra población pediátrica afectada con miocardiopatías permitiría orientar mejor los protocolos diagnósticos y terapéuticos racionalizando la utilización de recursos y logrando impactar en mejores estrategias de cuidado para estos niños y sus familias. Las conclusiones de este estudio permitirían ampliar el panorama al respecto y diseñar guías de manejo e intervención, así como sentar las bases para el diseño de estudios analíticos en esta población de pacientes.

1.2 Justificación

En la literatura actual en Latinoamérica no disponemos de estudios donde se identifique con precisión la etiología genética de las miocardiopatías en población pediátrica, por lo tanto, no es posible realizar medidas de promoción y prevención en pacientes posiblemente portadores de la enfermedad en aras de minimizar sus consecuencias a largo término. El diagnóstico tardío e incompleto de las miocardiopatías y de la insuficiencia cardiaca, afecta negativamente el pronóstico y la supervivencia, con una alta carga de morbimortalidad.

En este sentido la propuesta de investigación busca describir las características clínicas e indagar en los genes implicados en el desarrollo de miocardiopatías en la población infantil colombiana atendida en la Fundación Cardioinfantil – LaCardio durante el período de enero de 2015 y junio 2021, con el fin de identificar de manera oportuna claves diagnósticas que permitan detectar población de riesgo. Además, evaluar el patrón de herencia mediante la elaboración de árbol genealógico y realizar tamizaje en las familias de los pacientes teniendo en cuenta que, sin un tratamiento oportuno, las miocardiopatías cursan con rápido deterioro de la contractilidad muscular cardiaca generando síntomas y signos de falla cardiaca, requiriendo en la etapa final de la enfermedad terapias complejas de soporte y en algunos casos realización de trasplante cardiaco.

2. Marco Teórico

Las miocardiopatías fueron definidas por la organización mundial de la salud en 1980 como "enfermedades del músculo cardíaco de causa desconocida" (4). Esta definición inicial fue implementada para distinguir las miocardiopatías del compromiso ventricular secundario a entidades cardiovasculares conocidas como hipertensión arterial, eventos isquémicos o enfermedades valvulares (3). Con la evolución de las tecnologías en la caracterización genética y la necesidad de implementar una definición que permita incluir los múltiples fenotipos se generó en 1995 por parte del grupo de trabajo sobre la Definición y Clasificación de las Miocardiopatías de la OMS/Sociedad Internacional y Federación de Cardiología (ISFC), una clasificación que incluye todas las enfermedades que afectan al músculo cardíaco (3). Esta clasificación toma en consideración la etiología, así como la fisiopatología dominante en los siguientes tipos: miocardiopatía dilatada, hipertrófica, restrictiva, arritmogénica y las no clasificadas (3).

En el 2006 la American Heart Association (AHA) propone una definición contemporánea y la clasificación de las miocardiopatías, siendo definidas como un "grupo heterogéneo de enfermedades del miocardio asociadas con disfunción mecánica y/o eléctrica que usualmente (pero no invariablemente) exhiben hipertrofia o dilatación ventricular inapropiada y se deben a una variedad de causas que frecuentemente son genéticas (3). Las Miocardiopatías están confinadas al corazón o forman parte de trastornos sistémicos generalizados que a menudo conducen a la muerte cardiovascular o a una discapacidad progresiva relacionada con la insuficiencia cardíaca" (3). Las clasifican en dos grupos: miocardiopatías primarias (con predominio del corazón) y miocardiopatías secundarias (acompañadas por otra afección orgánica). Las miocardiopatías primarias se subdividen en aquellas que son genéticas, mixtas o adquiridas (3).

La definición y clasificación propuesta por el grupo de enfermedades del miocardio y el pericardio de la Sociedad Europea de Cardiología en 2008, considera a las miocardiopatías como "trastornos del miocardio en los cuales el músculo cardíaco es estructural y funcionalmente anormal y en los cuales la enfermedad arterial coronaria, la hipertensión arterial y las enfermedades congénitas o valvulares están ausentes o no explican de forma suficiente la anormalidad miocárdica observada" (3). En esta clasificación se mantiene el enfoque estructural y funcional al preservar las cinco categorías clásicas planteadas, pero adiciona el enfoque genómico (3).

La Sociedad Europea de Cardiología en el año 2014, las define como "anomalías estructurales y funcionales del miocardio ventricular que no son explicadas por una limitación del flujo sanguíneo coronario ni por condiciones anormales de carga" (5). Cada grupo de miocardiopatía se define con criterios morfológicos y funcionales específicos y puede agruparse en subtipos familiares/genéticos o no familiares/no genéticos, independientemente de la presencia de enfermedad extra cardíaca (3).

La prevalencia y la incidencia de las miocardiopatías varían según el género, la edad y el tipo de trastorno. Se estima que se presentan entre 1-2 individuos por cada 100.000 habitantes (6). En la edad pediátrica es más frecuente la miocardiopatía dilatada, la cual abarca más del 50% de los casos, seguida de la miocardiopatía hipertrófica que representa hasta el 40% de los pacientes y finalmente la miocardiopatía restrictiva es responsable en menos del 5 % de los casos restantes (1). Constituyen patologías de gran relevancia por ser causa de trasplante cardíaco y muerte en un importante número de menores (40% a 2 años) y representar un factor de riesgo para la presentación de enfermedad crónica en el adulto (2).

Un estudio observacional descriptivo realizado en un centro de referencia nacional e internacional de cardiología pediátrica en la ciudad de Bogotá evaluó una cohorte de pacientes menores de 18 años de edad en un intervalo de tiempo de 7 años, con el fin de realizar una aproximación a la descripción tanto clínica como epidemiológica de las miocardiopatías. Documentado que acorde a la distribución y descripciones globales la miocardiopatía más frecuentemente diagnosticada fue la dilatada, seguida de la hipertrófica y en contraste a lo reportado en la literatura global el tercer lugar lo ocupa la miocardiopatía restrictiva, en cuyo caso la más frecuente es la primaria, seguida en frecuencia de la secundaria a enfermedades de depósito lisosomal (19).

