



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**COMPORTAMIENTO DE LOS MARCADORES DE DAÑO MIOCARDICO  
EN MIOCARDITIS TRAS EL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

PRESENTA:

**VARGAS GUZMÁN, ROSA MARIA**

ASESOR: GARRIDO GARDUÑO, MARTIN HORACIO

MÉXICO, D. F.

2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**COMPORTAMIENTO DE LOS MARCADORES DE DAÑO MIOCARDICO  
EN MIOCARDITIS TRAS EL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR**

---

**Dr Rubén Argüero Sánchez.**  
Director  
Hospital de Cardiología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

**Dr. Armando Mansilla Olivares**  
Director de Investigación y Educación  
En Salud  
Hospital de Cardiología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

**Dr Rodolfo Castaño Guerra**  
Titular del Curso de Cardiología  
Hospital de Cardiología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

**Dr. Martín H. Garrido Garduño**  
Jefe de Servicio de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca  
Hospital de Cardiología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

## AGRADECIMIENTOS

El fin de la existencia de los hombres es que su sangre trascienda... espero no haberlos decepcionado. Gracias papas.

Jesús gracias por ser mi amigo e incondicional, por caminar junto a mí...gracias esposo. Y gracias a tu familia por adoptarme como a uno de sus integrantes.

A mis hermanos con todo mi amor.

Gracias por su ejemplo de trabajo , honradez y superación abuelos.

Se las dedico a ustedes como muestra de todo lo que significan para mi Renata y Danelly Confio plenamente en que ustedes superaran con mucho esto.

Dr. Garrido con mi mayor gratitud y admiración, gracias por su entusiasmo para la investigación y enseñanza.

## **I N D I C E**

<b>1. Resumen</b>	<b>4</b>
<b>2. Antecedentes científicos</b>	<b>7</b>
<b>3. Justificación</b>	<b>24</b>
<b>4. Planteamiento del problema</b>	<b>25</b>
<b>5. Hipótesis</b>	<b>26</b>
<b>6. Objetivos</b>	<b>27</b>
<b>7. Material y métodos</b>	<b>28</b>
<b>8. Variables</b>	<b>30</b>
<b>9. Análisis estadístico</b>	<b>32</b>
<b>10. Consideraciones éticas</b>	<b>33</b>
<b>11. Resultados</b>	<b>34</b>
<b>12. Conclusiones</b>	<b>39</b>
<b>13. Bibliografía</b>	<b>43</b>
<b>14. Anexos</b>	<b>49</b>

## **COMPORTAMIENTO DE LOS MARCADORES DE DAÑO MIOCARDICO EN MIOCARDITIS TRAS EL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR**

### ***RESUMEN***

La miocarditis se define como una enfermedad inflamatoria del miocardio originada por la infiltración intramiocárdica de células inflamatorias asociada a disfunción cardíaca y cardiomiopatía dilatada en ausencia de isquemia miocárdica. Es la causa de trasplante cardíaco en el 45% de los casos.

Desde el punto de vista etiológico, los factores relevantes son las influencias directas e indirectas de patógenos infecciosos, tóxicos, químicos o físicos y los episodios inflamatorios del miocardio en las enfermedades sistémicas. Sin embargo el origen de los cambios inflamatorios, que pueden extenderse a partir de un foco identificable como los respiratorios o ser difusos a través de todo el miocardio aun no están claros<sup>1</sup>. La presencia de actividad viral debe ser manejada de forma específica con antivirales y inmunoglobulinas, sin embargo, la gran mayoría de los cuadros que se presentan en el hospital corresponden a Miocarditis subaguda o crónica activa por lo que el tratamiento inmunosupresor dirigido a la respuesta inflamatoria es motivo de estudio.

La prevalencia de la enfermedad es difícil de establecer, dada la gran variedad de gravedad de los síntomas que se observan, y número importante de casos asintomáticos que no son diagnosticados, la mayor parte de la información en este rubro es a través estudios postmortem<sup>15</sup>. Aunque la mayoría de las veces la causa de la miocarditis permanece desconocida, se han involucrado a una gran variedad de infecciones, enfermedades sistémicas, drogas y toxinas. Siendo la causa más frecuente la infección viral.

Para su diagnóstico se emplean los criterios de Dallas establecidos en 1984, en la cual se define como miocarditis activa cuando existe infiltrado linfocítico con miocitólisis la cual solo se encuentra en los primeros 7 a 10 días de la fase precoz de la enfermedad. En la inflamación crónica, los resultados del examen histológico son limitados porque la sensibilidad y la especificidad son reducidas<sup>1</sup>. Por lo que sólo la combinación clínica, histopatológica y los nuevos procedimientos de análisis inmunohistoquímico del proceso inflamatorio y la detección biomolecular vírica aseguran un diagnóstico fiable<sup>1</sup>. La sensibilidad de la biopsia se ha considerado en rangos tan amplios que van de 0 a 50%<sup>11</sup> dependiendo el grupo que lo realiza y el tipo de paciente.

En trabajos previos realizados en el servicio de Insuficiencia Cardíaca del CMSXXI<sup>2</sup> se demostró una mayor sensibilidad cuando existen 3 criterios o más de alta sospecha para

miocarditis: Deterioro de la clase funcional de reciente inicio, proceso febril en las últimas 6 semanas, edad menor de 40 años, arritmias, evidencia de daño miocárdico con o sin dilatación ventricular, cuadro que aparece en paciente sin antecedente de cardiopatía y en mujeres el antecedente de parto reciente(<6 meses). Éstos tuvieron una alta correlación con el diagnóstico histopatológico de miocarditis ya que la biopsia fue útil en 82.4% de los pacientes con alta sospecha clínica (3 criterios o más) y en solo en 17.6% de los que no cumplieron estos criterios. Además, se comprobó la utilidad de dichos criterios de alto riesgo ya que en 74.3% de los pacientes biopsiados el tratamiento no se modificó por el resultado de la biopsia.

Por lo tanto la decisión de realizar biopsia miocárdica para el diagnóstico de miocarditis esta en relación directa de la probabilidad de que ésta resulte positiva (probabilidad pretest) y la posibilidad de que su resultado modifique el tratamiento. Las posibles complicaciones se relacionan en forma directa a la experiencia del centro en la realización del procedimiento<sup>6</sup>. ***Ante esto queda claro que la realización de una biopsia endomiocárdica no es un requisito previo a la instauración de tratamiento en todos los pacientes. Realizarla se justifica en el control de respuesta al tratamiento, para certeza diagnóstica siempre y cuando se realicen pruebas avanzadas que superen un estudio histológico convencional.***

Por razones económicas y de accesibilidad se han investigado más recientemente marcadores séricos que se elevan en el daño miocárdico agudo aunque existe poca información de su comportamiento en respuesta al empleo de tratamiento inmunosupresor. Éste ha sido de gran polémica en la literatura médica por muchos años. Los estudios más antiguos reportan beneficios limítrofes de los pacientes sometidos a esta modalidad terapéutica. Sin embargo los más recientes han podido definir ciertos criterios clínicos y pruebas que identifiquen a aquellos pacientes que se beneficiaran con el tratamiento. La mejoría de parámetros clínicos y de gabinete como la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y de la clase funcional de la NYHA con tratamiento inmunosupresor está bien documentada en aquellos pacientes en que se ha utilizado la determinación de niveles de HLA así como reacción de cadena de polimerasa para detectar anticuerpos antivirales y genoma viral. En nuestro medio aun no contamos rutinariamente con estas herramientas diagnósticas por lo que ante la seguridad de la administración de inmunosupresores en miocarditis y el potencial beneficio que se puede ofrecer queda en manos de expertos y siguiendo las líneas de investigación de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de Cardiología Centro Médico Siglo XXI.

Conocer los marcadores que se liberan tras el daño miocárdico causado por la inflamación del miocardio en forma subaguda o crónica es de utilidad, sin embargo ésta será mayor tras la identificación del comportamiento de los mismos con la administración de tratamiento inmunosupresor lo cual no está descrito en la literatura médica mundial.



# COMPORTAMIENTO DE LOS MARCADORES DE DAÑO MIOCARDICO EN MIOCARDITIS TRAS EL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

## *ANTECEDENTES CIENTIFICOS.*

### **Generalidades:**

La miocarditis se define como una enfermedad inflamatoria del miocardio originada por la infiltración intramiocárdica de células inflamatorias en respuesta a un agente. Los más frecuentes son de tipo viral y se asocian a disfunción cardiaca y está comprobada su evolución en muchos casos a cardiomiopatía dilatada al pasar de la forma aguda a la cronicidad.

La relación entre el proceso infeccioso e insuficiencia cardiaca crónica fue sugerida desde 1806 por Corvisart que describió un desorden inflamatorio que resultaba en disfunción ventricular<sup>30</sup>. La cardiomiopatía Dilatada es la causa de transplante cardiaco en el 45% de los casos de acuerdo al reporte del grupo UNOS.

Desde el punto de vista etiológico, los factores relevantes que median el proceso inflamatorio hacia el daño miocárdico son las influencias directa e indirecta de patógenos infecciosos, tóxicos, químicos o físicos a nivel sistémico o local. El proceso por el que dicha inflamación puede extenderse a partir de un foco, ser parcial o generalizado, leve o grave a través de todo el miocardio aun no está claro<sup>3</sup>

Para el diagnóstico histopatológico de la miocarditis se emplean los criterios de Dallas establecidos en 1984, en la cual se define como miocarditis activa cuando existe infiltrado linfocítico con miocitólisis la cual solo se encuentra en los primeros 7 a 10 días de la fase precoz de la enfermedad. En la inflamación crónica, los resultados del examen histológico son limitados porque la sensibilidad y la especificidad son reducidas<sup>1</sup>. Por lo que sólo la combinación clínica, histopatológica y los nuevos procedimientos de análisis inmunohistoquímico del proceso inflamatorio y la detección biomolecular vírica aseguran un diagnóstico fiable<sup>3</sup>

En estudios previamente realizados en la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de Cardiología CMNSXXI en pacientes con miocarditis se demostró que la utilidad de la biopsia endomiocárdica se incrementa cuando se seleccionan a los pacientes con los criterios de alta sospecha (3 o más de los siguientes) :

- Cuadro clínico en paciente previamente sano**
- Proceso febril reciente (<6 semanas)**
- Deterioro de la clase funcional de inicio reciente.**
- Edad menor de 40 años**
- Presencia de arritmias.**
- Evidencia de daño miocárdico con o sin dilatación del VI**
- Antecedente de parto reciente (<6 meses).**

Estos criterios clínicos nos han permitido en la Clínica de Insuficiencia Cardíaca seleccionar a aquellos pacientes en los cuales es mayor la utilidad de la biopsia<sup>2</sup>. Así mismo, en esta misma línea de investigación se llegó a la conclusión de que estos criterios son marcadores útiles del proceso inflamatorio y predicen una mejor respuesta al empleo del tratamiento inmunosupresor incluso sin ser mediado por estudios histopatológicos<sup>1</sup>.

