



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA

SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON MIOCARDITIS TRATADOS
CON INMUNOSUPRESIÓN Y RESPUESTA INICIAL FAVORABLE

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGIA

PRESENTA:

MARIO ENRIQUE PANIAGUA MEDINA

TUTOR

DR. MARTIN HORACIO GARRIDO GARDUÑO
JEFE DE LA CLÍNICA DE INSUFICIENCIA CARDIACA
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMNSXXI

MEXICO, D.F. AGOSTO, 2008



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.

AGRADECIMIENTOS

* A Dios por ser quien soy

* A mis padres que con su apoyo y ejemplo han hecho de mi la persona y médico que soy.

* A mi hija, por la paciencia de no estar con ella en estos años y darle el tiempo que se merece.

* A mi esposa, por su apoyo incondicional, paciencia y deseo de ver mi superación día con día.

* A mi asesor de tesis: Dr. Martin H. Garrido Garduño, por su paciencia y dedicación para la realización de este proyecto.

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. MARCO TEÓRICO	5
3. JUSTIFICACIÓN	20
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
5. HIPÓTESIS	21
6. OBJETIVOS	22
7. MATERIAL Y MÉTODOS	22
8. ASPECTOS ÉTICOS	27
9. RESULTADOS	28
10. DISCUSIÓN	35
11. CONCLUSIONES	38
12. BIBLIOGRAFÍA	39
13. ANEXOS	43

1. RESUMEN

La miocarditis se define clínica e histopatológicamente como “inflamación del miocardio”. La presentación clínica de la enfermedad va desde síntomas sistémicos no específicos hasta el colapso hemodinámico y muerte súbita.

El diagnóstico se basa en los criterios de Dallas publicados por primera vez en 1986. En ellos la miocarditis activa se caracteriza por un infiltrado inflamatorio con evidencia de necrosis del miocito pero se incluye el concepto de “miocarditis limítrofe”, la cual demuestra infiltrado inflamatorio en el miocito pero sin evidencia de necrosis. El grado de inflamación se divide en leve, moderada y severa y la distribución puede ser: focal, confluyente o difusa. La miocarditis es un precursor de la miocardiopatía dilatada, la respuesta humoral y celular aberrante, se ha propuesto como uno de los posibles mecanismos de daño en la función ventricular. La evolución del 50% de los enfermos con esta entidad es la insuficiencia cardiaca terminal con opción al trasplante cardiaco. El origen genético de la enfermedad ha sido descrito en el 25%, sin embargo en el resto de ellos es esporádico, y el origen inmunológico se sospecha en al menos 30% de casos.

La miocarditis viral, puede progresar hacia una fase autoinmune luego de la resolución de la primera infección y finalmente progresar hacia la dilatación.

A pesar de los avances en el tratamiento de la miocarditis, ésta mejora la sintomatología pero no se impactan los mecanismos fisiopatogénicos. El tratamiento inmunosupresor en la fase subaguda o crónica de la enfermedad, en que la actividad viral ha disminuido pero no así la respuesta inmunológica, son las bases por las que estos medicamentos se emplean. Desde el Myocarditis Treatment Trial⁴⁰ las terapias de inmunosupresión surgen como una alternativa para la mejoría de los síntomas y progresión de la enfermedad. De ahí la importancia en el tratamiento oportuno y adecuado de esta entidad, que no por ello no es tema de controversia entre distintas naciones y grupos, en las que unos se muestran reacios a su empleo y una creciente mayoría los usa. No obstante la respuesta se ha documentado favorable, no es consistente y existen dudas sobre fármacos, dosis, tiempos y desconocemos la evolución del paciente “respondedor” a largo plazo. Así la finalidad de este estudio fue valorar la evolución clínica al seguimiento de los pacientes “respondedores” manejados con el esquema definido. Estudiamos 25 pacientes con edad de 39 ± 16.4 años, con un promedio de seguimiento de 1385 ± 914 días. La fracción de expulsión basal promedio fue de $37 \pm 12.6\%$ y de $49 \pm 14\%$ al final del seguimiento. Hubo 16 recaídas, 13 de primera vez y 3 presentaron un segundo evento. De los pacientes que presentaron la primera recaída, 5 (38%) tomaba inmunosupresor en forma estable y 8 de ellos (61%) lo había suspendido o disminuido en el último mes. De los 3 que presentaron segunda recaída, 2 tomaba medicamento en nivel 2 y 1 lo había suspendido. El tiempo promedio de recaída en los casos detectados fue de 747 ± 706 días. De los pacientes que ascendieron hasta nivel 3 de inmunosupresión (14 en total y 7 de ellos con primera recaída), ninguno volvió a presentarla. Aunque la tendencia de nuestro grupo es a mantener por 1 año estables las dosis de inmunosupresores, la evidencia indica que el tiempo a esperar antes de la suspensión o reducción puede ser mayor a 2 años para cubrir la mayoría de episodios de recaídas. La suspensión total y abrupta del medicamento inmunosupresor favorece la reaparición del proceso inflamatorio y del cuadro clínico. El uso de estos medicamentos es seguro y se asoció a baja frecuencia de eventos secundarios.

2. MARCO TEÓRICO

a) Definición.

De acuerdo a la definición de la OMS¹, la miocarditis es el proceso inflamatorio de las células miocárdicas, causado por el infiltrado de células inmunocompetentes. Sin embargo, dicho proceso es realmente complejo y aún poco comprendido. Puede ser debido a múltiples agentes, de breve tiempo de evolución o con una cronicidad de años e ir desde un leve cuadro asintomático y estacionario hasta uno fulminante. Son muchos los mecanismos implicados en su desarrollo, la infección viral o agente causal, la respuesta de defensa innata del huésped, su estado nutricional, la respuesta inmune humoral, el grado de actividad de los linfocitos T, la recurrencia del proceso, etc.

La presentación clínica de la enfermedad va desde síntomas sistémicos inespecíficos (fiebre, mialgias, palpitaciones o disnea de esfuerzo) hasta el colapso hemodinámico y muerte súbita. Con ello la incidencia real de la enfermedad es difícil de determinar.²

Se ha logrado identificar como causa de miocardiopatía dilatada en el 9% de los casos en estudios prospectivos con un número importante de enfermos.³

b) Historia

El término miocarditis lo acuñó Sobernheim en 1837 en Berlín, para describir el proceso inflamatorio del miocardio, sin embargo fue hasta 1941 cuando Saphir, por una revisión de 200 casos, fue capaz de separar por su descripción histopatológica, una miocarditis de una cardiopatía isquémica. En 1948 en Cocksackie, New York, se logró por primera vez, filtrar al agente de las heces de niños afectados de una forma de enfermedad paralítica epidémica, e inducir la misma en ratones recién nacidos⁴.

