

Utilidad de la biopsia endomiocárdica en el síndrome de falla cardiaca

The usefulness of endomyocardial biopsy in heart failure syndrome

JUAN MANUEL SENIOR, CLARA INÉS SALDARRIAGA • MEDELLÍN

Resumen

Objetivo: revisar las recomendaciones para la utilización clínica de la biopsia endomiocárdica en el contexto del síndrome de falla cardiaca, con énfasis en la medicina basada en la evidencia a través de una búsqueda sistemática de la literatura.

Metodología: se analizaron trabajos de investigación originales y metaanálisis en Medline, Google scholarship y Cochrane con los siguientes términos: “endomyocardial”, “biopsy” cruzados con “myocarditis” y “cardiomyopathy”.

Resultados: se seleccionaron 13 artículos, dada la heterogeneidad de las publicaciones se presenta solo la discusión académica de algunos de ellos.

Conclusiones: el estudio histopatológico del tejido cardiaco se ha convertido en una herramienta útil en la evaluación de algunos pacientes con síndrome de falla cardiaca y cardiopatía dilatada. La incidencia de complicaciones varía del 1 al 6%, con mortalidad del 0.4% de acuerdo a la serie revisada e influenciada en gran medida por la experiencia del operador. Para optimizar el rendimiento diagnóstico se debe realizar un análisis anatomopatológico completo que incluya tinciones convencionales y especiales, inmunohistoquímica y técnicas nuevas como reacción de polimerasa en cadena (PCR), análisis de transcriptasa reversa por PCR para la mayoría de los virus cardiotrópicos y la expresión de antígenos de HLA. La biopsia endomiocárdica es una herramienta útil en el seguimiento del paciente trasplantado, para diagnóstico de rechazo, en el seguimiento de los pacientes con toxicidad por antracíclicos, para establecer diagnóstico en pacientes con sospecha de enfermedades sistémicas y/o infiltrativas y en la falla cardiaca de reciente comienzo entre otras. (*Acta Med Colomb 2008; 33: 131-134*)

Palabras claves: *biopsia endomiocárdica, falla cardiaca, trasplante, cardiomiopatía.*

Abstract

Objective: the aim of this paper is to offer clear recommendations for the clinical utilization of endomyocardial biopsy within the context of the heart failure syndrome, laying emphasis on evidence-based medicine through a systematic review of the literature.

Methods: original research papers and meta-analyses were studied. Papers were found through Medline, Google Scholarship and Cochrane, by using the terms “endomyocardial”, “biopsy”, “myocarditis” and “cardiomyopathy”.

Results: thirteen very heterogeneous articles were selected. Due to their heterogeneous nature, statistical measurements were not performed. In this paper the authors present an academic discussion of some of these articles.

Conclusions: histopathologic study of cardiac tissue has become a useful tool in the workup of patients with congestive heart failure and dilated cardiomyopathy. The incidence of complications varies from 1 to 6%, with a mortality rate of 0.4% according to the clinical series studied. Mortality is decisively influenced by the operator's experience. In order to optimize its diagnostic possibilities, biopsy should be accompanied by complete anatomopathological analysis, including conventional, special and immunohistochemical stains, as well as new techniques such as polymerase chain reaction (PCR), and reverse transcriptase-PCR analysis for most cardiotropic viruses and the expression of HLA antigens. Endomyocardial biopsy is a useful tool in the follow-up of the heart transplant

Dr. Juan Manuel Senior Sánchez: Cardiólogo Intensivista, Coordinador Postgrado Cardiología Clínica, Universidad de Antioquia, Jefe de Clínica de Falla Cardiaca y Trasplante, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl; Dra. Clara Inés Saldarriaga Giraldo: Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín
Correspondencia: Dr. Juan Manuel Senior Sánchez. Calle 64 Carrera 51D. Medellín, Colombia. Teléfono: Oficina: 516-74-03, Celular: 315-529-19-14.
E-mail: mmbt@une.net.co
Recibido: 23/IV/08 Aceptado: 27/VI/08

patient, in order to diagnose acute rejection. It is also useful in the follow-up of patients with drug toxicity issues, and in order to diagnose patients with systemic or infiltrative diseases, new onset congestive heart failure and other conditions. (*Acta Med Colomb* 2008; 33: 131-134)

Keywords: *endomyocardial biopsy, heart failure syndrome, heart transplant, myocarditis, cardiomyopathy.*

Introducción

El estudio histopatológico del tejido cardíaco se ha convertido en una herramienta útil en la evaluación de algunos pacientes con síndrome de falla cardíaca y cardiopatía dilatada, en los cuales se ha descartado enfermedad coronaria, hipertensiva y valvular (1).