Así mismo, el estudio permitió identificar que la comorbilidad más comúnmente identificada fue la insuficiencia renal con una fuerte relación entre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la clase funcional y el grado de compromiso renal. Los errores innatos del metabolismo son la segunda comorbilidad más prevalente, y de estos los que con mayor frecuencia se asocia a miocardiopatía restrictiva son las enfermedades de depósito de glucógeno y las enfermedades lisosomales (19).

Respecto a la incidencia y prevalencia en regiones de Latinoamérica, incluyendo nuestra población colombiana, aún no es posible estimar estos valores por los pocos estudios realizados en población pediátrica. (18).

La miocardiopatía dilatada es el tipo de miocardiopatía más frecuente con una incidencia anual de 0.57 casos por cada 100.000 niños, en su mayoría antes de los dos primeros años de vida (1). Se define como una alteración del miocardio que produce aumento de la cavidad ventricular con disfunción sistólica; su diagnóstico es por ecocardiografía que puede demostrar esos dos componentes (2). En su presentación participan factores tanto genéticos como ambientales (2). Se han descrito más de 40 loci cromosómicos y genes de enfermedades asociadas a este tipo de miocardiopatía (7). Estos genes ACTC1, BAG3, DES, DMP, DSP, FLNC, LMNA y MYBPC3 tienen la característica de encontrarse en el músculo cardíaco y de contribuir al fenómeno de la contracción (8). Los factores descritos generan dilatación ventricular, alteraciones miocelulares, muerte de miocardiocitos y remodelación de la matriz extracelular. La muerte de los miocardiocitos ocurre por apoptosis (2). Se genera disfunción miocárdica por daño intrínseco de las células cardíacas que condiciona dilatación de las cavidades ventriculares izquierda y/o derecha, con hipoquinesia, ocasionando signos y síntomas de falla cardíaca (9).

La miocardiopatía hipertrófica se define como la generación de hipertrofia del músculo cardíaco que puede comprometer ambos ventrículos, pero de forma principal al izquierdo, produciendo además fibrosis parietal, engrosamiento de las valvas de la válvula mitral, de las paredes arteriales de las coronarias intramurales y crecimiento auricular, sin deberse a entidades sistémicas como por ejemplo la hipertensión arterial (9). Tiene una prevalencia de 1:500 en la población adulta (3). Es una enfermedad genética de herencia autosómica dominante y asociada a desorganización miofibrilar secundaria y riesgo de muerte súbita (9). La hipertrofia puede tener su origen en una mutación puntual en la cadena pesada de la betamiosina o miosina lenta (MYH7) (3), la principal proteína contráctil de la sarcómera, que forma el filamento grueso (18). En la actualidad se ha logrado identificar más de 1400 mutaciones puntuales que están relacionadas en la miocardiopatía hipertrófica, siendo los genes más comúnmente encontrados MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, TPM1, TNNC1, MYL2, MYL3, ACTC1, PRKAG2 y LAMP2 (10,11).

La miocardiopatía restrictiva es rara en la edad pediátrica, correspondiendo al 4.5% de todas las miocardiopatías (3), es caracterizada por dilatación auricular, comprometiéndola función diastólica, sin presentar hipertrofia o dilatación ventricular ni alteración de la función sistólica (12). Generalmente es secundaria a infiltración o depósito de sustancias en el miocardio o a mutaciones en los genes correspondiente a proteínas sarcoméricas como troponina I (TNNI3), troponina T (TNNT2), actina

(ACTN), ACTC1, DES, GLA, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3 (2,13).

La miocardiopatía no compactada (CMNC) se caracteriza por un patrón “esponjoso” del ventrículo izquierdo (2). Usualmente se evidencia un patrón trabecular con recesos intertrabeculares de predominio en el ápex y la pared lateral (1). Se relaciona con cambios en la embriogénesis y con cardiopatías congénitas (14). Cursa con disfunción sistólica, falla cardíaca, arritmias, muerte súbita y diversas formas de remodelación (1). El diagnóstico se puede hacer con ecocardiografía (2) y resonancia (14). En el aspecto genético la CMNC es una enfermedad heterogénea, encontrándose múltiples genes como causales ACTC1, MYBPC3, MYH7, TAZ (15). Se han encontrado mutaciones en genes relacionados con la función de las mitocondrias como el G4.5 que codifica la proteína tafazzina, genes relacionados con el citoesqueleto como el de la alfadistrobrevina o el de la distrofina, genes de proteínas de la membrana interna nuclear, genes que codifican proteínas sarcoméricas, incluyendo las que codifican proteínas relacionadas con la línea Z del sarcómero como LDB3 (16).

Las miocardiopatías en la edad pediátrica se caracterizan por su gran heterogeneidad genética, permitiendo que una mutación en un gen cause diferentes fenotipos; por ejemplo, variaciones en el gen MYH7 puede causar miocardiopatía hipertrófica y dilatada, así como diferentes genes pueden causar la misma miocardiopatía. Estas variaciones genéticas en la población pediátrica pueden generar afectaciones sistémicas(17). Se ha descrito que el gen ALPK3, representa un importante potencial en el desarrollo y establecimiento de miocardiopatías (18).

Su principal modo de herencia es la autosómica dominante, en todos los grupos etarios(17); de ahí radica la importancia de su estudio y seguimiento tanto en la edad pediátrica como en la adulta, especialmente en las familias con componente autosómico dominante descrito, puesto que varía la edad de presentación y la penetrancia de las mismas (17).

Es importante mencionar que existen otras causas de las miocardiopatías como lo son las RASopatías (mutaciones en la línea germinal) con ejemplo clásico el síndrome de Noonan; así como los errores innatos en el metabolismo (deficiencia de CPT2 en la miocardiopatía dilatada) y los desórdenes en el almacenamiento (Enfermedad de Pompeen la miocardiopatía hipertrófica) (17).

Las miocardiopatías son entidades complejas y con gran heterogeneidad clínica y genética. Su enorme impacto en la población pediátrica y posible evolución a requerimiento de trasplante cardíaco hace imprescindible profundizar en la investigación al respecto.