Melnick, en 1949, aisló 2 nuevos agentes virales, no poliovirus, de 2 pacientes con meningitis aséptica y 2 con fiebre de origen desconocido en New Haven, Connecticut⁵. En los trabajos posteriores de Gifford y Dalldorf en ratones recién nacidos, con los virus aislados en Coxsackie y New Haven, concluyeron que se trataba de un mismo tipo viral y que el primer grupo aislado al que llamaron “A” generaba una miositis generalizada, mientras que el grupo “B” inducía una miositis focal con lesiones inflamatorias viscerales detectadas en corazón, páncreas, hígado y sistema nervioso central⁶.

Al momento actual, quizá uno de los virus más estudiados con respecto a la infección humana son los Coxsackie virus tipo B (CVB) que pertenecen a la familia Picornaviridae, del grupo de los enterovirus y estrechamente relacionados con los poliovirus. Se han descubierto 6 serotipos del virus Coxsackie (1-6) de los que CVB 1-5 son los más relacionados a enfermedades humanas y específicamente el CVB-3 es el más relacionado a miocarditis^{7,8,26}.

En 1995 la Organización mundial de la Salud en un reporte de las fuerzas de tarea de la Sociedad y la Federación de Cardiología, añadieron por primera vez, dentro de la clasificación de las cardiomiopatías, a la *Cardiomiopatía inflamatoria*, definida como *miocarditis* en asociación con disfunción cardíaca¹.

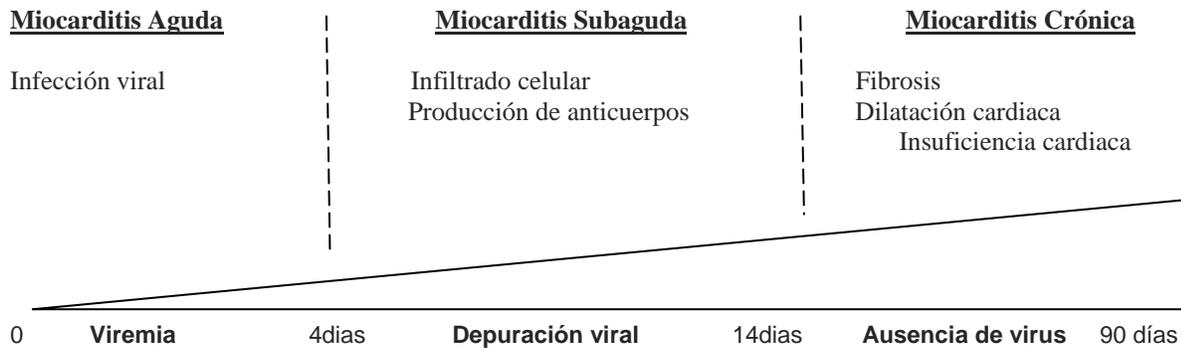
c) Clasificación.

Desde 1991, Lieberman¹⁰ estableció de acuerdo a la forma de presentación, disfunción ventricular izquierda, resultado de la biopsia, evolución clínica e histológica, una clasificación vigente hasta la fecha:

	Fulminante	Subaguda	Crónica activa	Crónica persistente
Inicio	Claro	Poco claro	Poco claro	Poco claro
Función ventricular izquierda	Disfunción intensa	Disfunción moderada	Disfunción moderada	Ninguna Disfunción
Biopsia	Focos múltiples	Activa o limítrofe	Activa o limítrofe	Activa o limítrofe
Evolución clínica	Recuperación o muerte	Miocardopatía dilatada incompleta	Miocardopatía restrictiva	Función ventricular normal
Evolución histológica	Remisión completa	Remisión completa	Fibrosis de células gigantes	Persistente

Otras formas de miocarditis incluye: Miocarditis de células gigantes y la miocarditis eosinofílica.

En 2002, surge otro punto de vista con respecto al tiempo en la clasificación de miocarditis, considerando 3 entidades:



De acuerdo a la clasificación propuesta en 2008 por la Sociedad Europea¹¹, pertenece al grupo de las Miocardopatías Dilatadas que ocurren a consecuencia de un proceso inflamatorio e infeccioso miocárdico. En contraste con la miocarditis activa o fulminante, la Miocardopatía Dilatada Inflamatoria se caracteriza por la presencia de células inflamatorias en asociación con dilatación ventricular y reducción en la fracción de expulsión.

d) Etiología.

A pesar de considerarse a muchas entidades etiológicas causantes de miocarditis (tabla 1) la viral continúa siendo el prototipo de estudio en la enfermedad y su evolución. Los Enterovirus específicamente Coxsackie grupo B ha sido tradicionalmente considerado como la principal causa viral. En la actualidad técnicas moleculares tales como la reacción en cadena de polimerasa (PCR) han facilitado la identificación en el tejido miocárdico de la participación viral. El virus de Hepatitis C cada día juega un papel mucho más importante reportado sobre todo en pacientes Japonenses, mientras que el parvovirus B19 se identifica de manera común vía PCR en casos reportados en Alemania.¹²⁻¹⁴ El virus de inmunodeficiencia adquirida (HIV) se ha asociado con miocarditis y disfunción ventricular izquierda, de manera frecuente en los últimos 10 años.¹⁵

Tabla 1. Etiologías Asociadas a Miocarditis.

Viral

Adenovirus
Coxsackievirus
HCV
HIV

Bacterianas

Micobacterias
Streptococos
Mycoplasma pneumoniae
Treponema pallidum

Fúngicas

Aspergillus
Candida
Coccidioides
Cryptococcus
Histoplasma

Protozoicas

Trypanosoma cruzi

Parasitarias

Schistosomiasis
Larva migrans

Tóxicas

Antracíclicos

Enf. autoinmunes

Churg-Strauss
Enfermedad Inflamatoria intestinal
Miocarditis de células gigantes
Diabetes mellitus
Sarcoidosis
Lupus Eritematoso Sistémico
Tirotoxicosis
Arteritis de Takayasu
Granulomatosis de Wegener.

Hipersensibilidad

Sulfonamidas
Cefalosporinas
Diuréticos
Digoxina
Antidepresivos tricíclicos
Dobutamina
Anfotericina B
Ampicilina
Fenitoina
Carbamazepina
Isoniacida

Cocaína

e) Fisiopatología.

Considerando que la etiología viral es la que representa la mayoría de los casos, podemos dividir desde el punto de vista clínico e histológico, en tres fases a la enfermedad¹⁶:

Fase 1: Infección Viral.

Se ha identificado al receptor adenoviral-coxsackie (CAR), que pertenece a la superfamilia de inmunoglobulinas, el cual permite la internalización del genoma luego de su adhesión y el paso crítico a la infección viral. También participa como receptor de adenovirus 2 y 5.