### **Prevalencia e incidencia**

La prevalencia de la enfermedad es difícil de establecer, dada la gran variedad de gravedad de los síntomas que se observan, desde aquellos casos asintomáticos que no son diagnosticados en los que la mayor parte de la información en este rubro es a través estudios postmortem, hasta los casos en que la enfermedad causa disfunción ventricular severa con serias consecuencias<sup>15</sup>.

Incluso se ha sugerido que es la primera causa de muerte súbita aproximadamente del 20% de los casos en adultos menores de 40 años y atletas jóvenes. Estudios prospectivos y retrospectivos han identificado inflamación miocárdica en 1 a 9% de los exámenes postmortem rutinarios.

### **Etiología**

Aunque la mayoría de las veces la causa de la miocarditis permanece desconocida, se han involucrado a una gran variedad de infecciones, enfermedades sistémicas, drogas y toxinas.

Dentro de los agentes infecciosos se encuentran virus, bacterias y protozoarios pero existe consenso de que la etiología más frecuentes es la infección viral; más de la mitad de estos casos son debidas a enterovirus ya que se ha identificado su genoma en casos de miocarditis aguda y de miocardiopatía dilatada, también se han identificado a adenovirus, citomegalovirus, virus del herpes simple tipo 2, y virus de hepatitis tipo C como factores etiológicos de esta entidad<sup>64</sup>. El genoma viral se ha identificado en el 20% de las muestras de biopsias endomiocárdicas de pacientes con sospecha de miocarditis y en 10 a 34% de los pacientes con cardiomiopatía dilatada.

La marcada diferencia entre estos grupos es probablemente debida al número de muestras de biopsia obtenidas<sup>15</sup>. La incidencia global en las infecciones ronda alrededor de 3-6%.<sup>1</sup>

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1 ha sido también asociado a miocarditis, y se ha detectado miocardiopatía dilatada hasta en 80% de pacientes asintomáticos con infección por este virus. Sin embargo recientes estudios han fallado para identificar el DNA pro-viral del VIH, en muestras de miocardio obtenidas postmortem, y tampoco se ha identificado genoma de enterovirus o adenovirus, por lo que es aun incierto si el VIH en si, o algún otro virus el que infecte al huésped inmunocomprometido la causa de la alta incidencia de miocarditis en este grupo de pacientes<sup>36</sup>. Lo que si esta comprobado es su mal pronóstico cuando se compara con la miocarditis por enterovirus OR 6.70<sup>24</sup>.

Las infecciones bacterianas son menos frecuentes.

La infección por Chagas una enfermedad inflamatoria producida por el parasito *Tripanosoma cruzi*, que es endémica en algunos sitios como centro y sur de América, muchos de estos pacientes sobreviven a la fase aguda y permanecen asintomáticos por varios años, y aproximadamente el 20% de ellos desarrollan insuficiencia cardiaca crónica causada probablemente por activación inmune<sup>16</sup>

Las drogas también pueden causar inflamación miocárdica, por efecto directo o bien por activación del sistema inmune. Una forma relativamente común de toxicidad es la inducida por doxorubicina e hidroxicloroquina<sup>45</sup>. Otra droga que se asocia a toxicidad cardiaca es la cocaína. En casos raros la miocarditis de células gigantes ocurre en personas jóvenes previamente sanas. Y finalmente se debe de sospechar la reacción alérgica a cualquier medicamento que ingiera el paciente ya que se ha demostrado infiltrado eosinofílico en algunos casos de miocarditis<sup>17</sup>.

Otra causa relativamente frecuente es la miocarditis peripartum, la cual tiene mejor pronóstico que la miocarditis idiopática o viral (disminución de muerte de OR 0.23) (24)(36). Se presenta dentro del último mes de la gestación y los 5 primeros meses después del parto en pacientes sin causa identificable de la falla cardiaca. Su incidencia se estima en 1 de cada 3000 – 15000 partos en E.U. Los factores de riesgo para su presentación son obesidad, multiparidad, embarazo gemelar, y preeclampsia. Se ha hipotetizado además del daño inmunológico y viral, esta implicada la deficiencia de selenio y el estrés hemodinámico del embarazo<sup>61</sup>.

### **Fisiopatología:**

-Mecanismo inmune: en los huéspedes inmunocompetentes, la respuesta inmune desencadenada por las partículas virales, permite limitar la replicación viral y permitir el aclaramiento del germen, sin embargo esta misma respuesta puede causar daño directo al miocardio. Las células asesinas son la primera línea de defensa, y se acompaña de incremento en varias citocinas entre ellas IL-1B, FNT alfa, IL 2B, que pueden ser bien protectoras o deletéreas. La segunda línea son los linfocitos T que aparecen alrededor de los 7-14 días después de la inoculación, lo cual coincide con el mayor daño miocárdico, posiblemente por mimetismo a componentes de los miocitos<sup>32</sup>.

-Mecanismo viral: La toxicidad directa de los virus incluye la necrosis focal de miocitos en ausencia de infiltrados inflamatorios, la cual depende de la virulencia del germen y esta también influenciada por la desnutrición, edad y ejercicio<sup>30</sup>.

La miocarditis vírica se desarrolla en varias fases.

-**Fase aguda.** En el contexto de una infección vírica general se caracteriza por replicación viral activa a nivel del miocardio que va del día 0 al 4. La capacidad del huésped para erradicar un organismo invasor depende de la clase de respuesta inmunitaria efector-específica que se genera.

En una proporción significativa de los casos la reacción inflamatoria se recupera espontáneamente y la fibrosis intercelular inespecífica puede ser el único rastro histológico.

**-Fase subaguda:** en algunas ocasiones la fase no inflamatoria es seguida de una marcada miocarditis entre los días 4 a 14 después de la infección. Esta segunda fase es caracterizada por infiltración celular al miocardio, tanto por células Killer como macrófagos con la subsiguiente liberación de citocinas pro- inflamatorias.

La activación de los macrófagos probablemente sea secundaria a la liberación de partículas virales al intersticio y liberación de interferón alfa así como de interleucina 2, con lo que las células killer protegen de la invasión viral e inhiben su replicación.

**-Fase crónica:** En algunos casos el proceso inflamatorio puede no resolverse y persistir el genoma viral o bien comenzar una respuesta auto inmunitaria con lo que la función cardiaca se va alterando en forma progresiva. Las citocinas pro inflamatorias juegan un papel importante en esta fase, el factor de necrosis tumoral activa a las células endoteliales para mayor producción de sustancias inflamatorias, que tienen un importante efecto inotrópico negativo que conlleva a cardiomiopatía dilatada

El espectro de formas clínicas depende de varios factores, algunos de ellos determinados genéticamente, del tipo de agente infeccioso, la edad y la inmunocompetencia del huésped<sup>10</sup>.

La miocarditis aguda frecuentemente se resuelve sin secuelas, sin embargo en algunos pacientes se produce una progresión a la cronicidad, para explicar esto se han propuesto 2 teorías:

**-Respuesta celular aberrada:** Algunos pacientes presentan una activación insuficiente de la respuesta celular de linfocitos Th1 y de los mecanismos tanto específicos como no específicos, lo que favorece su persistencia que a su vez da lugar a disfunción ventricular, secundario a el efecto citotóxico del virus y la interrupción de la síntesis de componentes vitales para la célula.

**-Respuesta humoral aberrada:** Se han detectado mimetismo molecular de los agentes etiológicos con los miocitos lo que ha explicado la miocarditis auto inmunitaria inducida por Coxackie B3 cuando con anticuerpos monoclonales del germen han sido reconocidos por epitopos de miosina cardiaca murina<sup>11</sup>.

La progresión de miocarditis a cardiomiopatía dilatada se ha hipotetizado durante varios años, pero ahora se ha comprobado por medio del análisis molecular de muestras de biopsias o estudios postmortem en las que se ha detectado persistencia del genoma viral después de 90 días de la fase aguda e incluso persistencia del proceso inflamatorio en ausencia de genoma viral identificable, así mismo se ha demostrado la aparición de apoptosis como uno de los procesos asociados a la cardiomiopatía dilatada<sup>19</sup>.

Un tipo con características especiales es la miocarditis fulminante que suele cursar con disfunción ventricular severa que o bien se recupera alrededor de las 2 semanas o bien causa la muerte teniendo como predictores de mal pronóstico la depresión de fracción de expulsión por debajo de 41% así como el ensanchamiento del QRS mayor de 118ms<sup>55</sup>.

### **Diagnóstico:**

Se requiere un alto índice de sospecha para hacer el diagnóstico de esta enfermedad sobre todo en casos en que los síntomas pueden ser mínimos.

### Métodos no invasivos:

*Clínicamente* puede manifestarse con disnea rápidamente progresiva, arritmias, ó dolor torácico agudo que en algunas ocasiones es confundido con síndrome coronario agudo y en casos severos incluso manifestarse como muerte súbita<sup>35</sup>. Algunos pacientes tienen un curso clínico fulminante y fallecen a las pocas horas de las manifestaciones clínicas<sup>42</sup>

Múltiples estudios han demostrado que clínicamente la miocarditis puede mimetizar al infarto agudo del miocardio, y que cuando el angiograma resulto con coronarias normales hasta el 78% presentaron datos histológicos de miocarditis<sup>20</sup> Frecuentemente tiene historia reciente de infección viral (gripe, gastroenteritis), o cuadro de fiebre, artralgias y cefalea<sup>31</sup>.

La mayoría de los casos cursan con cuadro "gripal" reportado hasta en 60%, dolor torácico 35%, leucocitosis 24%, incremento en la velocidad de eritrosedimentación (60%), y fiebre 18%<sup>31</sup>.

No existe un cuadro clínico característico de la miocarditis crónica en general el paciente cursa con debilidad generalizada, disnea progresiva así como palpitaciones.

En el *electrocardiograma* se suele demostrar taquicardia sinusal, aumento del automatismo ventricular, y supraventricular, así como cambios del ST que incluso de pueden confundir con infarto miocárdico o pericarditis con la que puede concomitar<sup>18</sup>, así mismo puede presentarse alargamiento de QT, bloqueo de rama izquierda del haz de His que puede presentarse hasta en el 20% de los casos y bloqueo auriculo-ventricular de tercer grado<sup>34</sup>.

Mediante la *ecocardiografía* se puede encontrar alteraciones de la movilidad en el 50-60% de los casos e incluso el demostrar incremento en el diámetro septal puede diferenciar entre la miocarditis fulminante y la miocarditis aguda y por lo tanto tiene un valor pronóstico<sup>22,33,34</sup>. Parámetros como elevación de velocidad de sedimentación globular, y de transaminasas son poco específicos.