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas y genéticas de los pacientes pediátricos con miocardiopatía atendidos en una institución cardiovascular de la ciudad de Bogotá entre enero de 2015 y junio de 2021?

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Describir las características clínicas y genéticas implicadas en el diagnóstico de miocardiopatía en los pacientes pediátricos atendidos en el servicio de cardiología pediátrica de la Fundación Cardioinfantil – LaCardio en Bogotá entre enero de 2015 y junio de 2021.

4.2 Objetivos específicos

1. Describir los principales genes implicados en el diagnóstico de miocardiopatía en la población estudiada
2. Describir los tipos de miocardiopatía más frecuentemente encontrados en la población estudiada, según su perfil genético
3. Identificar las características fenotípicas y el comportamiento clínico de los pacientes portadores de miocardiopatías.
4. Caracterizar el estudio familiar con árbol genealógico y pruebas genéticas específicas de los casos pediátricos con miocardiopatía.

5. Metodología

5.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio tipo serie de casos

5.2 Población

La población del estudio corresponde a pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de miocardiopatía atendidos en el servicio de cardiología pediátrica de la Fundación Cardioinfantil – LaCardio en Bogotá entre enero de 2015 y junio de 2021.

Se amplió el tiempo de observación del estudio para otorgarle mayor validez y actualidad a los datos recolectados, solicitándose nueva aprobación por parte de la Fundación Cardioinfantil-LaCardio. Se actualizó la población de estudio de enero de 2015 y diciembre de 2019 a enero de 2015 y junio 2021.

5.3 Criterios de inclusión y exclusión

5.3.1 Criterios de inclusión:

Pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de miocardiopatía, atendidos en el servicio de cardiología pediátrica de la Fundación Cardioinfantil – LaCardio entre enero de 2015 y junio de 2021, que cuenten con información clínica completa incluyendo valoración por genética.

5.3.2 Criterios de exclusión:

Paciente con miocardiopatía chagásica.

5.4 Tamaño de muestra

Se incluyeron 62 pacientes atendidos entre enero de 2015 y junio de 2021.

5.5 Muestreo

No se realizó un cálculo del tamaño muestral por la naturaleza descriptiva del estudio. El muestreo fue a conveniencia, incluyendo a todos los pacientes que cumplieran los criterios de selección.

5.6 Definición y operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Definición	Clasificación	Escala de medición / posibles valores
Edad	Tiempo en meses que han transcurrido desde el nacimiento y el diagnóstico	Cuantitativa Razón	Meses
Sexo	Género al que corresponde el paciente reportado e la historia clínica	Cualitativa Nominal	0. Femenino 1. Masculino
Procedencia	Municipio donde vive el paciente	Cualitativa Nominal	Municipio

Clase Funcional	Evaluación objetiva de la capacidad funcional y de ejercicio de acuerdo con la clasificación de New York Heart Association (NYHA) reportado al momento del diagnóstico	Cualitativa Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sin limitación 2. Leve limitación para la actividad física 3. Marcada limitación para la actividad física 4. Incapacidad para realizar cualquier tipo de actividad física
Peso	Kg de peso reportados en la historia clínica al momento del diagnóstico	Cuantitativa Razón	2 - 100 kg
Talla	Centímetros de talla reportados en la historia clínica al momento del diagnóstico	Cuantitativa Razón	30 – 180 cm
Estado nutricional	Información del estado nutricional recogido en la historia clínica al momento del diagnóstico	Cualitativa Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 0. Desnutrición 1. Eutrófico 2. Sobrepeso 3. Obesidad
Antecedente familiar	Familiar con diagnóstico confirmado de miocardiopatía genética	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Antecedente familiar con muerte súbita	Familiar con muerte súbita cardiaca	Cualitativa ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Antecedente familiar	Grado de consanguinidad	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No

Dificultad para la alimentación	Información acerca de impedimento para obtener una adecuada ingesta de alimentos	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Saturación de oxígeno	Porcentaje de saturación de la hemoglobina con oxígeno en sangre, documentada por oximetría de pulso.	Cuantitativa Razón	0-100% de SO ₂
Edema	Presencia de exceso de líquido en compartimentos corporales	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Hallazgos Clínicos	Signos clínicos relacionados con compromiso cardiovascular o falla cardíaca encontrados en el examen físico	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tos 2. Disnea 3. Ortopnea 4. Arritmias cardíacas 5. Otros/Ninguno
Cardiopatía asociada	Defecto cardíaco congénito o adquirido asociado	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Congénito 2. Adquirido
Valoración por genética	Evaluación integral por genética	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ausente 2. Presente
Diagnóstico Genético	Determinación de diagnóstico específico genético asociado a la miocardiopatía	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alteraciones cromosómicas 2. Mutaciones 3. Ninguno
Tipo de hallazgos ecocardiográficos	Alteraciones morfológicas o estructurales documentadas por ecocardiografía transtorácica, modo bidimensional	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dilatación ventricular izquierda 2. Dilatación biventricular 3. Hipertrofia del ventrículo izquierdo 4. No compactación del ventrículo izquierdo

Disfunción Ventricular Izquierda	Alteraciones funcionales documentadas por ecocardiografía transtorácica bidimensional, modo M, Doppler color y Doppler tisular	Cualitativa Nominal	0. Ausente 1. Disfunción diastólica aislada 2. Disfunción sistólica aislada 3. Disfunción sistólica y diastólica
Hospitalización general	Requirió atención en el servicio de hospitalización general	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Hospitalización en UCI	Requirió atención en la unidad de cuidado intensivo	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Muerte	Paciente fallecido durante el transcurso de la enfermedad.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No

5.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

Se identificaron los pacientes que fueron atendidos en el periodo de estudio en la Fundación Cardioinfantil-LaCardio y que en su registro se les asignó el código CIE -10: I42, I42.0, I42.8, I42.9, por medio de la revisión de la base de datos del servicio de cardiología pediátrica recogiendo la información de todos los pacientes atendidos desde enero de 2015 y junio 2021. Una vez identificados los casos, se revisó la historia clínica de cada uno de ellos confirmando que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

La información de las variables descritas en la tabla 1 se tabuló en una base de datos en Excel, la cual se guardó bajo llave en un computador institucional y el investigador principal tuvo la custodia de estos datos. Una vez se finalizó la recolección de la información se anonimizó la base de datos previo al análisis de estos.