Desde su descripción inicial por Konno y Sakakibara (2, 3) en los años 60 y la modificación que permitió una técnica percutánea con la introducción del biótomo de Caves Schultz (4), la biopsia endomiocárdica ha evolucionado hasta convertirse en un procedimiento seguro, exitoso en más del 90% de los casos, especialmente en corazones trasplantados y con una frecuencia de complicaciones baja. La incidencia de complicaciones varía de 1 a 6% con mortalidad del 0,4% de acuerdo a la serie revisada e influenciada en gran medida por la experiencia del operador (5-7). Existe gran controversia en la literatura acerca de las indicaciones y utilidad de la biopsia endomiocárdica en el contexto del síndrome de falla cardíaca, a tal punto que en algunos centros casi se ha abandonado su utilización. Esta revisión sistemática pretende actualizar las recomendaciones para su realización.

Metodología

Se analizaron trabajos de investigación originales, revisiones, metaanálisis y consensos en Medline, Google scholarship y cochrane con los siguientes términos: “endomyocardial”, “biopsy” cruzados con “myocarditis” y “cardiomyopathy”.

Se detectaron 65 registros, de los cuales se seleccionaron 42 para su análisis al excluir la combinación con los términos “Pediatric” y “Case Report”. Luego de la revisión meticulosa del diseño metodológico de los artículos originales y de los metaanálisis, y del análisis de la discusión académica de los consensos y revisiones se seleccionaron 13 documentos, que en opinión de los autores, permiten establecer recomendaciones claras para la utilización de la biopsia endomiocárdica en el síndrome de falla cardíaca. Estas recomendaciones se incluyeron en la “Guías Colombianas Sobre Evaluación y Manejo de la Falla Cardíaca Crónica del Adulto”, desarrollada por los *Miembros del Consejo Nacional de Falla Cardíaca de La Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular* en el 2007.

Dada la heterogeneidad de las publicaciones no se realizó análisis estadístico, ni de los pacientes por patología ni por subgrupos y se presenta solo la discusión académica de algunos de ellos que respaldan las recomendaciones finales, las cuales no se estratifican con niveles de evidencia por la misma razón.

Resultados

A pesar de las bondades de la biopsia endomiocárdica, existen problemas técnicos que disminuyen el rendimiento diagnóstico de la prueba tales como: el tamaño y el número de muestras obtenidas para estudio, un análisis histopatológico deficiente o subjetivo, la distribución heterogénea de la afección miocárdica y la sensibilidad y la especificidad desconocida en la mayoría de las patologías susceptibles de diagnóstico a través del método (8). Por lo anterior y con el objetivo de mejorar el rendimiento diagnóstico, se recomienda la toma de mínimo cuatro a seis fragmentos de la pared septal del ventrículo derecho o de la pared libre del ventrículo izquierdo, se deben procesar para estudio histológico e inmunohistoquímica; se toman múltiples cortes de 5 micras de grosor para tinción de rutina con hematoxilina-eosina y tricómico de Masson para visualizar tejido colágeno y elástico, se realizan otras tinciones especiales de acuerdo al caso específico como Rojo Congo para detectar amiloide, Azul de Prusia para hemocromatosis y para microorganismos como Gram, PAS y Ziehl-Nielsen (1, 9, 10, 11).