#### Métodos invasivos:

##### **Biopsia:**

La clasificación conocida como los criterios de Dallas son los más empleados para el estudio histológico en la miocarditis, fue llevada a cabo en 1986 y contempla:

La descripción de los hallazgos histopatológicos, si es la primera o segunda biopsia, cuantificación del infiltrado celular  $> 0 < a 14$  células/mm<sup>2</sup> y empata los hallazgos con la nomenclatura empleada en la Federación Mundial del Corazón<sup>3</sup>. Con estos parámetros se engloba a la patología en: no miocarditis, miocarditis activa y miocarditis limítrofe si es la primera biopsia así como miocarditis persistente, miocarditis en resolución y miocarditis resuelta si es la segunda biopsia.

El papel de la biopsia endomiocárdica en la valoración de la etiología de la miocardiopatía dilatada es un tema controvertido. En manos expertas el riesgo es bajo (1% de complicaciones mayores y entre 3 y 4% de complicaciones menores) pero la información clínica que se obtiene también es baja. Existe consenso de que la biopsia endomiocárdica no debe realizarse en forma sistemática

(Recomendación clase III)<sup>3</sup>, pero esta recomendación podría cambiar en caso de que terapias específicas como el interferón- $\alpha$  demuestren su eficacia en pacientes específicos<sup>41,63</sup>. Esta técnica es útil para diferenciar con otras patologías que pueden clínicamente mimetizar daño miocárdico, estudios previos han demostrado que esta técnica es útil en este diagnóstico diferencial<sup>14,38</sup>.

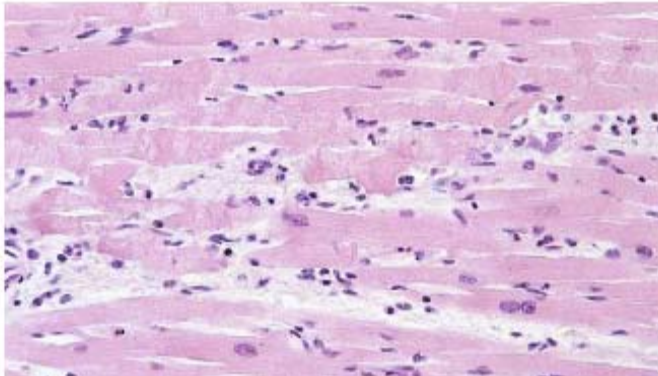


Imagen de estudio histopatológico que muestra infiltrado linfocitario y desarreglo de miófibrillas.

Sin embargo esta técnica tiene limitaciones por situaciones tales como errores en la toma de la muestra, por la naturaleza focal de la enfermedad que puede resultar en falso negativo si la muestra es tomada en un sitio no afectado, así como la variabilidad ínter observador y pruebas aplicadas a las muestras<sup>6,48</sup>.

En el estudio Myocarditis Treatment<sup>4</sup> la mayoría de los pacientes con sospecha clínica de miocarditis, no tuvieron evidencia histológica de la enfermedad, ya que los criterios de Dallas solo se hallaron en 10% de los casos ( 214 de 2233). Estos resultados fueron reiterados en el estudio ESETCID en el que además del estudio histológico se les practicó análisis inmunohistológico, y se encontró positividad en solo 17.2% de los 3055 pacientes.

La sensibilidad de la biopsia se ha considerado en rangos amplios que van de 0 a 50%<sup>11</sup>. Chow et al y Hauck et al demostraron en estudios de biopsias postmortem de pacientes con miocarditis, que una muestra única de biopsia, los cambios histológicos compatibles de miocarditis se encontraron en solo 25% de los casos. Con 5 muestras los criterios de Dallas se pudieron demostrar en 2 tercios de los



pacientes. McNamara et al y Mason et al demostraron que algunos pacientes con nueva disfunción ventricular tenían mejoría de la FEVI con o sin presencia de los criterios de Dallas, por lo que no tienen un poder pronóstico<sup>46, 47</sup>.

En trabajos previos realizados en la Clínica de Insuficiencia Cardiaca del Hospital de Cardiología del CMN, Siglo XXI<sup>2</sup> se demostró que los criterios de alta sospecha para miocarditis:

- Deterioro de la clase funcional de rápido inicio
- Proceso febril reciente(<6 semanas)
- Edad menor de 40 años
- Presencia de arritmias
- Evidencia de daño miocárdico con o sin dilatación ventricular
- Cuadro en paciente sin antecedente de cardiopatía y
- Antecedente en mujeres de parto reciente(<6 meses)

tuvieron una alta correlación con el diagnóstico histopatológico de miocarditis ya que la biopsia fue útil en 82.4% de los pacientes con alta sospecha clínica (3 criterios o más) y en solo 17.6% de los que no tenían estos criterios, así mismo cabe mencionar que el tratamiento no fue influido en el 74.3% de los pacientes por el resultado de la biopsia.

Por lo tanto la decisión de realizar biopsia miocárdica para el diagnóstico de miocarditis esta en relación de la probabilidad pre-prueba de que ésta sea positiva. La posibilidad de que su resultado modifique el tratamiento en pacientes seleccionados es baja y con respecto a las complicaciones uno de los factores principales a considerar es la experiencia del centro en su realización<sup>6</sup>. ***Ante esto queda claro que su realización no es justificada en todos los pacientes y que ante pacientes con alta sospecha la toma de biopsia NO es un requisito previo al inicio de tratamiento inmunosupresor.***

**Cardiología nuclear:**

Los estudios de medicina nuclear se pueden utilizar para evaluar la función cardiaca ya que evalúan los volúmenes de las cámaras cardiacas, así como la función ventricular. Se utilizan en este contexto el Galio 67 y el Indio 111, los cuales muestran imágenes contra anticuerpos antimiosina monoclonales, que se exponen tras el daño de los miocitos y la salida de miocina al medio extracelular. Berward Lauer y cols. estudiaron a 33 pacientes con diagnóstico histopatológico de miocarditis crónica a los cuales se les realizó determinación de anticuerpos antimiosina, cateterismo derecho, izquierdo y ventriculografía basal y control después de 6 meses, encontrando que el 52% de los pacientes tenían anticuerpos antimiosina positivos de manera basal y el 13% permanecían positivos a los 6 meses. Ninguno de los pacientes inicialmente negativos se volvió positivo durante el seguimiento, observándose además mayor deterioro de la fracción de eyección y volumen latido en pacientes con anticuerpos positivos.

Se concluyó que la presencia de anticuerpos antimiosina están asociados a deterioro de la función sistólica y diastólica ventricular en pacientes con miocarditis crónica. Estas pruebas carecen de la sensibilidad y especificidad (83 y 53% respectivamente) necesarias como para utilizarse de manera rutinaria<sup>62</sup>.

También se han empleado métodos isotópicos como la captación miocárdica de galio 67 y anticuerpos monoclonales antimiosina. El galio 67 se fija a los lisosomas de los linfocitos y por ello se emplea en la base inflamatoria de la enfermedad, sin embargo un estudio prospectivo demostró su baja sensibilidad y especificidad<sup>42</sup>

### **Tomografía computada con inversión de segmentos de secuencia de pulso (IR-GRE):**

Friedrich et al publicó resultados promisorios en el diagnóstico de miocarditis con imágenes de resonancia magnética al encontrar alteraciones de captación de medio de contraste focal o segmentario dentro de las 2 semanas de aparición de los síntomas<sup>49</sup>.

De igual manera los resultados recientes reportan que la TAC de fase T2 (recuperación de inversión triple) aunado con las imágenes de inversión de recuperación de gradiente por eco a los 4 y 10 minutos después de la administración de gadolinio tiene un gran valor diagnóstico ya que su especificidad es de 95.5% , sensibilidad de 76%<sup>54</sup>

Las nuevas técnicas de inversión de segmentos de secuencia de pulsos de eco-gradiente (IR-GRE) puede discernir entre el miocardio sano y el dañado 500% mejor que la TAC simple, por lo que puede visualizar áreas de tejido enfermo muy pequeñas que no se logra hacer con otros métodos<sup>50,51</sup>. Mahrholdt demostró una clara correlación entre la captación focal de contraste y los focos de miocarditis activa determinados histológicamente, ya que al tomar la biopsia de los sitios de miocardio enfermo determinada por RM IR-GRE el reporte histológico de miocarditis se logró en 88% de los casos a comparación de solo 1% de las biopsias que se tomaron sin esta guía diagnóstica<sup>52</sup>. Existen en la literatura publicaciones de casos de miocarditis con positividad en la resonancia magnética para captación focal tardía subepicárdica de gadolinio con patrón parcheado asociado a alteraciones de la contractibilidad regional que se ha considerado típico de miocarditis<sup>53</sup>.

### **Marcadores séricos:**

Por razones económicas y de accesibilidad se han investigado más recientemente marcadores séricos que se elevan en el daño miocárdico agudo entre ellos se encuentran:

#### **Péptido natriurético tipo B**

El BNP (péptido natriurético tipo B) es una neurohormona de 32 aminoácidos sintetizada en el miocardio ventricular<sup>9</sup>, el estímulo para su producción es el estrés parietal por sobrecarga de volumen, se ha comprobado que los niveles de BNP y pro-BNP son marcadores diagnósticos y pronósticos de insuficiencia cardiaca agudizada y sus niveles se correlacionan en forma proporcional con la presión capilar pulmonar y la clase funcional NYHA<sup>7</sup>. Además permite la evaluación del tratamiento ya que sus niveles descienden después de un tratamiento efectivo<sup>68</sup>. También ha servido como marcador de mal pronóstico en casos de IAM con elevación del ST incrementándose en mayor proporción en aquellos con enfermedad coronaria extensa, infartos extensos, y en aquellos con mayor elevación enzimática hecho que también se ha atribuido al incremento del estrés parietal<sup>8</sup>. También se ha identificado como un factor de correlación en pacientes con síndromes coronarios agudos como IAMSEST y lo extenso de la isquemia miocárdica, y disfunción ventricular. Su medición ha permitido diferenciar entre la disnea de origen cardiogénico de aquella debida a cualquier otra causa, lo cual tiene una utilidad muy importante especialmente en la sala de urgencias, lo influye directamente con el tiempo de hospitalización de los pacientes y por lo tanto los costos<sup>66</sup>. En los pacientes con insuficiencia cardiaca su elevación se correlaciona con incremento en 27% de muerte por cada incremento percentilar<sup>67</sup>.

#### **Troponina T**

Es únicamente liberada en el tejido cardiaco, en pacientes con angina inestable ha probado ser más sensible que la medición de los niveles séricos de CPK para el diagnóstico de daño miocárdico y también ha probado utilidad como factor pronóstico, en estos pacientes<sup>12</sup>. En pacientes con sospecha clínica de miocarditis aguda la cTnT puede evidenciar la presencia de daño miocárdico más sensibilmente que la medición de las enzimas cardiacas convencionales (CPK MB).