5.8 Plan análisis de datos

Se describieron los principales genes implicados en el diagnóstico de miocardiopatía, los tipos de patología y las características fenotípicas, utilizando frecuencias absolutas, porcentajes e intervalos de confianza al 95% de los porcentajes asumiendo una distribución binomial. Las variables numéricas se describieron utilizando medidas de tendencia central como medianas y medidas de dispersión como rangos intercuartílicos.

La edad en el momento diagnóstico de los participantes se describió utilizando medianas y rangos intercuartílicos al asumir que esta variable no tiene un comportamiento normal por el bajo número de pacientes.

Las características clínicas como la clase funcional, antecedente de hospitalización general e ingreso a unidad de cuidados intensivos se describieron utilizando frecuencias absolutas y relativas de cada una de sus categorías.

Se describió el número de familiares de primer y segundo grado de consanguinidad en quienes se detectó mutaciones genéticas.

6. Aspectos éticos

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 64th asamblea general, Fortaleza, Brasil, Octubre 2013. Se tuvieron en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría sin riesgo debido a que es un estudio retrospectivo observacional. La información se almacenó en un computador asignado por la Fundación Cardioinfantil-LaCardio de manera confidencial manteniendo en reserva durante la realización del estudio. Se anonimizaron los registros identificándolos a través de códigos consecutivos que no tuvieron relación con los datos de identificación de los pacientes. No se publicaron resultados individuales ni características que permitieran la identificación de los participantes.

La información será conservada durante cinco años en el archivo de gestión, una vez transcurrido dicho plazo, dicha información será entregada a la institución para que la conserve según sus políticas de tratamiento de datos, se eliminará la base de datos y se procederá a realiza destrucción manual de documentos físicos 6 meses posterior a informar al comité de ética de la culminación del estudio. La custodia y destrucción de la base de datos estará a cargo del investigador principal quien garantizará la privacidad, confidencialidad y seguridad de esta.

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Será responsabilidad de los investigadores guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma. Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional y profesional. El estudio se realizó con un manejo estadístico imparcial y responsable. No existió ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse, y se acató lo propuesto por las directrices de la ley de Habeas Data (Ley 1581 del 2012) respetando los principios de finalidad, seguridad y confidencialidad de la información obtenida.

El protocolo del estudio fue sometido a evaluación por parte del comité de ética médica de la Fundación Cardioinfantil-LaCardio, obteniendo su aprobación el día 22 de septiembre de 2021 consignado en el acta No. 34-2021.

7. Administración del proyecto

7.1 Presupuesto

RUBROS	DESCRIPCIÓN	COSTO APROXIMADO	UNIVERSIDAD DEL ROSARIO	RECURSOS PROPIOS	FUNDACIÓN CARDIO INFANTIL
Recurso Humano	Tres Investigadores principales: Un cardiólogo Pediatra, un residente de posgrado de pediatría y un médico genetista con tiempos específicos dedicados al estudio, análisis de datos e información.	\$8'000.000	\$4'000.000		\$4'000.000
Equipos	Un computador de escritorio con procesador de alta calidad y con licencia de Microsoft Office 2010	\$2'500.000			\$2'500.000

8. Resultados

Se ha incluido un total de 62 niños con diagnóstico de miocardiopatía, con una mediana de edad de 5 años (RIQ: 1-10). El rango de edad al momento del diagnóstico fue de 0 (prenatal) a 17 años, predominando el sexo masculino (n: 36 casos, 58,1%). La mediana de edad de las mujeres fue 2,3 (RIQ: 1-9), y de los hombres de 6 (RIQ: 1,2-10).

Se determinó que la principal región de procedencia corresponde a la ciudad de Bogotá (46,6%) seguida de Cundinamarca (23,3%) y Atlántico (5,0%). Las menores procedencias fueron del Huila, Valle del Cauca y los demás departamentos colombianos. De manera relevante, el 5% de los niños fueron procedentes de Venezuela (tabla 2).

En 53 pacientes se descartó la concomitancia de cardiopatía congénita. En los 9 restantes, la malformación informada, al momento del diagnóstico, fue el foramen oval permeable (n:3), la comunicación interauricular (CIA; n:2), CIV (n:2), ventrículo único (n:1) y drenaje venoso anómalo (n:1).

En cuanto a los antecedentes familiares, solo se documentó hallazgo positivo de miocardiopatía en 12 pacientes, correspondiendo 19,7%. Solo un caso no tenía información por tratarse de una persona adoptada. En cuanto a este grupo de niños solo seis registraron información del grado de consanguinidad en la historia clínica: en tres, se informó consanguinidad en primer grado (padres), y en otros tres, la consanguinidad se informó como de tercer grado (primos hermanos); no se obtuvo información en el resto de los casos. De los niños con antecedentes familiares positivos, sólo uno de los 12 tenía registro de un familiar con muerte súbita.

El estado nutricional se evaluó de acuerdo con la resolución 2.465 de 2016 del Ministerio de Salud y Protección Social. El 59,6% de la población menor de 5 años tenía adecuado peso para la talla, mientras que el 20% en los niños mayores de 5 años presentó bajo peso (IC 38,9%-89,5%). En ambos grupos el sobrepeso y la obesidad no ocuparon una cantidad representativa

El estudio evaluó las manifestaciones clínicas, los hallazgos ecocardiográficos y los desenlaces clínicos en los niños con miocardiopatía congénita. La manifestaciones predominantes fue disnea seguido, en orden de frecuencia, de cianosis, tos, ortopnea y arritmias cardiacas. El 35,5% de los niños eran asintomáticos y fue infrecuente el edema de miembros inferiores. Más de la mitad no presentaron limitación en la clase funcional, solo el 10% se encontraban desaturados y el 82,2% (51/62) de los lactantes presentó dificultad con la alimentación.