La conexión entre la infección viral y la manera en que se desencadena la respuesta inmune, es el actor principal en la historia natural de la miocarditis. Luego de obtener acceso al huésped vía respiratoria (enterovirus y adenovirus) o gastrointestinal (enterovirus), estos accesan las células inmunes de los órganos linfoides, de modo que permanecen invisibles a nuestro sistema inmune de vigilancia, y con ello son transportados a otros órganos diana tales como el corazón y páncreas, similar al paradigma de caballo de Troya.¹⁷

La activación subsecuente del sistema inmune es completada por la activación directa de vías tales como tirosin cinasa-p56 y cofactores DAF.¹⁸⁻¹⁹

Por otro lado el sistema inmune puede ser activado, mediante la presentación de los antígenos en la superficie de las células del complejo mayor de histocompatibilidad.

Finalmente una vez activado el sistema inmune, comienza la segunda fase del proceso.

Fase 2: Autoinmunidad.

Los linfocitos T desconocen al tejido propio a través del mecanismo de mimetismo molecular. La activación de citocinas y la reacción cruzada de anticuerpos, perpetúan y amplifican el proceso.

En teoría este mecanismo es protector, debido a que los linfocitos T localizan las células infectadas y las destruyen ya sea mediante destrucción de citocinas o citólisis mediada por perforina. Sin embargo la continua y amplificada activación de linfocitos T es perjudicial para el huésped, debido a que tanto la producción de citocinas y el daño directo producto de los linfocitos T reduce el número de unidades contráctiles. Finalmente el virus activa a linfocitos T Helper-2, a su vez activando mayor número de células asesinas CD8 en el proceso. Las citocinas implicadas en la activación autoinmune son : TNF- α , interleucina-1 e IL-6.²⁰

La activación de anticuerpos juega un papel importante en la modificación del fenotipo de la enfermedad. En los pacientes en quienes se demuestra miocarditis histológicamente o miocardiopatía dilatada familiar, los anticuerpos autoreactivos a componentes del miocardio están siempre presentes, incluyendo objetivos intracelulares tales como ADP/ATP y proteínas mitocondriales.

Todo esto conduce de manera crónica al remodelado ventricular y con ello al inicio de la fase 3, miocardiopatía dilatada.

Fase 3: Miocardiopatía dilatada.

Badorf y Knowlton²¹, demostraron que la proteasa del Cocksackie virus modifica directamente el complejo sarcolémico de los miocitos. Esto explica uno de los posibles mecanismos por los

cuales se lleva a cabo la dilatación ventricular, observada luego de un proceso viral. Evidentemente las citocinas contribuyen al desarrollo de miocardiopatía dilatada. Durante la fase autoinmune activan a metaloproteinasas de la matriz extracelular tales como gelatinasas, colagenasas y elastasas.²² Finalmente los virus causan de manera directa apoptosis miocítica y la persistencia del genoma viral se asocia con un pronóstico adverso (muerte temprana y trasplante cardiaco).

f) Historia Natural de la Miocarditis.

Esta es variada, aquellos enfermos que se presentan con insuficiencia cardiaca, pueden tener compromiso de la función ventricular moderada (FEVI 40-50%) y de manera típica mejoran y se recuperan en cuestión de semanas o meses. De manera alternativa una pequeña muestra de pacientes se presentaran con disfunción ventricular izquierda mucho más severa (FEVI <35%, DDVI > 60mm). De este grupo alrededor del 50% desarrollara disfunción ventricular crónica y el 25% será llevado a trasplante cardiaco o muerte; sin embargo el 25% restante tendrá recuperación espontanea de la función ventricular.

Además aquellos enfermos que se presentan con sincope, bloqueo de rama y FE < 40%, se consideran predictores de riesgo en la mortalidad o trasplante, Así como la clase funcional III o IV y presiones de llenado ventricular elevadas, son de muy mal pronostico.²³⁻²⁴

g) Teorías Relacionadas a la Patogénesis de la lesión cardiaca (figura 1):

Teoría de la Autoinmunidad post-viral.

Supone que una infección (viral) genera una lesión limitada, que libera miosina a la circulación. Al desaparecer esta infección ocurre la segunda fase de la enfermedad mediada por anticuerpos antimiosina, los cuales inducen la activación de células B con mayor producción de Auto anticuerpos-Antimiosina, y que inducen citotoxicidad por linfocitos T CD8 y citoquinas (IL-1, IL-2, IL-6 y FNT α) que a su vez llevan a una disminución en la contractilidad, fibrosis, hipertrofia y apoptosis con daño miocárdico severo.^{47,48}

Teoría del Mimetismo antigénico

En ella el agente infeccioso aporta un antígeno idéntico a alguna porción del miocito normal. Los anticuerpos así formados, reaccionan en forma cruzada contra el agente infeccioso y contra el miocito induciendo una respuesta celular inmune con la sensibilización de las células T.

Teoría de la lesión viral directa

Se ha comprobado en modelos murinos, que la infección viral por si sola, es suficiente para inducir daño miocítico al destruir la célula por un mecanismo de lisis, sin que necesariamente exista una respuesta inmune previa.⁴⁹

Teoría de la lesión inmune directa

Esto es debido a aquellos agentes virales que continúan infectando a las células miocárdicas, y que sin destruirlas, inducen una respuesta inmune específica al virus, con la consiguiente cascada de activación de citocinas y activación del sistema inflamatorio.⁵