Adicionalmente, es importante adicionar la realización de técnicas especiales como la de reacción de polimerasa en cadena (PCR), el análisis de transcriptasa reversa por PCR para la mayoría de los virus cardiotrópicos (12, 13) y la expresión de antígenos de HLA (14, 15), los cuales permiten diferenciar un subgrupo de pacientes que posiblemente se benefician de terapia inmunosupresora. Los pacientes con miocarditis linfocítica activa con autoanticuerpos cardíacos circulantes positivos y genoma viral negativo en el espécimen de biopsia responden favorablemente a la terapia con prednisona y azatioprina; en forma similar lo hacen quienes expresan antígenos HLA y la miocarditis relacionada con el virus de hepatitis C, en el cual parece mediar un mecanismo inmunológico (14).

Técnica

El procedimiento debe ser realizado por el especialista en falla cardíaca y trasplante bajo visión fluoroscópica o ecocardiográfica, y en su defecto por un especialista en cardiología intervencionista. Esto permite una mejor aproximación clínica, dado el conocimiento del curso de la enfermedad, la respuesta terapéutica alcanzada, la indicación del estudio y las posibles modificaciones de acuerdo al resultado histopatológico. Para obtener un nivel de experticia adecuado se debe realizar un mínimo de 25 procedimientos como primer operador durante el año de entrenamiento.

Existen múltiples abordajes para la realización de la biopsia endomiocárdica, sin embargo las dos más seguras

son el acceso venoso yugular interno derecho y la vía venosa femoral (16).

Acceso yugular

Es el más utilizado en la mayoría de los centros por la facilidad de canulación venosa dada por su anatomía, por ser la vía más expedita al ventrículo derecho y por la posibilidad de controlar rápidamente las complicaciones más frecuentes.

El procedimiento se realiza con el paciente en posición de Trendelenburg con la cabeza girada hacia la izquierda, bajo anestesia local con lidocaína. Se infiltran 3-5 cc en el vértice del triángulo formado por los haces esternal y clavicular del músculo esternocleidomastoideo y la clavícula, con una aguja calibre No 25, en dirección al pezón derecho, 30° hacia fuera y 60° hacia atrás, siempre aspirando para evitar infundir el anestésico intravenoso, una vez localizada la vena al obtener retorno, usualmente 1-3 cm de la piel, se retira la aguja y se anotan el ángulo y la profundidad.

Posteriormente se introduce una aguja calibre No 18 y luego de la canulación se pasa a través de ella una guía metálica corta en "J" de calibre 0.035 pulgadas, se verifica la posición de la guía por fluoroscopia y se implanta un introductor con dilatador, previa realización de una pequeña incisión en la piel en el sitio exacto de inserción de la guía.

Luego de retirar el dilatador y la guía, se instila solución salina a través del puerto del introductor para evitar la formación de trombos. Por el diafragma de este se introduce el biotomo tipo Stanford o Caves-Schultz hasta el tercio inferior de la aurícula derecha con la punta dirigida hacia el lado derecho del paciente, siempre avanzando lentamente y sin forzar el paso del dispositivo, especialmente en los sitios de sutura venosa quirúrgica en los pacientes trasplantados, en ese momento se rota la punta 135° en dirección contraria a las manecillas del reloj hasta la posición de las 10 con lo cual se avanza por la válvula tricúspide. Una vez en el ventrículo se rota nuevamente 80-90° y se avanza hasta tocar o "besar" el septum interventricular.

La posición es corroborada por fluoroscopia al ubicar la punta hacia la derecha de la imagen (izquierda del paciente) en la proyección anteroposterior y hacia la columna en la proyección oblicua anterior izquierda y lateral. Luego se retira 1-2 cm, se abren las mandíbulas del biotomo y se avanza nuevamente hasta el septum, es posible percibir el movimiento del septum en la punta del dispositivo y generar latidos ventriculares prematuros.

Por último, se cierran las mandíbulas y se retira el dispositivo con una leve sensación de resistencia, si hay demasiada resistencia es preferible abrir las mandíbulas y repetir el procedimiento. Una vez extraída la muestra, se retira del biotomo con una aguja, cuidando de no dañar el espécimen, el cual es usualmente rosa pálido o rojizo, de 3-4 mm y se hunde en el formol. La operación se repite hasta obtener 3-5 muestras para enviar al laboratorio de patología y se da por terminado el procedimiento (17).