Estudios previos han probado que el daño miocárdico (y por lo tanto su elevación) se produce incluso en ausencia de datos histológicos de miocarditis, por lo que los niveles elevados de cTnT son predictores de miocarditis, B. Lauer encontró que de 28 pacientes con sospecha de miocarditis solo el 17% tuvieron positividad en la biopsia para el diagnóstico y en todos ellos tuvieron elevación de cTnT. 23 de los 28 pacientes con cTnT positiva tuvieron hallazgos negativos en la biopsia, mientras que el análisis inmunohistoquímico reveló miocarditis en 26 de estos 28 pacientes (93%) con cTnT y solo fue positiva en 44% de los pacientes con cTnT negativa<sup>13</sup>. De esta forma su valor diagnóstico estriba en su poder de valor predictivo positivo de 93%, así como especificidad de 94%.

### **CPK MB**

La muerte de células miocárdicas por cualquier causa produce aumento de la enzima CPK-MB. Esta isoforma MB de la CPK es una enzima liberada después del daño miocárdico, aproximadamente a las 4-6 horas de iniciada la lesión muscular. De forma clásica se utiliza para el diagnóstico de infarto del miocardio, pero también se eleva en forma significativa en casos de miocarditis, contusión o daño por electricidad. Permite cuantificar el tamaño de necrosis.

### **Mioglobina**

Es una proteína de bajo peso molecular, 17.8 kDa que abunda en el músculo cardíaco y esquelético. Es un marcador sensible de daño miocárdico pero carece de especificidad. Se libera temprana y rápidamente en el miocardio lesionado hacia el espacio extracelular y se aclara rápidamente por el riñón, por lo que se ha utilizado para la detección precoz y/o exclusión del infarto miocárdico. Debido a su falta de especificidad en el infarto se utiliza su valor predictivo negativo más que el positivo. No es un marcador utilizado en forma generalizada en la miocarditis debido a que la mayor parte de los casos se diagnostican después de que sus niveles se encuentran ya dentro de lo normal, por el retraso del paciente para solicitar atención médica y sobre todo por la frecuente presentación asintomática de la enfermedad. Sin embargo, su utilidad en el paciente con proceso de miocarditis se justifica en que es un indicador de muerte del cardiomiocito independientemente de la causa.

## **Dímero D**

El dímero D se ha relacionado con estados inflamatorios su relación o valor para predecir estados pretrombóticos se sugiere en estudios previos donde se encontró asociación con trombosis venosa, fibrilación auricular, embolismo etc. con normalización de sus valores después de cardioversión ó anticoagulación. Ahora bien todavía es necesario se lleven a cabo estudios que determinen su verdadero valor y su papel en la miocarditis.

## **Tratamiento**

Las medidas de soporte general son la primera línea de tratamiento. Así mismo los pacientes con datos clínicos de insuficiencia cardiaca deben recibir inhibidor de la angiotensina, betabloqueador, y con el fin de disminuir la presión capilar diuréticos y si es necesario vasodilatador intravenoso como lo es nitroglicerina o nitroprusiato.

Se han utilizado múltiples tipos de tratamiento, existen en la literatura reportes de casos aislados de miocarditis fulminante con respuesta exitosa a infusión de inmunoglobulina G intravenosa por periodo de 10 hrs<sup>54</sup>.

El uso de digoxina produce incremento en la expresión de citocinas pro-inflamatorias e incremento en la mortalidad en modelos murinos por lo que este medicamento no es recomendable como parte del tratamiento de la miocarditis<sup>21</sup>.

Debido a la naturaleza inflamatoria y a la activación humoral y celular de esta entidad se han administrado varios tipos de inmunosupresores. En varios estudios se ha observado que después de este tratamiento existe resolución de los cambios inflamatorios miocárdicos. Sin embargo en algunos de ellos se ha visto que aunque existía resolución histológica de la inflamación puede no correlacionar con la mejoría en la función cardiaca.

### **Terapia inmunosupresora**

En niños la terapia inmunosupresora, ha demostrado beneficio. Un estudio de revisión de los datos obtenidos en 9 estudios de 1984 a 2003 observó una disminución en la mortalidad con inmunosupresores de OR 2.7 (IC 95% 0.59-14.21) vs controles y reducción de mortalidad con OR de 4.33 (IC 95% 0.52-52.33) en los estudios aleatorizados para el mismo grupo. Se demostró que la adición de un segundo inmunosupresor al uso de prednisona (azatioprina o ciclosporina) conduce a mejoría significativa OR 0.09 (IC 95% 0.01-0.52)<sup>25</sup>. Sin embargo, ninguno de estos estudios reportó el comportamiento de marcadores séricos de daño miocárdico.

En pacientes con miocarditis linfocítica aquellos con anticuerpos cardiacos pero no con genoma viral en la biopsia miocárdica son los que más se benefician del tratamiento inmunosupresor; esto se demostró en un estudio realizado a 652 biopsias de pacientes con sospecha de miocarditis, de las cuales 112 se obtuvo el diagnóstico de miocarditis linfocítica, 41 de estos 112 pacientes cursaron con insuficiencia cardiaca progresiva por lo que a la terapia convencional se le agregó al tratamiento prednisona y azatioprina, por 6 meses. Después de 1 año 21 pacientes fueron “respondedores” con mejoría en la fracción de expulsión de 25.7+-4.1% a 47.1+-4.4% .

Contrariamente 20 pacientes fueron no respondedores sin mejoría en la fracción de expulsión, cursando con hallazgos de miocardiopatía dilatada en la biopsia miocárdica. Al realizar estudio de reacción de polimerasa a las biopsias en forma retrospectiva para los virus cardiotropos más frecuentes y determinación de anticuerpos séricos: el genoma viral se encontró en 85% de las biopsias de los pacientes no respondedores y en solo 3 de los respondedores, mientras que los anticuerpos se encontraron en 90% de los respondedores y en 0 de los no respondedores<sup>24</sup>.

Datos similares se obtuvieron al analizar a 82 pacientes con sospecha de miocarditis a los cuales se les determinó niveles de HLA I, HLA II, CD54, CD2 y CD68 así como presencia de enterovirus y adenovirus. La fracción de expulsión se encontró más deteriorada en los pacientes que no tenían ni genoma viral ni datos de inflamación comparado con aquellos que tenían uno u otro hallazgo en la biopsia y recibieron interferón B1b (2x10<sup>6</sup> U subcutáneas 3 veces a la semana

durante la primera semana, incrementando a  $4 \times 10^6$  en la segunda semana hasta llegar a la dosis de  $6 \times 10^6$  a partir de la 3er semana, la cual se mantuvo por 24 semanas) o prednisolona (1mg/Kg de peso corporal al día y después de 2 semanas se redujo hasta llegar a dosis de mantenimiento de 7.5mg-día por 24 semanas respectivamente)<sup>29</sup>.

El beneficio de la terapia inmunosupresora se ha demostrado de igual forma en pacientes con HLA de “alta regulación” en la biopsia. En 202 pacientes con cardiomiopatía dilatada, 84 tuvieron incremento de la expresión de HLA y fueron aleatorizados a recibir terapia inmunosupresora o placebo por 3 meses y seguidos a 2 años. No existió diferencia en los puntos conjugados de muerte, trasplante cardiaco y rehospitalizaciones. Sin embargo si se encontró diferencia en los puntos de mejoría en la fracción de expulsión, clase funcional de la NYHA, diámetro sistólico y diastólico (95% IC 6.94-19.04,  $p= 0.0001$ ), 71.8% de mejoría en el grupo al cual se le administró inmunosupresión vs. 20.9% del grupo control a los 3 meses, y 71.4% vs 30.8% a los 2 años de seguimiento ( $p=0.001$ ). Los efectos adversos de la terapia inmunosupresora se presentaron en 39% de los pacientes, con incremento en peso de más de 5 Kg. a los 90 días en 34 %, y 4.9% cursaron con hipertensión<sup>27</sup>.

En otro estudio realizado en 114 pacientes con diagnóstico de miocardiopatía dilatada y de acuerdo al resultado histopatológico de la biopsia realizada se les dividió en 3 grupos: A miocarditis aguda, B miocarditis “borderline” y C cardiomiopatía no inflamatoria. Los grupos A y B recibieron tratamiento con ciclosporina y prednisona, en adicción con la terapia convencional. La sobrevida libre de eventos a los 13 años fue de 83% en el grupo A y B comparado con 32% del grupo C  $p=0.0001$ . La fracción de expulsión se recuperó alrededor de los 6 meses pero esta mejoría fue menor en el grupo C, ya que los que tuvieron daño miocárdico persistente fueron 21% del grupo A, 36% del grupo B y 64% del grupo C. De los efectos colaterales de la terapia se reportó como la más frecuente el hirsutismo, no se presentaron infecciones virales, ni hipertensión o hiperglucemia<sup>28</sup>.



**Transplante cardiaco:**

La miocarditis severa frecuentemente requiere soporte circulatorio con balón intra-aórtico de contrapulsación y/o sistemas de asistencia ventricular<sup>56, 65</sup>. En el mundo, el 45% de los trasplantes se realizan en pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática, y de ésta el 10% puede ser explicada por miocarditis<sup>57</sup>. La incidencia de transplante cardiaco por miocarditis va del 1 al 8%. Sin embargo el beneficio del transplante en este grupo de pacientes, no ha sido claro por el riesgo de recidiva y muerte elevada en el postoperatorio especialmente en los casos de miocarditis de células gigantes y por sarcoidosis<sup>58, 59, 60</sup>.

## **JUSTIFICACION**

La miocarditis es una de las causas más frecuentes de insuficiencia cardiaca, sin embargo su incidencia real no es posible de establecer ya que un gran número de los casos cursan asintomáticos y su diagnóstico se establece en estudios postmortem. De igual manera no es posible hasta este momento establecer cuales de los pacientes con miocarditis aguda van a desarrollar miocardiopatía dilatada y cuales se recuperaran sin dejar secuelas. Por lo que ante un evento agudo todos deben recibir el tratamiento óptimo con la intención de limitar el daño miocárdico residual.

El tratamiento inmunosupresor ha sido de gran polémica en la literatura médica por muchos años. Los estudios más antiguos reportan beneficios limítrofes de los pacientes sometidos a esta modalidad terapéutica. Sin embargo los más recientes han podido hacer un escrutinio de los pacientes que se beneficiaran con mejoría de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y clase funcional de la NYHA, con la inmunosupresión, utilizando determinación de niveles de HLA así como reacción de cadena de polimerasa para detectar anticuerpos antivirales y genoma viral.