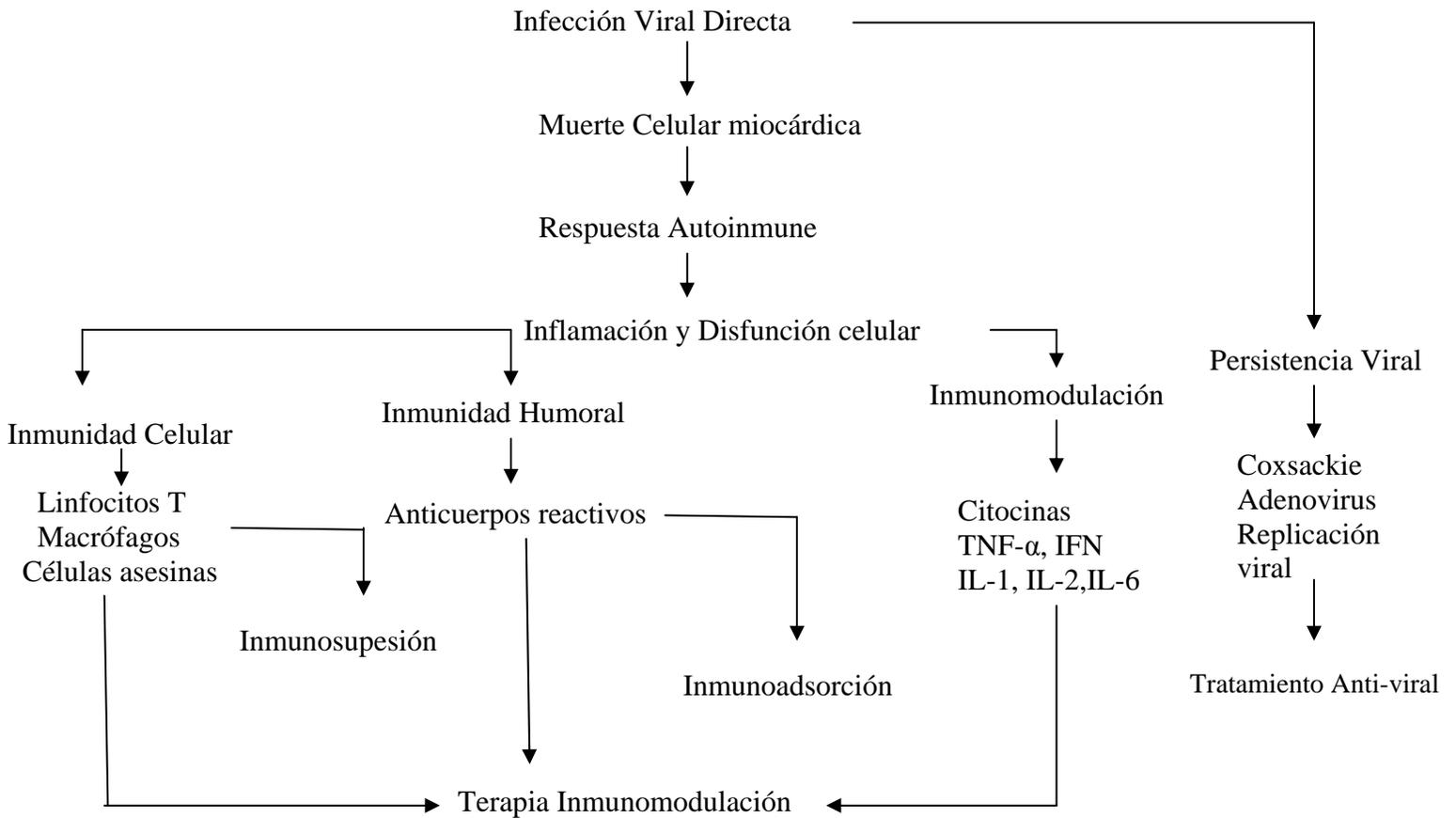


Figura 1. *Patogénesis de la Miocardiopatía inflamatoria inducida por virus.*

h) Presentación Clínica.

Las manifestaciones clínicas van desde anomalías electrocardiográficas asintomáticas hasta el choque cardiogénico. Los enfermos reportan un cuadro prodrómico de fiebre, mialgias, síntomas respiratorios o gastrointestinales, que puede o no progresar al colapso hemodinámico. La incidencia del pródromo viral se reporta con un rango que va del 10-80% ^{25,26}

La miocardiopatía dilatada aguda es una de las presentaciones dramáticas de la miocarditis linfocítica. La miocarditis de células gigantes se manifiesta como Insuficiencia Cardíaca

Congestiva en el 75% de los casos²⁷. La tasa de mortalidad de miocarditis con Insuficiencia Cardíaca es de 20% a 1 año y de 56% a 4 años.

Desde la clasificación de Lieberman, la diferencia entre miocarditis activa y fulminante, es que esta última se caracteriza por compromiso hemodinámico severo, requiriendo de apoyo inotrópico importante y soporte circulatorio mecánico.

Las manifestaciones electrocardiográficas son muy variadas incluyen: elevación del segmento ST en 2 o más derivaciones contiguas (54%), inversión de la onda T (27%), depresión del segmento ST (18%) y ondas Q patológicas (18-27%).^{28,29}

Ecocardiográficamente podemos encontrar alteraciones de la movilidad global con mayor frecuencia que segmentaria.

Con esto se considera que los clínicos debemos sospechar Miocarditis en pacientes jóvenes que se presentan con sospecha de SICA, sin factores de riesgo cardiovascular, y las alteraciones electrocardiográficas se extienden más allá de un territorio arterial, y Ecocardiográficamente se observan alteraciones de la movilidad global más que segmentaria.

i) Evaluación Diagnóstica.

En la clínica de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de Cardiología, hemos establecido como criterios de sospecha para miocarditis, la presencia de 3 de cualquiera de los siguientes:

- 1.- Deterioro de la clase funcional de inicio rápido
- 2.- Proceso febril reciente (menor de 6 semanas)
- 3.- Edad menor de 40 años.
- 4.- Presencia de arritmias.

5.- Evidencia de daño miocárdico con o sin dilatación ventricular.

6.- Cuadro en paciente sin antecedente de cardiopatía.

7.- Antecedente en mujeres de parto reciente (menor de 6 meses).

El empleo de estos criterios permitió incrementar la utilidad de la biopsia endomiocárdica, para establecer un diagnóstico de certeza en enfermos con miocarditis de 51% a 82%. Además logro modificar el tratamiento de los enfermos (añadir inmunosupresión) de un 15.8% en enfermos sin criterios de sospecha hasta una 58.8% cuando si la hubo.

Biopsia

Los criterios de Dallas desde que fueron publicados en 1986, han estandarizado histopatologicamente la definición de miocarditis. Aunque en la actualidad se considera que la información diagnóstica es muy limitada, y solo en el 10-20% de los casos. Inclusive existen publicaciones que consideran que estos criterios son ya obsoletos.³⁰ Aun así las guías de la Sociedad Americana del Corazón considera a este procedimiento como clase IIb. Y que se reserva generalmente para aquellos enfermos que debitan con cardiomiopatía rápidamente progresiva refractaria a la terapéutica convencional o aquella asociada con trastornos progresivos del sistema de conducción o arritmias letales.

Biomarcadores

Ya está establecido en un trabajo previo publicado por la clínica de insuficiencia cardiaca del Hospital de Cardiología CMN SXXI, la importancia en la medición de marcadores tales como: Péptidos Natriurético Cerebral.

Así como su implicación pronóstica, ya que se demostró disminuyen tanto en grupos tratados con bolos de esteroides como en los que no. Solo que en el grupo tratado con inmunosupresión se logra frenar más rápidamente la muerte celular o el daño a la fibra miocárdica, pues a los 3 días de tratamiento tanto CK-MB , Troponina I y Mioglobina logran una reducción significativa con respecto al grupo no tratado con esteroides.⁴⁴

Abordaje Inmunológico.