Hallazgos histopatológicos

Es posible diferenciar por el estudio histopatológico el patrón de miocarditis que originó la cardiomiopatía. La miocarditis linfocítica es la forma más frecuente observada en la biopsia endomiocárdica, aunque varía de acuerdo a la población estudiada, siendo mayor en cardiomiopatías de reciente aparición (18); en 20-40% se relaciona con infección viral (19).

Otros tipos de miocarditis son la de células gigantes el cual se caracteriza por un curso clínico con rápido deterioro de la función ventricular, resistencia al tratamiento convencional, arritmias ventriculares malignas y bloqueos cardíacos (20); la miocarditis granulomatosa secundaria a sarcoidosis, la cual se asocia a bloqueo cardíaco en 8-67% de los casos y arritmias ventriculares, también puede ser secundaria a infecciones por micobacterias, hongos o enfermedades del colágeno (18, 21); miocarditis eosinofílica por hipersensibilidad caracterizada por disfunción ventricular rápidamente progresiva, rash agudo, fiebre y eosinofilia periférica asociada a la historia del inicio de algún medicamento o la utilización de múltiples drogas entre ellas las sulfonamidas (22) y por último los cambios asociados a la administración de antracíclicos. El diagnóstico de la enfermedad de Chagas se basa en pruebas serológicas, dado que los cambios histopatológicos no son específicos, excepto cuando se observan los amastigotes con microscopia de luz o por inmunofluorescencia (23).

A pesar de los avances en el diagnóstico no invasivo de rechazo agudo postrasplante cardíaco, la biopsia endomiocárdica sigue siendo el parámetro de oro para su determinación, estadificación y seguimiento (17).

Utilidad diagnóstica

En el análisis de la utilidad de la biopsia endomiocárdica para el diagnóstico de miocarditis debemos tener en cuenta la teoría Bayesiana, la cual incorpora la probabilidad pretest y la sensibilidad y especificidad de la técnica en forma similar como lo hacemos para otros métodos diagnósticos imperfectos como la prueba de esfuerzo convencional; si la probabilidad pretest de miocarditis es mayor de 60%, una biopsia negativa no disminuye la posibilidad posttest a menos de 50%, si deseamos un nivel de certeza aceptable tal como de 85% de probabilidad posttest este puede ser alcanzado sólo si la probabilidad pretest es al menos de 30%. Por todo lo anterior el poder diagnóstico es máximo cuando la probabilidad pretest es intermedia (30-60%) (8, 24).

De acuerdo con la literatura científica disponible y las recientes guías sobre biopsia endomiocárdica en enfermedad cardiovascular (25) podemos sugerir como indicaciones las siguientes:

Recomendaciones para la realización de biopsia endomiocárdica

1. Monitoreo del rechazo agudo postrasplante cardíaco.
2. Monitoreo de la cardiotoxicidad por antracíclicos.

3. En pacientes con falla cardíaca con síntomas sugestivos de patologías sistémicas tales como enfermedades del colágeno, enfermedades infiltrativas, enfermedades de depósito, miocarditis de células gigantes y neoplasias cuyo diagnóstico no se haya establecido por otros métodos y en los cuales el resultado de la histopatología pueda modificar la terapia.
4. En pacientes con falla cardíaca de reciente inicio (menor a dos semanas), con compromiso hemodinámico, con ó sin dilatación ventricular.
5. En pacientes falla cardíaca asociada a eosinofilia, rash y fiebre.
6. En pacientes con falla cardíaca de reciente aparición (dos semanas a tres meses), con dilatación ventricular asociada trastornos súbitos del ritmo cardíaco, especialmente taquicardia ventricular y trastornos de conducción.
7. En pacientes con falla cardíaca aguda refractaria a tratamiento médico.
8. En pacientes con cardiomiopatía de etiología no clara luego de una evaluación clínica convencional si la probabilidad pretest es de 30-60%, especialmente si existe un rápido deterioro de la función ventricular.
9. En pacientes con falla cardíaca para detección y monitoreo de miocarditis linfocítica activa con miras a tratamiento inmunosupresor.