En nuestro medio aun no contamos con estas herramientas diagnósticas por lo que ante la seguridad de la administración de inmunosupresores en miocarditis y el potencial beneficio que se puede ofrecer, se administra en forma general en los pacientes con alta sospecha de miocarditis en la Clínica de Insuficiencia Cardiaca del Hospital de Cardiología Centro Médico Siglo XXI.

Por lo que conocer el comportamiento de los marcadores que se liberan tras el daño miocárdico causado por la inflamación, después de la administración de tratamiento inmunosupresor y compararlos con el grupo de pacientes en que se administre tratamiento convencional, será de gran utilidad para evaluar la respuesta aguda al tratamiento inmunosupresor esteroideo.

## **PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Deseamos saber como se comportan los marcadores de daño miocárdico (BNP, troponina T , CPK-MB,mioglobina y dímero D), en los pacientes con alta sospecha clínica de miocarditis que ingresan al Hospital de Cardiología del Centro Médico Siglo XXI y que son sometidos a tratamiento inmunosupresor a diferencia de los que no lo reciben.

No existen hasta el momento estudios que hayan determinado en que grado después de la terapia inmunosupresora se logra frenar la muerte celular miocárdica causada por la miocarditis, y como repercute esto en la modificación de los marcadores de lesión miocárdica e inflamación.

Con este estudios de pretende conocer el comportamiento de dichas sustancias y sus consecuencias clínicas.

**HIPÒTESIS GENERAL.**

En los pacientes con alta sospecha de miocarditis, el empleo de tratamiento inmunosupresor mejora en forma más rápida y efectiva los marcadores de daño miocárdico a diferencia del tratamiento convencional.

**Hipótesis específicas:**

-Durante el evento agudo de miocarditis los marcadores séricos de daño miocárdico se elevan en suero.

-En los pacientes con criterios de alta sospecha para miocarditis, después del tratamiento inmunosupresor asociado a tratamiento para insuficiencia cardiaca habitual los marcadores séricos de daño miocárdico se disminuyen en mayor proporción que en aquellos que solo reciben tratamiento convencional.

-El empleo de tratamiento inmunosupresor con esteroide intravenoso en bolo, es seguro y no se asocia a efectos colaterales graves.

-Después de la administración de terapia inmunosupresora el paciente cursa con mejoría clínica.

## **OBJETIVO GENERAL**

Valorar los principales marcadores séricos de daño miocárdico e inflamación en los pacientes con alta sospecha de miocarditis, antes y después del tratamiento convencional vs inmunosupresor.

### **Objetivos específicos:**

-Observar la evolución de los pacientes tratados con inmunosupresores durante un evento agudo de miocarditis y medir la modificación de marcadores séricos BNP, mioglobina, CPK MB, troponina y dímero D.

-Determinar mejoría en el estado clínico del paciente después del tratamiento inmunosupresor en base a la escala de autopercepción.

-Determinar el grado de efectos colaterales que aparecen tras el tratamiento inmunosupresor esteroideo, tales como son hiperglucemia, hipertensión o infecciones.

## MATERIAL Y METODOS

### DISEÑO DEL ESTUDIO:

Observacional, analítico, prospectivo con comparación tipo panel antes-después. A los pacientes que ingresen al Hospital de Cardiología del CMSXXI y que reúnan 3 o más de los criterios de alta sospecha de miocarditis se les tomara una muestra venosa periférica para determinación de BNP, CPK MB, troponina, dímero D y mioglobina. Quedará a decisión de su médico tratante la administración o no de tratamiento inmunosupresor esteroideo en bolos o de tratamiento convencional. Después de 3 días se hará una nueva medición sérica de estos marcadores y se hará una comparación antes–después en cada grupo. En ellos se vigilarán efectos colaterales de ambos tratamientos. Así mismo se realizará el test de autopercepción en los mismos momentos.

### UNIVERSO DE TRABAJO:

Enfermos con alta sospecha de miocarditis aguda que ingresen al Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN:

#### CRITERIOS DE INCLUSION

-Por características demográficas:

Enfermos mayores de 18 años

Enfermos de ambos géneros

Por el diagnóstico de miocarditis:

*Criterios de alta sospecha:(al menos 3 de los siguientes)*

- Cuadro clínico en paciente previamente sano
- Proceso febril reciente (<6 semanas)
- Deterioro de la clase funcional de inicio reciente.
- Edad menor de 40 años
- Presencia de arritmias.

- Evidencia de daño miocárdico con o sin dilatación del VI
- En mujeres antecedente de parto reciente (<6 meses).

\*No se requiere la realización de biopsia endomiocárdica para su diagnóstico

#### CRITERIOS DE NO INCLUSION

- Enfermos con deterioro de la clase funcional por causa no cardíaca.
- Enfermos con deterioro de la función cardíaca por causa cardíaca conocida (Vasculopatías, cardiopatía isquémica, etc).
- Enfermos con antecedente de cardiomiopatía infiltrativa.

#### CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes que no acepten participar en el estudio o que se detecte una patología conocida como causal del cuadro.

#### **VARIABLES**

## DEPENDIENTES

### -Clase funcional (disnea)

Definición conceptual: Sensación molesta de falta de aire.

Definición operacional: Se graduará con la escala de severidad de la disnea al momento del diagnóstico y 3 días posterior al tratamiento inmunosupresor.

Tipo de variable: Categórica de tipo ordinal.

Escala de medición: Clase I actividad física no causa disnea. Clase II limitación leve de la actividad física, se encuentra cómodo durante el reposo. Clase III limitación importante de la actividad física, las actividades menores a las habituales le causan fatiga. Clase IV hay incapacidad para realizar actividad física.

### -Miocarditis

Definición conceptual: Enfermedad inflamatoria del miocardio con infiltración por células inflamatorias asociada a disfunción cardiaca.

Definición operacional: Pacientes que reúnan 3 o más criterios de alta sospecha para miocarditis: deterioro de la clase funcional de rápido inicio, proceso febril reciente (<6 semanas) edad menor de 40 años, arritmia severa, evidencia de daño miocárdico con o sin dilatación ventricular, el no tener antecedente de cardiopatía y en mujeres el antecedente de parto reciente (<6 meses), con o sin realización de biopsia endomiocárdica.

Tipo de variable: nominal

### -Cuantificación de marcadores de daño miocárdico:

Definición operacional: Medición cuantitativa mediante toma de muestra venosa periférica en el equipo de Biomed de los niveles de BNP (0.0 a 100 pg/ml), troponina I (0.0 a 0.40 ng/ml), CPK MB (0.0 a 4.3ng/ml), mioglobina (0.0 a 107 ng/ml) y dimero D (0.0 a 400 ng/ml) en el momento del ingreso a hospitalización del Hospital de Cardiología del Centro Médico Siglo XXI, así como a los 3 días después de la administración de terapia convencional con o sin tratamiento inmunosupresor.



## VARIABLE INDEPENDIENTE

-Tratamiento recibido

Tratamiento inmunosupresor o tratamiento convencional.

Definición operacional: Administración al momento de su ingreso a hospitalización y establecimiento del diagnóstico, de bolos de metilprednisolona a razón de 15 a 20 mg/kg/día, por 3 días.

Tipo de variable: ordinal.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos se expresan media $\pm$ DS. Análisis de datos de acuerdo a su distribución.

Para las variables categóricas se realizará la prueba de Chi cuadrada, y las diferencias en promedios para la medición de fracción de expulsión y cada uno de los marcadores séricos (no paramétricos) se realizará antes-después en cada grupo y entre mediciones basales y finales entre los 2 grupos (Kruskall Wallis y U de MannWhitney respectivamente). El valor p se considerará significativo cuando sea menor de 0.05 y los intervalos de confianza del 95%.

Se utilizará para el procesamiento de datos un programa estadístico SPSS 13.

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

Es un estudio observacional en el que no se realizará ninguna intervención terapéutica por parte del investigador. Se les pedirá a los pacientes su autorización para participar en el estudio, que consistirá únicamente en la toma de 2 muestras de sangre venosa.

A todos los pacientes se les dará a firmar la hoja de consentimiento informado de acuerdo a la declaración de Helsinki de la asociación Médica Mundial, sobre los principios éticos para la investigación Médica que involucra a humanos, adaptada por la 18va asamblea Médica Mundial, Helsinki Finlandia 1964, modificada en Tokio, Japón en 1975 (anexo 1). Haciéndoseles saber que su participación en el estudio será en forma confidencial, no se publicará en ningún momento su identidad, y de que su rechazo a la aceptación no influirá en el tratamiento y atención a su padecimiento.

## **RESULTADOS:**

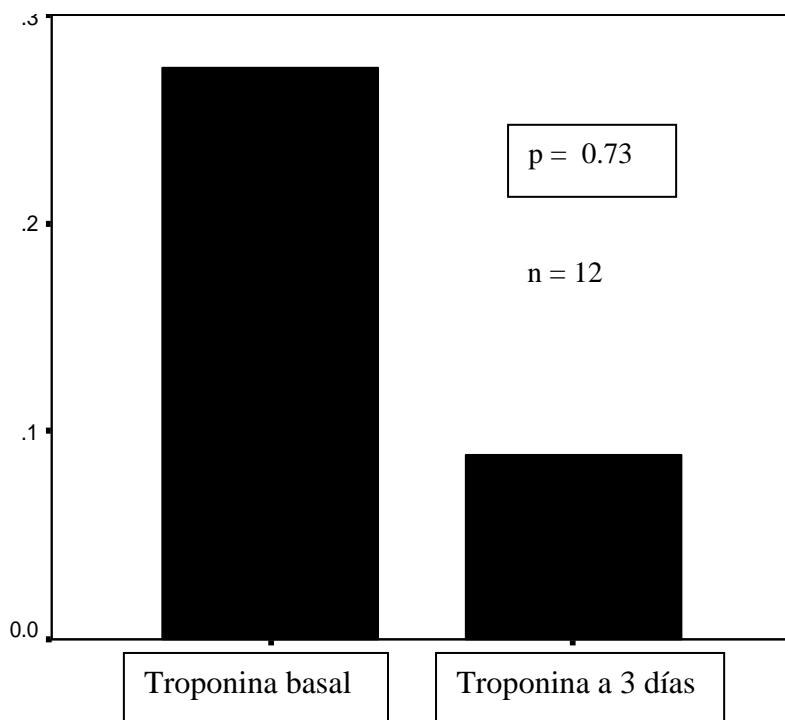
Estudiamos un total de 16 pacientes que reunieron 3 o más de los criterios de alta sospecha para miocarditis en un periodo comprendido entre Septiembre de 2005 y Septiembre de 2006, 8 hombres y 8 mujeres, con edad promedio de 33 años, con rangos de 23 hasta 68 años, 12 de los cuales recibieron tratamiento inmunosupresor.