El 57,5% de los niños requirió hospitalización general, el 29,2% en la unidad de cuidados intensivos, y el 7,14% recibió trasplante cardiaco.

Las miocardiopatías se clasificaron con base en los hallazgos ecocardiográficos siguiendo la propuesta del grupo de enfermedades del miocardio y el pericardio de la Sociedad Europea de Cardiología (3). La miocardiopatía dilatada (MCD) representó el 37,1% de los diagnósticos, seguida de la miocardiopatía hipertrófica (MCH) del ventrículo izquierdo (20,0%), el ventrículo izquierdo no compacto (VINC) el 11,3% y la miocardiopatía restrictiva (MCR) con el mismo 11,3% (tabla 3).

El 30,6% de los pacientes presentaba disfunción sistodiastólica (tabla 4).

El 40,3% (25 niños), presentaron estudio molecular en el ADN, de los cuales incluyeron diferentes paneles multigénicos (Tabla 5).

En 25 pacientes se informó estudio genómico. Se identificaron 4 variantes patogénicas o probablemente patogénicas (mutaciones) en cuatro casos índice para los genes MYH7, MYL2, TNNI3 y TPM1 representando el 15% de los casos analizados. Se identificaron en el análisis 24% de variantes de significado incierto (VUS) y el 32% corresponde a variantes benignas o probablemente benignas (Tabla 5). En adición, se identificó un niño con hallazgo incidental en el gen F5 con resultado patogénico (Tabla 5).

Para el gen MYH7 se identificó la variante c.484G>C p. Gly162Arg que presenta un cambio en el nucleótido 484 de guanina (G) por citosina (C) que, a su vez, modifica el codón 162 de una glicina (gly) por arginina (Arg) en la proteína de la cadena beta pesada de miosina número 7.

El gen MYL2 se logró identificar para la variante probablemente patogénica c.484G>A p. Gly162Arg en estado heterocigoto y del tipo missense. Siendo uno de los genes que participa en el 78% de las mutaciones relacionadas con la CMH, puesto que se ha descrito que la mutación en este gen se relaciona con una acumulación en los residuos y desestabilización de las interacciones proteína-proteína en las cadenas ligeras donde actúa la beta-miosina, dando lugar a una alteración en la relajación lo que genera un estado de hipercontractibilidad y por consiguiente el fenotipo hipertrófico (21).

En el gen TNNI3 se identificó la variante c.572G>A p.Trp191* en la que el cambio de guanina (G) por adenina (A) produce que el aminoácido triptófano (trp) se transforme en un codón de parada anticipado que reduce la síntesis de proteína troponina I3 del corazón.

El gen TTN mostró un gran número de variantes, en total 7, de los cuales fueron de tipo benigno en un 28,5%, VUS en un 14,2% y sin identificación de la variante en un 57,1%. Siendo esto un reflejo de la importancia de la titina en la elasticidad del sarcómero, el ensamblaje y la mecánica del mismo (24). Este gen adopta su relevancia puesto que codifica la titina con 34.350 aminoácidos, abarcando la mitad de la longitud del sarcómero (24).

Como hallazgo incidental se identificó una variante patogénica (mutación) en el gen F5, consistente en la variante F5 Leiden c.1601G>A p.Asp534G1, que se relaciona con la trombofilia asociada al Factor V de Leiden. Adicionalmente, se identificaron dos nuevas variantes DSP c.4593T>C, SYNE1 c.2542C>T, sin evidencia de relación patogénica.

9. Discusión

Las miocardiopatías aisladas se clasifican estructural y funcionalmente en cinco categorías como miocardiopatía dilatada (CMD), hipertrófica (CMH), restrictiva (CMR), no compacta (CMNC) y arritmogénica (CMA). Actualmente a estas condiciones se puede adicionar un componente genético y genómico, el cual, permite identificar el trasfondo biológico y de medicina traslacional, pero, además identificar a familias en riesgo.

Para evaluar el componente genético y genómico en una institución cardiovascular se buscó retrospectivamente durante los últimos 6 años, casos clínicos en niños diagnosticados con miocardiopatías.

El análisis genómico mediante paneles multigénicos en miocardiopatías permite identificar un gran número de variantes de secuencia en el ADN. Las variantes de secuencia identificadas se clasifican utilizando diversos criterios *In silico* (mediante el uso de programas con algoritmos computacionales) y su anotación y evidencia clínica fueron contrastadas contra bases de datos del genoma humano y sus variantes.

Como ya se informó, de los 62 casos evaluados retrospectivamente, en 25 (40,3%), se realizó algún estudio genético o genómico variado, en los que se identificaron mutaciones en cuatro casos (16%) para los genes MYH7, MYL2, TNNI3 y TPM1, es decir en uno de cada seis casos analizados (Tabla 13).

En el gen MYH7 se identificó una variante clasificada como probablemente patogénica cuya anotación es c.2155C>T p.Arg719Trp, esta es una variante heterocigota de sentido equivocado (missense). El cambio del aminoácido arginina en el codón 719 cambia un aminoácido muy conservado en la evolución que impide la adecuada función de la proteína cadena pesada de la beta-miosina cardíaca 7 (27).

El gen MYH7 contiene una secuencia de ADN de 22.883 nucleótidos (pb) en 41 exones y codifica para una proteína de expresión en el músculo estriado esquelético y cardíaco. La beta miosina 7 cardíaca codificada por el gen MYH7 consta de 1.939 aminoácidos, los dos primeros no son codificantes y los exones 37 y 38 están fusionados (25).

Mutaciones en el gen MYH7 se han relacionado con varios tipos de distrofia muscular, como también MCH y MCD (28). La beta miosina cardíaca 7 es una de las ocho proteínas fundamentales del sarcómero y las mutaciones del gen MYH7 afectan la función de contractilidad/relajación y el consumo de energía por el miocardio, mediante su unión a la actina y a que posee sitios de unión al ATP (21).