Referencias

1. Segura AM. Biopsia endomiocárdica en la falla cardíaca. *Clínicas Colombianas de Cardiología* 2000; **3**: 129-35.
2. Sakakibara S, Konno S. Endomyocardial biopsy. *Jpn Heart J* 1962; **3**: 537-43.
3. Konno S, Sakakibara S. Endomyocardial biopsy. *Dis Chest* 1963; **44**: 345-50.
4. Caves PK, Stinson EB, Billingham M, Shumway NE. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy in human heart recipients. *Ann Thorac Surg* 1973; **16**: 325-36.
5. Mason JW. Techniques for right and left ventricular endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1978; **41**: 887-92.
6. Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19**: 43-7.
7. Nippoldt TB, Edwards WD, Holmes DR Jr, Reeder GS, Hartzler GO, Smith HC. Right ventricular endomyocardial biopsy: clinicopathologic correlates in 100 consecutive patients. *Mayo Clin Proc* 1982; **57**: 407-18.
8. Mills RM, Lauer MS. Endomyocardial biopsy: a procedure in search of an indication. *Am Heart J* 2004; **147**: 760-61.
9. Ardehali H, Qasim A, Cappola T, Howard D, Hruban R, Hare JM, et al. Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J* 2004; **147**: 919-23.
10. Grimm W, Rudolph S, Christ M, Pankuweit S, Maisch B. Prognostic significance of morphometric endomyocardial biopsy analysis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003; **146**: 372-6.
11. Angelini A, Crosato M, Boffa GM, Calabrese F, Calzolari V, Chioin R, et al. Active versus borderline myocarditis: clinicopathological correlates and prognostic implications. *Heart* 2002; **87**: 210-5.
12. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, Pieroni M, Thiene G, Maseri A. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis. Virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation* 2003; **107**: 857-63.
13. Chimenti C, Calabrese F, Thiene G, Pieroni M, Maseri A, Frustaci A. Inflammatory left ventricular microaneurysms as a cause of apparently idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 2001; **104**: 168-73.
14. Wojnicz R, Nowalany-Kozielecka E, Wojciechowska C, Glanowska G, Wilczewski P, Niklewski T, et al. Randomized, placebo controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two year follow-up results. *Circulation* 2001; **104**: 39-45.
15. Parrillo JE. Inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): which patients should be treated with anti-inflammatory therapy?. *Circulation* 2001; **104**: 4-6.
16. Baughman KL. History and current techniques of endomyocardial biopsy. En: *Heart and Lung Transplantation 2nd Edition* Baumgartner, Reitz, Kasper, Theodore eds. 2002 WB Saunders Company Philadelphia: 267-281.
17. Bourge RC, Rodriguez R, Tan C. Cardiac Allograft Rejection. En: Kirkland J, Young J, McGiffin D, eds. *Heart Transplantation*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002.p.464-520.
18. Dec GW Jr, Palacios IF, Fallon JT, Aretz HT, Mills J, Lee DC, et al. Acute myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies: clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *N Engl J Med* 1985; **312**: 885-90.
19. Wu LA, Lapeyre AC, Cooper LT. Current role of endomyocardial biopsy in the management of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Mayo Clin Proc* 2001; **76**: 1030-8.
20. Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis--natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1997; **336**: 1860-6.
21. Sekiguchi M, Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M. Cardiac sarcoidosis: diagnostic, prognostic, and therapeutic considerations. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; **10**: 495-510.
22. Burke AP, Saenger J, Mullick F, Virmani R. Hypersensitivity myocarditis. *Arch Pathol Lab Med* 1991; **115**: 764-9.
23. Arboleda F, Quintana H. Histopatología de la enfermedad de Chagas. En: Rosas F, Vanegas D, Cabrales M, eds. *Enfermedad de Chagas*. Bogotá: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; 2007.p.21-24.
24. Patterson RE, Horowitz SF. Importance of epidemiology and biostatistics in deciding clinical strategies for using diagnostic tests: a simplified approach using examples from coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1989; **13**: 1653-65.
25. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007; **116**: 2216-33.