El 87.5% de ellos ingresaron vía urgencias. Solo en el 18.7% de los casos se dio como diagnóstico inicial miocarditis, en el resto de los pacientes se consideraron otros diagnósticos como fueron: infarto agudo del miocardio en el 37.5%, insuficiencia cardiaca descompensada en el 25%, y trastornos del ritmo y de la conducción en el 18.8%. 12 de ellos tuvieron el antecedente de proceso infeccioso.

El 25% ingresó en estado de choque y requirió el uso de aminas vasoactivas, 18.7% requirieron intubación orotraqueal y apoyo mecánico ventilatorio. La mitad de los pacientes (8) fueron sometidos a cateterismo cardiaco por sospecha de cardiopatía isquémica aguda, concluyéndose arterias coronarias epicárdicas sin lesiones angiográficas, incluyendo en este grupo a los 3 pacientes que con uso de inhibidores IIb/IIIa ingresaron al estudio con la finalidad de angioplastia primaria. Hubo 5 pacientes que fueron sometidos a biopsia endomiocárdica. Dicha biopsia fue solo de utilidad en 2 de los pacientes (reporte de miocarditis activa), ya que en el resto se reportaron cambios inespecíficos. Se detectó infarto cerebral embolígeno en 2 pacientes, una de ellas falleció, ambas tenían daño miocárdico severo con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo <20%.

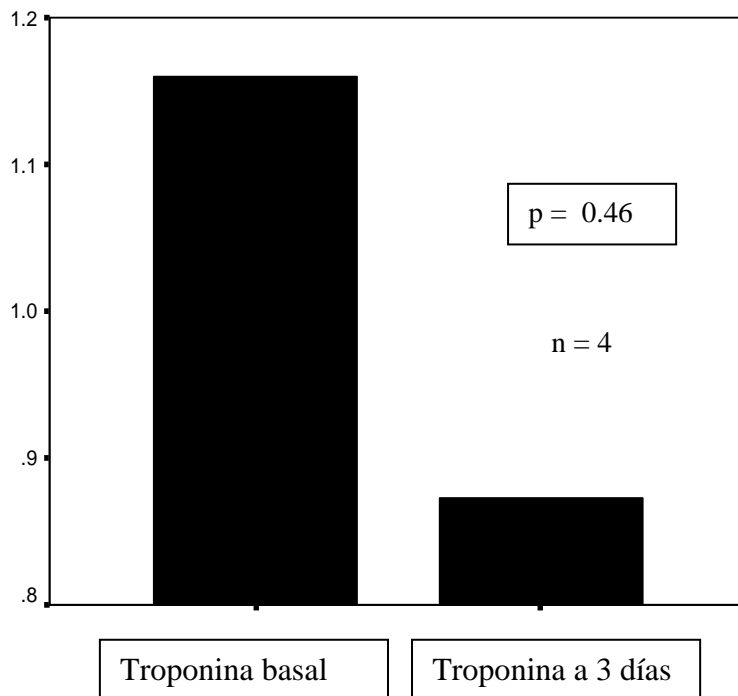
## **NIVELES SERICOS DE TROPONINA T**

### **Gráfica 1: Grupo con tratamiento inmunosupresor**



#### NIVELES SERICOS DE TROPONINA T

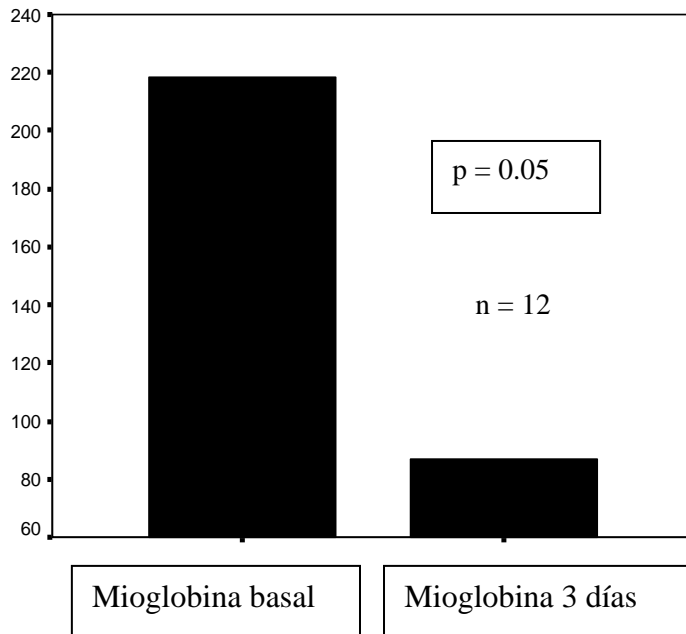
**Gráfica 2: Grupo con tratamiento convencional**



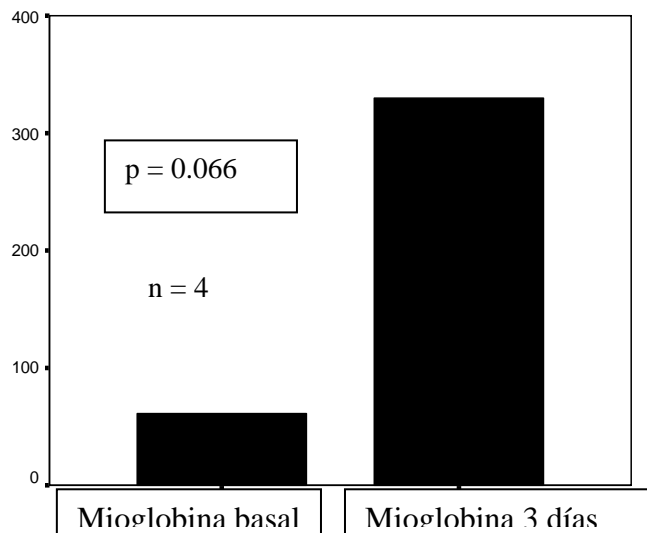
La diferencia de los niveles basales entre grupos Inmunosupresor y tratamiento Convencional fue significativamente mayor ( $p=0.008$ ) y final de  $p=0.52$ .

**Gráficas 3 y 4: NIVELES SERICOS DE MIOGLOBINA**

### Grupo con tratamiento inmunosupresor



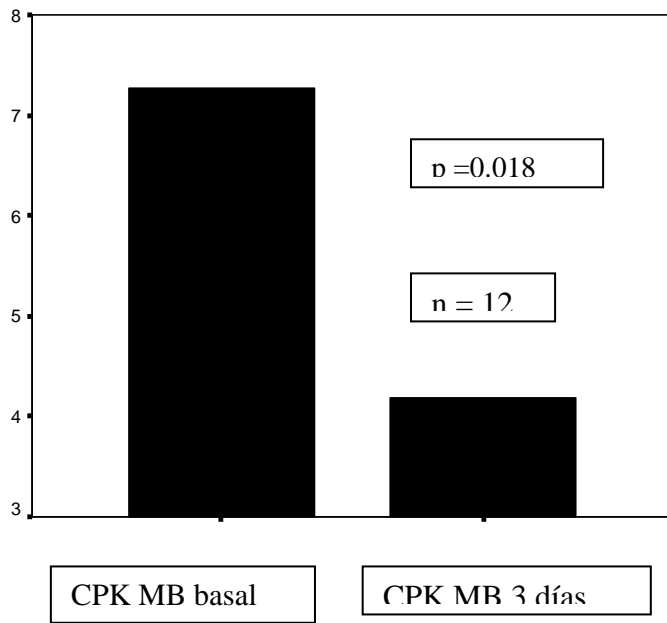
### Grupo sin tratamiento inmunosupresor



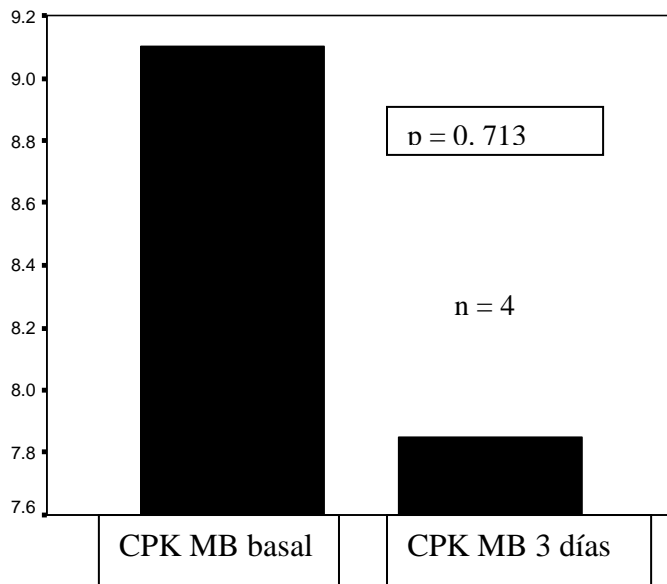
La diferencia de los niveles basales entre grupos Inmunosupresor y Tx. Convencional fue 0.808 y final significativamente menor en el grupo con inmunosupresión ( $p = 0.05$ ).

**NIVELES SERICOS CPK MB**

**Gráfica 5: Grupo con tratamiento inmunosupresor**



**Gráfica 6: Grupo con tratamiento convencional.**

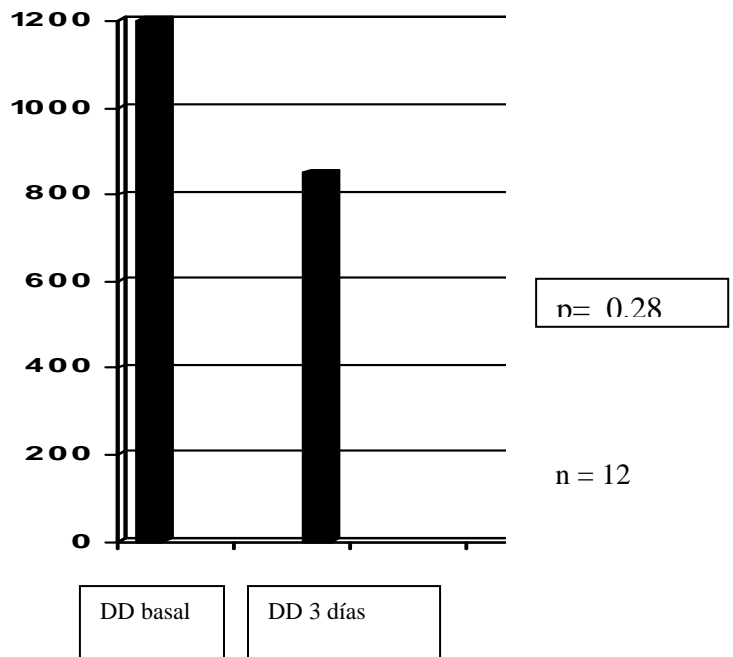


La diferencia de los niveles basales entre grupos Inmunosupresor y Tx. Convencional fue 0.32 y final de 0.83.