Para el gen MYL2 se identificó una variante probablemente patogénica con anotación c.484G>A p.Gly162Arg en estado heterocigoto con un cambio de guanina (G) por adenina (A) en el nucleótido 484 y del tipo missense. El cambio en el ADN origina el reemplazo del aminoácido glicina por arginina en el codón 162. el gen MYL2 está relacionado a su vez con CMH, afectando las cadenas ligeras de la beta-miosina, permitiendo una desestabilización en la unión proteína-proteína con la acumulación de residuos en el miocardio mediante la super

relajación o una relajación desordenada (21). Ambos genes, MYH7 y MYL2 se encuentran involucrados en cambios estructurales de las cabezas de miosina que interactúan con la actina. Durante la relajación del sarcómero las cabezas de miosina pueden adoptar dos configuraciones; desordenada o de super relajación (21). En el primer estado una de las dos cabezas de miosina se encuentra “en estado plegado (cabeza bloqueada) a lo largo del filamento grueso, mientras que la otra cabeza de miosina mantiene la actividad ATPasa y el potencial de interacción con la actina (cabeza libre)” (21). En el estado de super relajación ambas cabezas de miosina se encuentran plegadas con ambos dominios ATPasa inhibidos (21).

“Durante la contracción, la hidrólisis del ATP genera un cambio conformacional en la disposición de las cabezas de miosina libres, promoviendo la unión a la actina” (21). Por el contrario, durante la relajación hay inhibición de la actividad ATPasa y las cabezas de miosina retoman su posición inicial (21).

Las mutaciones previamente descritas ocasionan alteraciones proteicas como consecuencia de un cambio de aminoácidos, generando alteraciones en las interacciones entre la beta miosina cardíaca 7 y la actina (21). La mayoría de las mutaciones afectan el estado de super relajación mediante el cual “aumenta la proporción de cabezas de miosina” en estado desordenado, por lo tanto hay mayor disponibilidad de cabezas de miosina ocasionando “hipercontractilidad, deterioro de la relajación y aumento del consumo de energía” (21).

Para el gen TPM1 se identificó una variante patogénica en estado heterocigoto del tipo missense, con anotación c.688G>A p.Asp230Asn, afeitándose la proteína tropomiosina del músculo esquelético 1, la cual se ha relacionado con MCD, MCH y MCA (22).

El mecanismo fisiopatológico está descrito para la MCH y no son claros los mecanismos para MCD y MCA, pero, “al parecer la localización de la mutación no parece ser crítica” (23). Se ha postulado que la mutación en el gen TPM1 genera una pobre sensibilización al calcio con la consecuente disminución de la fuerza de contracción cardíaca y dilatación ventricular izquierda compensatoria (23). Además de “activación del eje neurohormonal que culmina en una insuficiencia cardíaca progresiva”(23).

El gen TTN mostró, como era de esperarse un gran número de variantes, en total 7, siendo la mayoría del tipo benigno (28,5%), junto con variantes de significado incierto (VUS)(14,2%); el 57,1% de los genes TTN analizados no mostraron variantes de secuencia informadas y no se identificaron en la muestra variantes patogénicas o probablemente patogénicas para miocardiopatías. El gen TTN es el más extenso en nuestro genoma, con 281 kb y cuenta con una estructura compleja con más de dos centenares de dominios, dominado por zonas de zonas con repeticiones de secuencia que abarcan más del 90% de su secuencia de ADN. La secuencia incluye la codificación de elementos ricos en algunos aminoácidos como prolina, ácido glutámico, lisina y valina con 163 residuos en la titina cardíaca, las zonas repetidas citadas y dominios similares a inmunoglobulinas, fibronectina y a miosina: En el procesamiento a ARN presenta múltiples tipos de corte y empalme alternativo para el ARNm para isoformas específicas de varios tejidos, que reflejan la importancia de la proteína titina en la elasticidad del sarcómero, el ensamblaje y la mecánica del mismo (26). Este gen adopta

su relevancia puesto que codifica la Titina, un producto proteico de 34.350 aminoácidos, que abarca la mitad de la longitud del sarcómero (24).

En el presente estudio retrospectivo se identificaron entonces mutaciones relevantes como causa de miocardiopatía para los genes MYH7, MYL2, TNNI3 y TPM1, por lo que la identificación de las alteraciones en estos genes específicos permite no solo diagnosticar con precisión el tipo de miocardiopatía presente en el paciente sino también realizar correlaciones genotipo-fenotipo, identificar a personas y familias en riesgo, proponer un manejo personalizado y realizar actividades de prevención. Con el presente estudio retrospectivo se evidencia la importancia y el papel de los estudios genómicos en todos los casos de miocardiopatías.

Las miocardiopatías son una patología de especial interés por ser la principal causa de trasplante cardiaco en niños mayores de 1 año (20), además de cursar con síntomas de falla cardiaca y deterioro progresivo de la calidad de vida, presentando una alta mortalidad (40% en los 2 años siguientes al inicio de los síntomas) (2).

La edad media de diagnóstico de nuestro estudio fue de 5 años, siendo más frecuente en el sexo masculino lo cual concuerda con estudios previos realizados. A su vez, se logró identificar que la mayor parte de la población en mayores de 5 años presenta bajo peso.

En Colombia se puede inferir que la región con mayor prevalencia es Bogotá D.C posiblemente por tratarse de mayor población e inmigración, seguido de Cundinamarca y Atlántico.

Solo en el 19,7% de los pacientes se documentó antecedente familiar de los cuales la mitad tenían primer grado de consanguinidad.

También se documentó que la mayoría de pacientes cursan con síntomas de falla cardiaca, sin embargo se identificó que el porcentaje de pacientes asintomáticos fue mayor en nuestro estudio respecto a lo reportado en la literatura (35% Vs 20-25%). La evolución a trasplante cardiaco fue menor a otras poblaciones estudiadas (7,14%) y aunque no disponemos de reportes de función ventricular solo el 30,9% de los niños no presentaron disfunción.

En el estudio no se lograron registrar datos precisos de la historia clínica familiar de los niños, que permitieran desarrollar un árbol genealógico, específicamente en los casos en los que se identificó una mutación del ADN patogénica, puesto que no se contó con los datos completos ni el historial familiar.