Las moléculas del complejo histocompatibilidad (HMC) mayor clase I y II se incrementa hasta 10 veces en los enfermos con miocarditis. La sensibilidad y especificidad de la expresión de cualquier HMC en las biopsias que prueban miocarditis es de 80% y 85% respectivamente.

Imagenología

La gama de métodos no invasivos incluye: Ecocardiografía, gamagrama cardiaco con anticuerpos antimiosina marcados con galio o indio y la resonancia magnética.

El ecocardiograma es considerado como la herramienta inicial en el abordaje y evaluación de estos enfermos, ya que incluso se ha reportado disfunción ventricular izquierda hasta en el 69% de pacientes con miocarditis y dilatación ventricular derecha en el 23%.³¹

Alteraciones de la movilidad segmentaria se presentan en el 64% siendo las más comunes: hipoquinesia, aquinesia o franca disquinesia. La hipertrofia ventricular izquierda reversible se presenta hasta en un 15% y se resuelve habitualmente en 6-8 meses.³² A pesar de que las características ecocardiográficas referentes al tamaño de cavidades, fracción de expulsión y alteraciones de la movilidad son insuficientes para diferenciar la miocarditis de otras formas de miocardiopatía; el doppler tisular es altamente efectivo en la diferenciación de tejido afectado

por miocarditis y tejido sano, con una sensibilidad y especificidad del 100% y 90% respectivamente.³³

Los anticuerpos monoclonales marcados dirigidos contra la cadena pesada de miosina se adhieren a aquellos miocitos que han perdido la integridad de la membrana sarcolémica y que exponen el contenido extracelular al espacio extracelular. Diferente a lo que ocurre con el Galio en el cual identifica la extensión del área miocárdica inflamada, y la captación de antimiosina refleja la extensión de necrosis miocárdica.

Margari et.al³⁴ demostró que un scan positivo a antimiosina y un ventrículo izquierdo no dilatado ($DDVI < 62\text{mm}$) es altamente predictivo para la detección de miocarditis en la biopsia.

Finalmente el estudio por Imagen de Resonancia Magnética (IRM), es una de las técnicas más innovadoras con una sensibilidad y especificidad del 100% y 90% respectivamente,⁴⁵ para el diagnóstico de Miocarditis. De modo que el reforzamiento segmentario del tejido miocárdico combinado con alteraciones de la movilidad regional, tiene un alto valor predictivo positivo para Miocarditis.^{35, 36} Además ha sido reportado en series de casos como una opción viable para dirigir la biopsia endomiocárdica sobre tejido específico inflamado, con valores predictivos positivos y negativos de hasta 71% y 100% respectivamente.³⁷

j) Tratamiento

El soporte básico es la primera línea de manejo: Presiones altas de llenado ventricular deben tratarse con diuréticos y vasodilatadores intravenosos (en la medida de lo posible) nitroprusiato y nitroglicerina. Una vez lograda la estabilización hemodinámica, el tratamiento deberá realizarse de acuerdo a como lo marcan las guías de Insuficiencia Cardíaca de la AHA/ACC y

que debe incluir: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, beta-bloqueadores, y antagonistas de la aldosterona.³⁸

Debido a las secuelas a largo plazo de la miocarditis viral y su relación con la inmunidad celular y humoral, se considera que el uso de inmunosupresores favorece la evolución clínica, lo que se ha referido en más de 20 estudios que han reportado éxito.

Así como se menciono con anterioridad, el estadio fisiopatológico de la enfermedad puede modificar la evolución y tipo de respuesta lo que debe tomarse en cuenta para establecer el tratamiento óptimo: Durante la fase de replicación viral están contraindicados los inmunosupresores, y en cambio los antivirales desempeñan un papel

importante en el control de la enfermedad. A partir de la fase 2 y aquellos que alcanzan la fase 3, es donde el papel de la Inmunomodulación es exitoso, mejorando significativamente la inflamación crónica, la capacidad contráctil, ocasionalmente las dimensiones ventriculares y la calidad de vida.

Parrillo y cols.³⁹ condujo el primer estudio con inmunosupresión en pacientes con miocardiopatía dilatada. Los pacientes fueron catalogados como reactivos o no reactivos en base al deposito histopatológico de inmunoglobulinas en la membrana basal, estudio de galio positivo y velocidad de sedimentación globular elevada. Los pacientes reactivos que recibieron 60 mg de prednisona, tuvieron estadísticamente mayor capacidad de alcanzar el objetivo de incrementar la FEVI > o igual a 5% en 3 meses. Este incremento en la FEVI no se mantuvo a 6 o 9 meses. Cabe notar que no hubo diferencia estadística significativa debido a que el grupo sin esteroide presentó recuperación espontánea de la

fracción de expulsión. Y además la prednisona fue prescrita a 60mg con dosis de reducción a cero en 3 meses únicamente.

El estudio de tratamiento de miocarditis (Miocarditis Treatment Trial)⁴⁰ aleatorizó a 111pacientes con diagnóstico por biopsia de miocarditis a recibir placebo vs un régimen inmunosupresor de prednisona y ciclosporina o azatioprina. No encontrando diferencia significativa en cuanto a mortalidad, aun así se obtuvo mejoría en la fracción de expulsión a 28 semanas en ambos grupos, pero sin encontrar diferencias significativas entre uno y otro.

Wojnicz et.al⁴¹ se valió de la expresión de HLA en especímenes endomiocárdicos para identificar una cohorte con miocardiopatía inflamatoria.

Así 84 pacientes con miocardiopatía dilatada crónica, fueron aleatorizados a recibir 3 meses de tratamiento con placebo vs inmunosupresión con prednisona y azatioprina. Aunque no se observo diferencia entre ambos grupos en los puntos finales de muerte, trasplante o readmisión hospitalaria en 2 años, si hubo en cambio un incremento

significativo en la FEVI a 3 meses que se perpetuo a los 2 años, solo en el grupo del tratamiento con inmunosupresión. De acuerdo a este estudio y a los resultados publicados por Gullestad⁴², sugieren que la terapia con Inmunomodulación beneficia a aquellos con cardiomiopatía inflamatoria crónica, activación inmunológica persistente y a la persistencia de síntomas a pesar de tratamiento médico optimo.

Finalmente Frustaci⁴³ en 2003 publica un estudio en el cual examina el rol de la presencia de autoanticuerpos circulantes y la expresión de genoma viral en una cohorte de 41 pacientes, con biopsia positiva para miocarditis linfocítica activa, con falla al tratamiento convencional. Todos los enfermos fueron tratados con prednisona y azatioprina y fueron clasificados en

respondedores y no respondedores. Luego de 1 año de seguimiento, el genoma viral cardiotrópico estuvo presente en el 85% de los no respondedores comparado con el 14% de los respondedores. Los autoantígenos cardiacos en cambio se demostraron en el 91% de los respondedores y en ninguno de los no respondedores.