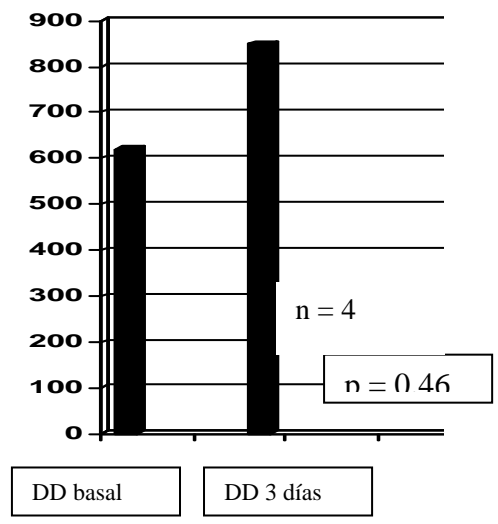
.

**NIVELES SERICOS DE DIMERO D**

**Gráfica 7: Grupo con tratamiento inmunosupresor**



**Gráfica 8: Grupo con tratamiento convencional.**



**La diferencia de los niveles basales entre grupos Inmunosupresor y Tx. Convencional fue 0.59 y final de 0.58.**



## DISCUSION

En la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI se lleva a cabo una línea de investigación en miocarditis, mediante la cual se ha llegado a conocer que la utilidad de la biopsia endomiocárdica se incrementa cuando se realiza en pacientes que reúnen 3 o más de los criterios clínicos de alta sospecha de la enfermedad. Además después de haber analizado a más de un centenar de pacientes se llegó a la conclusión de que aquellos considerados de alta sospecha, son los que tienen una mejor respuesta al tratamiento inmunosupresor, sin necesidad de que el tratamiento sea mediado por realización de biopsia endomiocárdica. El presente es la continuación de la secuencia de estudios realizados en el servicio antes mencionado.

Sin duda la miocarditis es una patología que a lo largo del tiempo ha causado controversia para su diagnóstico y tratamiento ya que su presentación clínica tiene una gama muy amplia, desde casos que pasan desapercibidos hasta aquellos que cursan con franca insuficiencia cardíaca (como los resultados de este trabajo lo muestran) además, de que como no se conoce a ciencia cierta su fisiopatología no se ha logrado desarrollar un tratamiento específico y por lo tanto se han usado múltiples líneas de tratamiento.

La inmunosupresión ha demostrado beneficio sobre la mortalidad, fracción de expulsión y clase funcional en pacientes con miocarditis subaguda y crónica agudizada, pero en nuestro medio aun no contamos con la posibilidad de discernir cuales son los pacientes “respondedores” ya que no nos es posible determinar la carga de genoma viral, niveles de anticuerpos específicos, así como los pacientes con HLA de “alta regulación” que son los que se benefician francamente de este manejo.

Ante el potencial beneficio que es posible brindárseles a los pacientes con alta sospecha de miocarditis, asociado a una baja posibilidad de efectos colaterales, el tratamiento inmunosupresor en bolos de esteroides es una práctica empleada en la Clínica de Insuficiencia Cardíaca.

Los resultados de este estudio muestran la baja frecuencia con que de forma inicial se diagnostica la enfermedad y que se llega a confundir en forma frecuente con infarto en evolución llegándose al diagnóstico de miocarditis en forma retrospectiva por exclusión cuando las arterias coronarias fueron normales. La biopsia endomiocárdica llegó al diagnóstico de miocarditis en el 40% de los casos, lo cual correlaciona con las cifras internacionales sobre su baja sensibilidad que va de 0-50%, motivo por el cual cada vez menos se realiza en forma rutinaria, por lo menos hasta que se cuente con la posibilidad de realizarla con guía de tomografía computada con inversión de segmentos de secuencia de pulso (IR-GRE), y siempre en pacientes que cumplan los criterios de alta sospecha.

Los marcadores de daño miocárdico se demostró disminuyen tanto en grupo tratado con bolos de esteroides como en el que recibió tratamiento convencional, como es de esperarse en la evolución natural de la enfermedad del paciente que no muere. Pero se observó que en el grupo sometido a inmunosupresión se logra frenar más rápidamente la muerte celular o el daño a la fibra miocárdica ya que después de los 3 días de tratamiento tanto la CPK MB, troponina I como la mioglobina, todas ellas enzimas liberadas por lisis de miocitos disminuyen en forma más importante en este grupo de pacientes; no así el BNP, lo cual puede estar influenciado por el uso de tratamiento convencional ya que la utilización de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, beta bloqueadores, diuréticos etc., puede por si sola disminuir la distensión y estrés parietal que conduce a disminución del BNP aun cuando el proceso inflamatorio miocárdico persista.

Los niveles de mioglobina se comportaron en ambos grupos en forma inversa es decir disminuyeron en el grupo de tratamiento inmunosupresor y se incrementaron en el tratamiento convencional con diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.049$ ).

Los niveles séricos de CPK MB disminuyeron después del tratamiento inmunosupresor en forma estadísticamente significativa ( $p = 0.018$ ).

Los niveles séricos de troponina disminuyeron también en forma significativa después del tratamiento inmunosupresor ( $p = 0.008$ ).

El dímero D de manera interesante mostró un comportamiento inverso en ambos grupos ya que en el que se administró inmunosupresión cursó con disminución franca mientras que en los pacientes sometidos a tratamiento convencional las cifras se elevaron. La falta de significancia estadística ( $p=0.58$ ) puede estar relacionada al tamaño muestral limitado pero denota un comportamiento clínico diferente.

Se evidenció así mismo la baja frecuencia de efectos colaterales y que cuando ocurrieron fueron de poca repercusión, sin ser entonces un obstáculo para el uso del tratamiento.

La prevalencia baja de la enfermedad se hizo evidente en la muestra de 16 pacientes en todo 1 año, lo cual hace que estadísticamente sea difícil establecer diferencias francas entre los grupos, por ello se requiere continuar estudiando a los pacientes que ingresen con esta interesante y aun poco conocida enfermedad a fin de poder brindárseles un tratamiento benéfico que repercutirá no solo en su calidad de vida sino en la probabilidad de control de ésta.

## **CONCLUSIONES**

La terapia inmunosupresora asociada a tratamiento para insuficiencia cardiaca disminuye más rápidamente los marcadores de daño miocárdico CPK MB, troponina I, y mioglobina en pacientes de alta sospecha de miocarditis.

El uso de de terapia con bolos intravenosos de esteroide es seguro.

La biopsia endomiocárdica en este estudio mostró poca utilidad en la decisión de tratamiento aunque sigue siendo el gold estandar, limitado a la profundidad del estudio histopatológico. Debe siempre ser complementado con técnicas de PCR en busca de genoma viral, anticuerpos específicos y expresión de HLA entre otros.

## BIBLIOGRAFIA

1. Tratamiento y evolución del paciente con sospecha de miocarditis en el hospital de cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI. Dr Martín Garrido Garduño. Dr Jesús Zain Campos Larios. Sep 2004.
2. La utilidad de la biopsia endomiocárdica en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con miocarditis y cardiomiopatía dilatada. Dr Martín Garrido Garduño, Dr Manuel Serrano Rubio. Febrero 2003
3. Enrique Galve B, Fernando Alfonso Manterota Colls. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en miocardiopatías y miocarditis. Rev Esp Cardiol 2000, 53 360-393.
4. Leiden JM. The Genetics of dilated Cardiomyopathy emerging clues to the puzzle. N Engl J Med 1997;337:1080-1
5. Masson JW, O'Connell JB, Heerskowitz A, Rose NR, Mc Manus BM, Billingham ME, Moon TE. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigator. N Engl J Med 1995;333:269-275.
6. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schonian U, Maish B, The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID) First epidemiological results. Herz 2000;25:279-285.
7. Myocarditis: From Bench to Bedside. Leslie T. Cooper, Jr., MD Humana Press
8. Am Heart J 2005;150:471-7 Effect on Nesiritide in combination with standart therapy on serum concentrations of natriuretic peptides patients admitted for b decompensated congestive heart failure
9. Am J Cardiol 2005;96:1197-1199 N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Tombstoning ST-Segment Elevation in Patients With Anterior Wall Acute Myocardial Infarction
10. B-type Natriuretic peptide as an integrates risk marker in non ST elevation acute coronary syndromes. International Journal of Cardiology 2005;
11. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular biological aspects. Review. Cardiovascular Research 60(2003) 11-25.
12. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. J Am Coll Cardiol 1989;9:15-20
13. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. N Engl J Med 1992;327:146-50.

14. Bernwald Lauer, MD, Christoph Niederau, MD . J Am Coll Cardiol 1997;30:1354-91.
15. A. Angelini, V Carzolari et al. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction :role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. Heart 2000;84:245-250.
16. Arthur M. Feldman, M.D. Myocarditis Review article. N Engl J Med 2000;343:1388-1396.
17. Higuchi ML, Reis MM, Aiello VD, et al. Association of an increase in CD8 T cells with the presence of Trypanosoma cruzi antigens in chronic human chagasic myocarditis. Am J Trop Med Hyg 1997;56:485-9.
18. Burke AP, Saenger J, Mullick F, Virmani R. Hypersensitivity myocarditis. Arch Pathol Lab Med 1991;115:764-9
19. G. William DEC Facc, et al; Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1992 ;20:85-9.
20. Chichi Kawai, MD. From Myocarditis to cardiomyopathy: Mechanisms of inflammation and cell death. Circulation. 1999;99:1091-1100.
21. Laure Sarda, MD, Patrice Colin, MD, Myocarditis in Patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms. J Am Coll Cardiol 2001;37:786-92.
22. Andrea Frustaci, MD, Cristina Chimenti MD. Global biventricular dysfunction in patients with asymptomatic coronary artery disease may be caused by myocarditis. Circulation, 1999;100:1295-1299.
23. Matsumori A, Igata H, Ono K, et al. High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity. Jpn Circ J 1999;63:934-40.
24. G. Michael Felker, MD, John P, Boehmer, MD. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. J Am Coll Cardiol 2000;36:227-32.
25. Todd C Pulerwitz, MD, Thomas P, Cappola, MD. Mortality in primary and secondary myocarditis. Am Heart J 2004; 147:746-50.
26. C P P Hia, W C Yip, B C Tai Immunosuppressive therapy in acute myocarditis; an 18 year systematic review. Arch Dis Child 2004;89:580-584
27. Andrea Frustaci, MD; Cristina Chimenti, MD, Fiorella Calabrese, MD F Circulation. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: Virological and immunologic profile of responders versus nonresponders 2003;107:857-863.