10. Conclusiones

Según lo evidenciado en la literatura, las miocardiopatías en la edad pediátrica son un problema de interés en salud pública, por el impacto en la calidad de vida de los pacientes, la progresión y evolución hacia el deterioro con terapias de soporte de alto costo y requerimiento de trasplante cardíaco.

La importancia en asociar las características clínicas y los hallazgos paraclínicos de las miocardiopatías con la medicina genómica y el genotipo, yace en el interés no solo por encontrar una etiología, sino entender los mecanismos moleculares y biológicos que las ocasionan, lograr identificar familias en riesgo y de esta manera realizar medidas preventivas mediante la asesoría genética. Estos aportes genómicos permitirán, además de un diagnóstico preciso, mejorar la anticipación clínica y prevenir o evitar desenlaces fatales.

En diferentes estudios y publicaciones se recomienda realizar de manera estandarizada panel molecular genético comprensivo. Este estudio retrospectivo sugiere que 1 de cada 6 niños con miocardiopatía puede ser poseedor de una variante patogénica o probablemente patogénica (mutación), con lo cual se reafirma la importancia de los estudios moleculares genéticos en población pediátrica con miocardiopatía.

11. Referencias

1. De Angelis G, Bobbo M, Paldino A, D'Agata Mottolose B, Altinier A, Dal Ferro M, et al. Cardiomyopathies in children. *Curr Opin Organ Transplant* [Internet]. 2020 Jun;25(3):218–30. Available from: <http://journals.lww.com/10.1097/MOT.0000000000000755>
2. Lipshultz SE, Cochran TR, Briston DA, Brown SR, Sambatakos PJ, Miller TL, et al. Pediatric cardiomyopathies: causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies. *Future Cardiol* [Internet]. 2013 Nov;9(6):817–48. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/fca.13.66>
3. Konta L, Franklin RCG, Kaski JP. Nomenclature and systems of classification for cardiomyopathy in children. *Cardiol Young* [Internet]. 2015 Aug 17;25(S2):31–42. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1047951115001201/type/journal_article
4. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Heart* [Internet]. 1980 Dec 1;44(6):672–3. Available from: <http://heart.bmj.com/cgi/doi/10.1136/hrt.44.6.672>
5. Mathew J, Zahavich L, Lafreniere-Roula M, Wilson J, George K, Benson L, et al. Utility of genetics for risk stratification in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Genet* [Internet]. 2018 Feb;93(2):310–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cge.13157>
6. Ware SM. Cardiomyopathy in Children. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018 Nov;72(19):2339–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073510971838402X>
7. Huertas-Quiñones VM, Restrepo CM. Genética de las Cardiopatías Congénitas. Capítulo 15. Bloque 4 - Genética del Corazón y sus estructuras. En López-Farré. *Cardio-Genética*. Primera ed. Sociedad Española de Cardiología, Universidad Complutense de Madrid. Editorial médica CTO. Madrid (España) 2015:175-202. ISBN 978-84-16153-91-6.
8. Miocardiopatía dilatada [Internet]. 2018. Available from: <https://healthincode.com/en/panels/cardiology/cardiomyopathy/dilated-cardiomyopathy/>
9. Huertas-Quiñones VM. Cardiomiopatías en edad pediátrica. En “Cardiología Pediátrica”. Díaz GF, Sandoval N, Vélez JF, ed. Segunda ed. Sociedad Colombiana de Cardiología. Editorial Distribuna. Bogotá (Colombia) 2018:941-974. ISBN 978-958-8813-70-7.

10. Kantor PF, Kleinman JA, Ryan TD, Wilmot I, Zuckerman WA, Addonizio LJ, et al. Preventing pediatric cardiomyopathy: a 2015 outlook. *Expert Rev Cardiovasc Ther*[Internet]. 2016 Mar 3;14(3):321–39. Available from:<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14779072.2016.1129899>
11. Monserrat L, Ochoa J, Garcia D, Ortiz M. Genética de la miocardiopatía hipertrofica. In: CTO E médica, editor. *Cardio-genética*. Primera ed. Madrid, España; 2015. p. 41–53.
12. Levine GN. Restrictive Cardiomyopathy. In: *Cardiology Secrets* [Internet]. Elsevier;2010. p. 203–6. Available from: <https://www.elsevier.com/books/cardiology-secrets/levine/978-0-323-47870-0>
13. Barredo M, Gonzalez J. Genética de la miocardiopatía restrictiva cardiaca. In: *Cardiogenética*. Primera edición. Madrid, España: Editorial médica CTO; 2015. p. 57–66.
14. Sabaté Rotés A, Huertas-Quiñones VM, Betrián P, Carretero J, Jiménez L, Girona J, et al. Miocardiopatía no compactada: características clínicas, evolutivas y pronósticas en edad pediátrica. Resultados de un estudio multicéntrico. *An Pediatr*. 2012 Dec;77(6):360–5
15. Miocardiopatía no compacta [Internet]. 2018. Available from:<https://cardio.healthincode.com/genetica-cardiovascular/miocardiopatias/no-compactada>
16. Monserrat Iglesias L. Miocardiopatía no compactada: una enfermedad en busca de criterios. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2008 Feb;61(2):112–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893208733566>
17. Lee TM, Hsu DT, Kantor P, Towbin JA, Ware SM, Colan SD, et al. Pediatric Cardiomyopathies. *Circ Res* [Internet]. 2017 Sep 15;121(7):855–73. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.116.309386>
18. Yuan S-M. Cardiomyopathy in the pediatric patients. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2018Apr;59(2):120–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875957218300342>
19. Huertas-Quiñones VM, Mestra CF, Peña-Trujillo V, Gallo-Bernal S, Villaveces M, Alarcón-Forero LC. Paediatric cardiomyopathies: echocardiographic diagnosis, clinical profile, and demographic characteristics: the experience of a tertiary referral centre for Latin American paediatric cardiology. *Cardiol Young* [Internet]. 2020 Apr 17;30(4):462– Available from:https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1047951120000281/type/journal_article

20. Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, Austin ED, Dipchand AI, Everitt MD, et al. Cardiomyopathy in Children: Classification and Diagnosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2019 Jul 2;140(1). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000682>
21. Yotti R, Seidman CE, Seidman JG. Advances in the Genetic Basis and Pathogenesis of Sarcomere Cardiomyopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet* [Internet]. 2019 Aug 31;20(1):129–53. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-genom-083118-015306>
22. Jordan E, Peterson L, Ai T, Asatryan B, Bronicki L, Brown E, et al. Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation* [Internet]. 2021 Jul 6;144(1):7–19. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033>
23. Lakdawala NK, Dellefave L, Redwood CS, Sparks E, Cirino AL, Depalma S, et al. Familial Dilated Cardiomyopathy Caused by an Alpha-Tropomyosin Mutation. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010 Jan;55(4):320–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109709037784>
24. Xiao L, Li C, Sun Y, Chen Y, Wei H, Hu D, et al. Clinical Significance of Variants in the TTN Gene in a Large Cohort of Patients With Sporadic Dilated Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2021 Apr 30;8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.657689/full>
25. Liew C-C, Sole MJ, Yamauchi-Takahara K, Kellam B, Anderson DH, Lin L, et al. Complete sequence and organization of the human cardiac β -myosin heavy chain gene. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 1990;18(12):3647–51. Available from: <https://academic.oup.com/nar/article-lookup/doi/10.1093/nar/18.12.3647>
26. Bang M-L, Centner T, Fornoff F, Geach AJ, Gotthardt M, McNabb M, et al. The Complete Gene Sequence of Titin, Expression of an Unusual \approx 700-kDa Titin Isoform, and Its Interaction With Obscurin Identify a Novel Z-Line to I-Band Linking System. *Circ Res* [Internet]. 2001 Nov 23;89(11):1065–72. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hh2301.100981>
27. Fananapazir L, Dalakas MC, Cyran F, Cohn G, Epstein ND. Missense mutations in the beta-myosin heavy-chain gene cause central core disease in hypertrophic cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1993 May;90(9):3993–7. Available from: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.90.9.3993>
28. Myosin, heavy chain 7, cardiac muscle, beta; MYH7 [Internet]. 2018. Available from: <https://www.omim.org/entry/160760>

12. Anexos

Anexo 1. Tabla distribución geográfica (tabla 2)

Departamento	Freq.	Percent	Cum.
Atlantico	3	5.00	5.00
Bogotá	28	46.67	51.67
Bolívar	1	1.67	53.33
Boyaca	1	1.67	55.00
Casanare	1	1.67	56.67
Córdoba	1	1.67	58.33
Cundinamarca	14	23.33	81.67
Guajira	1	1.67	83.33
Huila	2	3.33	86.67
Meta	1	1.67	88.33
Nariño	1	1.67	90.00
Tolima	1	1.67	91.67
Valle del cauca	2	3.33	95.00
Venezuela	3	5.00	100.00
Total	60	100.00	

Anexo 2. Tabla hallazgos ecocardiográficos (tabla 3)

Hallazgos ecográficos	n	%
Dilatación VI	21	33.87
Dilatación biventricular	2	3.23
Hpvi	18	29.03
No compactación	8	12.90
Restrictiva	7	11.29
Ninguno	7	11.29

Anexo 3. Tabla de función ventricular (tabla 4)

Disfunción ventricular izquierda	N	%
Ausente	19	30.65
Disfunción diastólica aislada	12	19.35
Disfunción sistólica aislada	12	19.35
Disfunción sistólica y diastólica	19	30.65

Anexo 4. Variantes de secuencia anotadas (tabla 5)

Paciente	Estudio ADN	Variante	Significado clínico
1	2	DES c.935A>C p. Asp312aLA SCN5A c.1673A>G p.His558Arg F5 c.1601G<A p.Asp534Gln	Benigno o VUS Benigno Patogénico para trombofilia
6	1	GATA6 c.1602A>G TTN: c.11033G>A p.Ser3678Asn LDB3 c.352G>A DMM1L c.357C>T SYNE2 c.6321C>T DSP c.4593T>C TTN c.16408C>T GAA c.271G>A SYNE1 c.2542C>T TTN c.31738C>T TTN C.64996A>G TXND c.431G>T p.R144L	Benigno Benigno* Benigno Error de anotación, sin datos Benigno Nueva** Sin datos * Benigno Nueva** Sin datos * Sin datos* Sin datos
12	2	MYH7 c.1150T>C p.Ser384Pro MFN2 c.1403G>A p.Arg468His	VUS Patogénica para que diagnóstico?
13	2	No descritos	
15	2	RYR2 DOL8	
18	1	TTN c.77216C>G p.Ala25 ACTN2 c.95delC p. Pro32leufs*12	Sin datos** VUS
27	2	TNNI3 c.502G>C p.Asp168His	VUS
34	1	DSC2 TTN AMK2	
40	2	MYL2 c.484G>A p. Gly162Arg	Probablemente patogénica - Cardiomiopatía hipertrófica (Feb 7, 2018)
41	2	MYH7	

42	1	TTN c.66692G>A p.Arg22231His TTN c.61138C>A p.Leu20380Met	Benigno* VUS*
44	2	DSC2 MHY7	
45	2	No descritos	
47	1	No descritos	
48	2	MYH7 c.2155C>T p.Arg719Trp	Patogénica - Cardiomiopatía hipertrófica
49	2	VCL c.1865G>A	Significado incierto
51	2	TPM1 c.688G>A p.Asp230Asn	Patogénica – Cardiomiopatía dilatada (Oct 13, 2015)
52	2	TTN	
53	1	SCN5A c.1943C>T p.Pro648Leu CRYAB c. 460G>A p.Gly154Ser	VUS VUS o mayormente benigno
54	2	TNNI3 c.572G>A p.Trp191*	Patogénica
55	2	No descritos	
56	2	No descritos	
59	2	LMNA	
60	2	GNE*	
61	2	MUTYH	