El uso de inmunoglobulina intravenosa se ha utilizado en el tratamiento de Miocarditis de células gigantes así como en la linfocítica. No logrando demostrar diferencias significativas en la FEVI a 6 y 12 meses.⁴² Únicamente se asocio de manera significativa a una reducción en los niveles séricos de marcadores antiinflamatorios.

En la experiencia reportada por la clínica de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de Cardiología CMN SXXI, en el estudio realizado con inmunosupresión a base de esteroides en pacientes con diagnóstico de Miocarditis, se demostró que si bien la mortalidad global de la enfermedad es del 14%, la mejoría con el tratamiento logra una reducción hasta el 2% global. Además se considero que los enfermos con criterios de alta sospecha de la patología, deben ser tratados con terapia a base de inmunosupresión desde el primer contacto ya que se logra un incremento de más del 20% en la fracción de expulsión en comparación con el 9.7% en quien no lo recibe.

3. JUSTIFICACIÓN.

La presentación clínica de la miocarditis es variable, va desde asintomática, manifestaciones sistémicas leves, cambios electrocardiográficos y ecocardiográficos de leve repercusión hemodinámica, hasta llegar al extremo de una enfermedad grave y fulminante. En el 50% de los casos persiste el proceso inflamatorio con respuesta autoinmune progresiva que evoluciona a un estadio de miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca con disfunción ventricular crónica de severidad variable. Ante esta situación se han empleado medicamentos inmunosupresores en diferentes momentos de la enfermedad, con resultados variables que aunque tienden a sugerir su empleo no se ha podido generalizar, ni indicar en forma clara la duración, dosis y esquema a emplear. Más aún, no sabemos cuanto tiempo debemos continuar el esquema inmunosupresor, dosis, indicaciones de reducción ante la buena respuesta o los motivos de incremento ante recaídas.

En nuestro país no existe información acerca del seguimiento de los enfermos que responden de manera favorable al tratamiento, así como la conducta que debe tomarse ante la presencia de una o varias recaídas.

Este trabajo pretende esclarecer en apego al esquema de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca basado en 3 niveles de inmunosupresión, los fármacos ideales, dosis, tiempo de prescripción y motivos de ajuste en función de la respuesta clínica del paciente “respondedor”.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

- Una vez obtenida una respuesta favorable a los inmunosupresores ante un cuadro de miocarditis, ¿Debo continuar el tratamiento inmunosupresor?, ¿Cuánto tiempo?
- El esquema en niveles de Inmunosupresión para miocarditis de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca, ¿Es útil? ¿Es seguro? ¿Mejora la evolución clínica?, ¿Reduce el riesgo de recaída?

5. HIPÓTESIS

Hipótesis General.

El tratamiento por niveles de inmunosupresión para miocarditis crónica, es seguro y reduce el número de recaídas.

Hipótesis Específicas.

- El tratamiento inmunosupresor en niveles para miocarditis mejora la evolución clínica al reducir internamientos, mejorar clase funcional, calificación del cuestionario de Calidad de Vida de la U. de Minnesota y disminuir el BNP.
- El tratamiento inmunosupresor debe continuarse por al menos 12 meses en pacientes con respuesta favorable antes de retirarlo para disminuir el riesgo de recaída.

6. OBJETIVOS

Objetivo Primario.

Determinar que el tratamiento por niveles de inmunosupresión para miocarditis crónica, es seguro y reduce el número de recaídas.

Objetivos Secundarios.

- Reportar que el tratamiento inmunosupresor en niveles para miocarditis mejora la evolución clínica al reducir internamientos, mejorar clase funcional, calificación del cuestionario de Calidad de Vida de la U. de Minnesota y disminuir el BNP.
- Establecer que el tratamiento inmunosupresor debe continuarse por al menos 12 meses en pacientes con respuesta favorable antes de retirarlo para disminuir el riesgo de recaída.

7. MATERIAL Y MÉTODOS.

- Diseño del estudio: Descriptivo, Observacional, Ambispectivo.
- Diseño de la muestra:

7.1 Universo de Trabajo:

Pacientes de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de Cardiología CMNSXXI con diagnóstico de miocarditis, que fueron tratados con inmunosupresión y que mostraron buena respuesta al tratamiento.

7.2 Criterios de Selección.

7.2.1 Criterios de Inclusión.

- 1.- Se incluyeron 25 pacientes de ambos géneros con diagnóstico de miocarditis que cumplieran con al menos 3 de los Criterios Clínicos para el diagnóstico de Miocarditis propuestos por la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de Cardiología, CMN SXXI.
- 2.- Haber recibido tratamiento inmunosupresor durante el cuadro inicial de miocarditis y haberlo continuado por un periodo mínimo de 6 meses.

7.2.2 Criterios de no Inclusión.

- Pacientes en los que se demuestre enfermedad sistémica que contraindique la inmunosupresión.
- Pacientes que se nieguen a participar en el estudio.

7.2.3 Criterios de Exclusión.

- El que tenga efectos secundarios graves con el empleo de medicamentos inmunosupresores.
- Aquellos en los que se perdió el seguimiento a 12 meses de iniciado el tratamiento.

7.3 Variables

Independientes

- Paciente que responde favorablemente al tratamiento con inmunosupresores en forma inicial y el nivel de inmunosupresión en que se encuentre en los diferentes momentos de análisis.

Dependientes

-Fracción de expulsión

Definición conceptual: Medida que representa el volumen latido como un porcentaje del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo. Método para valorar la función sistólica del ventrículo izquierdo.

Definición operacional: Se gradúa de acuerdo al porcentaje obtenido por el ecocardiógrafo, el inicio del tratamiento inmunosupresor y cada año hasta los 5 años de seguimiento.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

-Niveles séricos de Péptido Natriurético Cerebral

Definición conceptual: Péptido que consta de 32 aminoácidos, es segregado tanto por los miocitos auriculares como ventriculares aunque procede fundamentalmente de los ventrículos, en respuesta al aumento de la presión y/o volumen ventricular por mecanismos que no están claramente definidos.

Definición operacional: Se graduara mediante las unidades reportadas por el laboratorio, al inicio del tratamiento y cada año hasta los 5 años de seguimiento.

Tipo de variable: Numérica cuantitativa continua.

Escala de medición: Unidades expresadas por el laboratorio.

-Cuestionario Minnesota

Definición conceptual: Escala creada por la Universidad de Minnesota para valorar el estado funcional de los pacientes.