28. Romuald Wojniez,MD:Ewa Nowalany-KozielskaMD;Celina Wojciechowska,MD. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy. Two-years follow-up results.Circulation.2001;104:39-45.
29. M Giulia Gagliardi,M Bevilacqua,C Bassano,B Leonardi Long term follow up of children with myocarditis treated by immunosuppression and of children with dilated cardiomyopathy. Heart 2004;90:1167-1171.
30. Oliver Zimmermann,Matthias Kochs,Thomas Paul Zwaka.Myocardial biopsy based classification and treatment in patients with dilated cardiomyopathy Inr Jour Card 104(2005) 92-100.
31. M T Kearney,J M Cotton,P J Richardson. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: mechanisms, manifestations, and management. Postgrad Med 2001;77:4-10
32. Mason JW,O'Connell JB,Herskowitz A. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. N Engl J Med 1995;333:269-75
33. Matsumori A. Molecular and immune mechanisms in the pathogenesis of cardiomyopathy: role of viruses, cytokines and nitric oxide. Circ J 1997;61:2275-91
34. Ferdeghini EM,Pinamonti B, Picano E. Quantitative texture analysis in echocardiography: application to the diagnosis of myocarditis. J Clin Ultrasound 1991;19:263-70.
35. Costanzo-Nordin MR,O'Connell JB, Subramanian R. Myocarditis confirmed by biopsy presenting as acute myocardial infarction. Heart J 1985;53:25-9.
36. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y. Sudden unexpected death in persons <40 years of age. Am J Cardiol 1991;68:1388-92.
37. Herskowitz A, Wu TC, Willoughby SB. Myocarditis and cardiotoxic viral infection with severe left ventricular dysfunction in late stage infection with human immunodeficiency virus. J Am Coll Cardiol 1994;24:1025-32
38. Felker GM,Jaeger CJ,Kludas E. Myocarditis and long term survival in peripartum cardiomyopathy. Am Heart J 2000;140:785-91
39. Woodruff JF. Viral myocarditis. A review. Am J Pathol 1980;101:425-484.
40. Costanzo-Nordin MR, Silver MA, O'Connell JB, Scanlon PJ, Robinson JA. Giant cell myocarditis: dramatic haemodynamic and histologic improvement with immunosuppressive therapy. Eur Heart J 1987;8 Suppl J:271-274.

41. Starling RC, Van Fossen DB, Hammer DF. Morbidity of endomyocardial biopsy in cardiomyopathy *Am J Cardiol* 1991; 68:133-136.
42. Dec GW, Palacios IF, Fallon JT, Aretz HT. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies –clinical features, histological correlates and clinical out-comes. *N Engl J Med* 1985;312:885-890.
43. O'Connell JB, Robinson JA, Henkin RE, Gunnar RM. Gallium 67 citrate scanning for non-invasive detection of inflammation with dilated cardiomyopathy and biopsy proven myocarditis. *Circulation* 1984; 70:58-62.
44. Kwan-K Law MB, ChB, Josepha Binder, MD Leslie T. Echocardiographic features of atrial myocarditis with giant cell. *J Am Soc Echocardiogr* 2004.17:1073-6
45. Richard J. Keating, MD Sundeep Bhatia, MD Shreyasee Amin, MD. Hydroxychloroquine-induced cardiotoxicity in a 39 year old woman with systemic lupus erythematosus and systolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:981-985.
46. Kenneth L. Baughman, MD Diagnosis of myocarditis. Death of Dallas Criteria. *Circulation*, 2006;113:593-595
47. Mc Namara DM Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:2254-2259.
48. Shanes JG, Ghali J, Billingham ME, Ferrans VJ. Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. *Circulation*; 1987;75:401-405.
49. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Megner J, et al. Contrast enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation* 1998;97: 1802-1809.
50. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM et al. Assessment of myocardial viability by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2002;23:602-619.
51. Wagner A, Mahrholdt H, Holly T, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003;361:374-379
52. Heiko Mahrholdt, MD; Cristine Goedecke, MD Anja Wagner, MD Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis. A comparison to histology and molecular pathology. *Circulation*, 2004;109: 1250-1258
53. Asier Subias, Irene Rilo Iñaki Lekuona Diagnostico de miocarditis aguda por cardiorensonancia magnetica con contraste. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:(6)753-755.



54. Hae Soon Kim, Sejung Sohn Fulminant myocarditis successfully treated with high-dose immunoglobulin. *International Journal of Cardiology* 96 (2004) 485–486
54. Hassan Abdel-Aty, MD, Philipp Boyé, MD, Anja Zagrosek, MD. Diagnostic Performance of Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients With Suspected Acute Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 1815–22)
55. Cheng-Han Leea, Wei-Chuan Tsaia,\* , Chih-Hsin Hsua Predictive factors of a fulminant course in acute myocarditis *International Journal of Cardiology* xx (2005)
56. Taylor DO, Edwards LB, Mohacsi PJ, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation twentieth official adult heart transplant report—2003. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:616–24.
57. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342;1077–84.
58. O’Connell JB, Dec GW, Goldenberg IF, et al. Results of heart transplantation for active lymphocytic myocarditis. *J Heart Transplant* 1990;9:351–5.
59. Hoyer S, Berglin E, Pettersson G, Edvardsson N, Waagstein F. Cardiac transplantation in patients with active myocarditis. *Transplant Proc* 1990;22:1450.
60. Edward D. Moloney, MD, a Jim J. Egan, MD, a Peter Kelly Transplantation for Myocarditis: A Controversy Revisited *J Heart Lung Transplant* 2005;24 1103-10.
61. Srinivas Murali, MD; Marie R. Baldisseri, MD Peripartum cardiomyopathy *Crit Care Med* 2005 Vol. 33, No. 10 (Suppl.)
62. Lauer B, Schannwell M, Kuhl U, Bodo-Eckhard S, Heinz- Peter S. Antimyosin autoantibodies are associated with deterioration of systolic and diastolic left

- ventricular function in patients with chronic myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 35: 11-18.
63. M. Noutsias, M. Pauschinger, H.-P. Schultheiss and U. Kühl Advances in the immunohistological diagnosis of inflammatory cardiomyopathy *Eur Heart J Supplements* 2002; 4 (Suppl I): I54–I62)
64. M T Kearney, J M Cotton, P J Richardson, A M Shah Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: mechanisms, manifestations, and management *Postgrad Med J* 2001;**77**:4–10
65. Yasuhide Asaumi, Satoshi Yasuda, Isao Morii, Hiroyuki Kakuchi, Favourable clinical outcome in patients with cardiogenic shock due to fulminant myocarditis supported by percutaneous extracorporeal membrane oxygenation *European Heart Journal* (2005) 26, 2185–2192
66. Christian Mueller, M.D., André Scholer, Ph.D., Kirsten Laule-Kilian, B.Sc., Use of B-Type Natriuretic Peptide in the Evaluation and Management of Acute Dyspnea *N Engl J Med* 2004;350:647-54.
67. Thomas J. Wang, M.D., Martin G. Larson, Sc.D., Daniel Levy, M.D., Plasma Natriuretic Peptide Levels and the Risk of Cardiovascular Events and Death *N Engl J Med* 2004;350:655-63.
68. Ellis R. Levin, M.D., David G. Gardner M.D., Natriuretic Peptides *Engl J Med* 2006;339:321-328.
69. *Cardiología* Michael H.Crawford Vol II 5.10.1 -5.10.12

**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Por medio de la presente yo \_\_\_\_\_ doy mi consentimiento y autorización a la Dra. Rosa María Vargas Guzmán para participar en el estudio de investigación titulado : **COMPORTAMIENTO DE LOS MARCADORES DE DAÑO MIOCARDICO EN MIOCARDITIS TRAS EL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR**

Mismo que consiste en un interrogatorio clínico, toma de radiografías, electrocardiogramas, ecocardiogramas, y 2 muestras sanguíneas venosas para determinación de parámetros bioquímicos que permitan estratificar mi estado de salud y ayudar en el tratamiento de mi enfermedad. En caso de negarme, dicha decisión no mermará en lo absoluto mi tratamiento, y en cualquier momento tengo la facultad de retirarme del estudio. Así mismo se me ha explicado que en todo momento la información será confidencial.

Firma \_\_\_\_\_

Testigo \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## ANEXO 2

Hospital de Cardiología del Centro Médico Siglo XXI. Clínica de Insuficiencia Cardíaca.

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PROTOCOLO: COMPORTAMIENTO DE LOS MARCADORES DE DAÑO  
MIOCARDICO EN MIOCARDITIS TRAS EL TRATAMIENTO  
INMUNOSUPRESOR

Nombre \_\_\_\_\_ Afiliación \_\_\_\_\_  
Edad \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_  
Tel \_\_\_\_\_ FI \_\_\_\_\_ FE \_\_\_\_\_

#### Criterios de sospecha de miocarditis:

Cuadro clínico en paciente previamente sano si \_\_\_ no \_\_\_  
Proceso febril reciente (<6 semanas) si \_\_\_ no \_\_\_  
Deterioro de la clase funcional de inicio reciente si \_\_\_ no \_\_\_  
Edad menor de 40 años si \_\_\_ no \_\_\_  
Presencia de arritmias si \_\_\_ no \_\_\_  
Evidencia de daño miocárdico con o sin dilatación del VI si \_\_\_ no \_\_\_  
Antecedente de parto reciente (<6 meses) si \_\_\_ no \_\_\_

#### Clínicos:

Antes: Disnea NYHA I \_\_\_ II \_\_\_ III \_\_\_ IV \_\_\_ Ritmo de galope si \_\_\_ no \_\_\_  
Estertores si \_\_\_ no \_\_\_  
Después: Disnea NYHA I \_\_\_ II \_\_\_ III \_\_\_ IV \_\_\_ Ritmo de galope si \_\_\_ no \_\_\_  
Estertores si \_\_\_ no \_\_\_

#### Electrocardiograma

Normal \_\_\_ Anormal(especifique) \_\_\_\_\_

Biopsia endomiocárdica si \_\_\_ no \_\_\_

#### Marcadores de daño:

	Antes	Después
BNP	_____	_____
Troponina T	_____	_____
CPK MB	_____	_____
Mioglobina	_____	_____
Dímero D	_____	_____

#### Ecocardiograma:

Antes: FEVI \_\_\_\_\_ Movilidad \_\_\_\_\_ DDVI \_\_\_\_\_  
DSVI \_\_\_\_\_ PSAP \_\_\_\_\_  
Después: FEVI \_\_\_\_\_ Movilidad \_\_\_\_\_ DDVI \_\_\_\_\_  
DSVI \_\_\_\_\_ PSAP \_\_\_\_\_

#### Colaterales del tx:

Hiperglucemia \_\_\_\_\_ HTAS \_\_\_\_\_ Aumento de peso \_\_\_\_\_

Reinternamientos 1mes \_\_\_\_\_ 3meses \_\_\_\_\_ 6 meses \_\_\_\_\_ 1 año \_\_\_\_\_  
Muerte si \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Causa \_\_\_\_\_  
no \_\_\_\_\_

Escala de autopersepción: antes \_\_\_\_\_ después \_\_\_\_\_