Definición operacional: Se gradúa de acuerdo a una escala de severidad de los síntomas.

Tipo de variable: Numérica cuantitativa con escala de 0 a 105.

Escala de medición: 0= no 1 = muy poco 2,3 = moderado 4=mucho 5=muchísimo.

-Clase funcional (disnea) o signos de insuficiencia cardiaca:

Definición conceptual: Sensación de falta de aire.

Definición operacional: Se graduara con una escala la severidad de la disnea al momento del diagnostico y posterior a haber recibido la terapia con inmunosupresores

Tipo de variable: Categórica tipo ordinal.

Escala de Medición: Clase I: actividad física ordinaria 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 actividades físicas.

-Frecuencia de recaídas:

Definición conceptual: Numero de internamientos a partir del inicio de tratamiento inmunosupresor hasta el final del seguimiento, por exacerbación del cuadro clínico inflamatorio.

Definición operacional: Se determinara a partir de los 12 meses y cada año hasta los 5 años de seguimiento.

Tipo de variable: Numérica cuantitativa discreta.

Escala de medición: presente o ausente

7.4 Procedimientos.

a) Evaluación Clínica.

Se determinaran los criterios de alta sospecha clínica. Se aplicara el cuestionario Minnessota en el momento crítico de la enfermedad y en su estado actual.

b) Exploración física.

Se valorara la clase funcional de acuerdo a la clasificación de NYHA.

c) Evaluación Electrocardiográfica.

Se analizara un electrocardiograma de 12 derivaciones al ingreso del paciente y en el estado actual, valorando la presencia de arritmias.

d) Evaluación de niveles séricos de BNP.

En caso de existir, basales y en el momento actual del enfermo.

f) Evaluación Ecocardiográfica

Se analizara un ecocardiograma basal y final del, luego del tratamiento con inmunosupresion por al menos 6 meses, considerando la fracción de expulsión, trastornos de la movilidad segmentaria y diámetros ventriculares izquierdos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables cuantitativas continuas, se describen en promedio \pm desviación estándar. En aquellas variables de distribución no normal, empleamos como estadística descriptiva, el rango, mínimo, máximo y moda. La comparación de escala del cuestionario de la U. de Minnessota se analizó por medio de la U de Manwithney.

Para relacionar la presencia de recaída como variable nominal dicotómica con nivel de inmunosupresión empleamos la X^2 ; y la prueba exacta de fisher en niveles cuyas celdas contenían valores esperados menores a 5.

8. ASPECTOS ÉTICOS

El presente trabajo de investigación se llevó a cabo en pacientes mexicanos, sin alterar la atención médica, la cual se realizó en base al reglamento de la Ley General de Salud en relación en materia de investigación para la salud, que se encuentra en vigencia actualmente en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos.

Título segundo: De los Aspectos éticos de la Investigación en seres humanos, capítulo I, Disposiciones generales. En los artículos 13 a 27.

Título tercero: De la Investigación de Nuevos Recursos Profilácticos, de Diagnósticos, Terapéuticos y de Rehabilitación. Capítulo I: Disposiciones comunes, contenido en los artículos 61 a 64. Capítulo III: De la investigación de Otros Nuevos Recursos, contenido en los artículos 72 a 74.

Título sexto: De la Ejecución de la Investigación en las Instituciones de Atención a la Salud. Capítulo único, contenido en los artículos 113 a 120.

Así como también acorde a los códigos internacionales de ética: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial. Helsinki, Finlandia, junio 1964. Y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

9. RESULTADOS

Se incluyeron pacientes de la clínica de insuficiencia cardiaca, con diagnóstico de miocarditis establecido con base a clínica, marcadores séricos, ecocardiografía y biopsia endomiocárdica en la mayoría de los casos. Dentro de los datos clínicos se incluyeron al menos 3 criterios clínicos de alta sospecha. Todos los pacientes fueron sometidos a tratamiento inmunosupresor y se consideraron “respondedores” de acuerdo a la respuesta clínica inicial. En 20 pacientes (80%) se tomo biopsia endomiocárdica previa al inicio del tratamiento inmunosupresor. Controlado el cuadro clínico inicial todos continuaron con esquema inmunosupresor de acuerdo al programa de 3 fases de la Clínica de Insuficiencia Cardiaca.

Estudiamos 25 pacientes, 15 hombres (60%) y 10 mujeres (40%) con edad promedio de 39 ± 16.4 años. El tiempo promedio de seguimiento fue de 25 meses, con rango de 8 meses hasta 9 años.

Del universo de pacientes el 80% cumplía con 3 o más criterios diagnósticos. Siendo el deterioro de clase funcional de inicio rápido y en paciente previamente sano las características de mayor frecuencia (100% de los casos). (tabla 1)

Dentro de las características Ecocardiográficas, la fracción de expulsión basal promedio fue del $37 \pm 12.6\%$, con una tendencia al incremento conforme el paso del tiempo hasta llegar a ser de $49 \pm 14\%$ al final del seguimiento. (tabla 2)

Del total de 25 pacientes, 13 de ellos tuvieron una primera recaída y 3 de ellos una segunda.(tabla 3)

En los 13 pacientes que presentaron una primera recaída, 5 (38%) tomaba inmunosupresor en forma estable al momento de presentarla y 8 de ellos (61%) lo había suspendido o disminuido en el último mes.(tabla 4). En tanto que en la segunda recaída

de los 3 pacientes, el 15% (2) tomaba medicamento (nivel 1 y 2) y el 8% (1) lo suspendió o disminuyó. (tabla 5)

Al día de hoy el número de pacientes que se encuentra en nivel 1 de inmunosupresión son 2 (8%), 13 pacientes (52%) en el nivel 2 y 10 pacientes (40%) en nivel 3 estos últimos con un periodo de seguimiento de 623 ± 419 días (rango 164 a 1135 días). (tabla 6)

Cabe mencionar que de 14 pacientes que llegaron a nivel 3 de inmunosupresión ninguno de ellos presentó recaída. El tiempo promedio del diagnóstico a la primera recaída fue de 25 ± 23 meses. De los 7 pacientes que llegaron a nivel 3 de inmunosupresión, ninguno ha vuelto a recaer en el seguimiento. (tabla 7). La asociación entre la recaída y la suspensión del medicamento ya sea por parte del enfermo o por prescripción médica, es muy similar, mostrando 50% de recaída cuando la suspensión fue por parte del enfermo y 41% cuando esta se hizo por indicación médica. (tabla 8)

Finalmente de los 13 enfermos que presentaron recaídas, el 100% se encontraba en niveles de inmunosupresión 1-2 con una dosis promedio de prednisona de 15 ± 10 mg y de azatioprina 500 ± 125 mg. Solo 1 de los pacientes tenía ciclosporina con una dosis de 200 mg. El promedio de seguimiento de los enfermos desde el diagnóstico hasta la fecha es de 46 meses (8 - 116 meses). El promedio en días registrado desde el diagnóstico hasta la primera recaída fue de 747 días (37 - 2222 días).

Los efectos adversos asociados a los medicamentos, se presentaron solo en el 12% (3) y de los cuales en solo 1 de ellos lo llevo al abandono del mismo.

Por otro lado, los 15 pacientes que no presentaron recaída, el 7% (1) se encontraba en nivel 1-2, y el 92.3% (12) tenía nivel 3 de inmunosupresión. Hasta la fecha del total de 25 pacientes respondedores, 14 de ellos se encuentran con nivel de inmunosupresión 3 con una dosis de rapamicina promedio de $1 \text{ mg} \pm 0.4 \text{ mg}$, con un seguimiento de 623 días en promedio y hasta el momento en ninguno de ellos se ha registrado recaída.

Con respecto a la calidad de vida del universo de pacientes, de acuerdo al cuestionario de la Universidad de Minnessota, el puntaje basal al momento del diagnóstico fue de 51 ± 13 puntos comparado con 24 ± 13 puntos al estado actual. (tabla 10).

Tabla 1

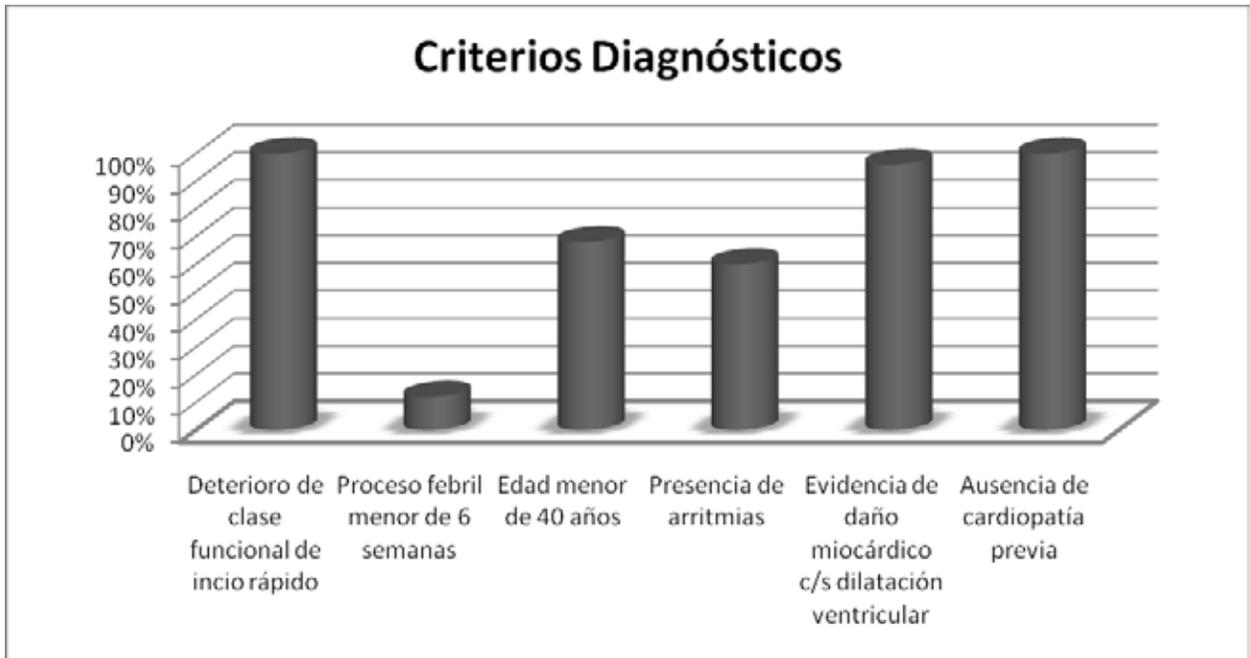


Tabla 2

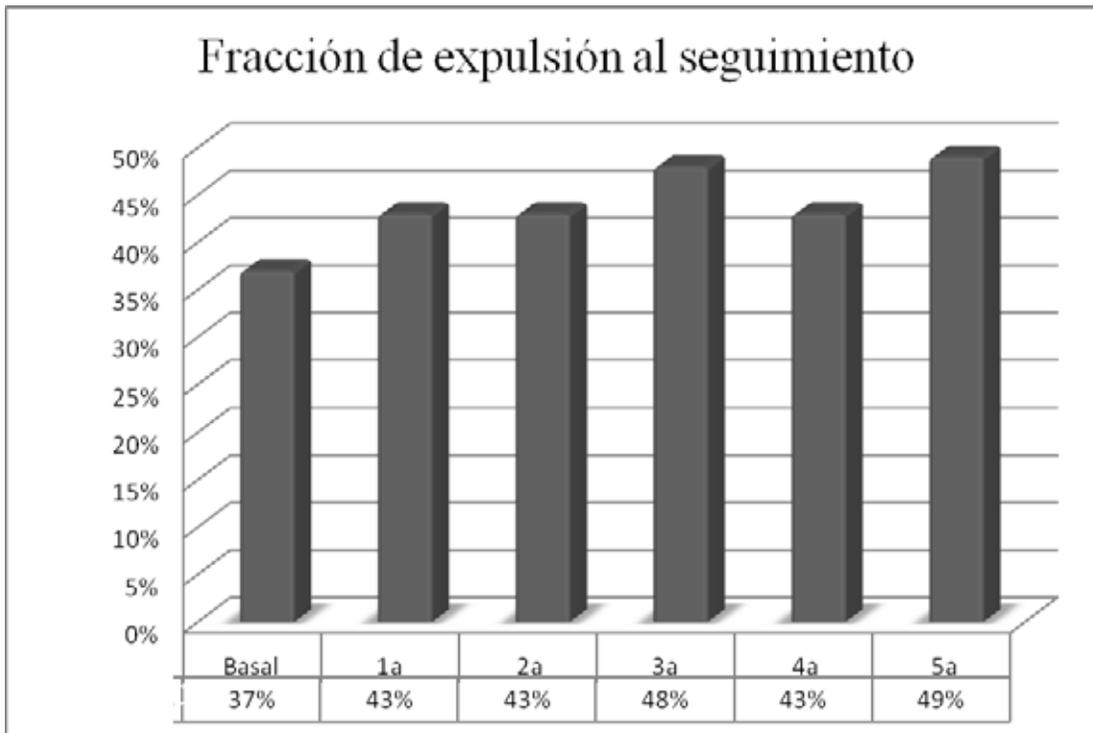


Tabla 3

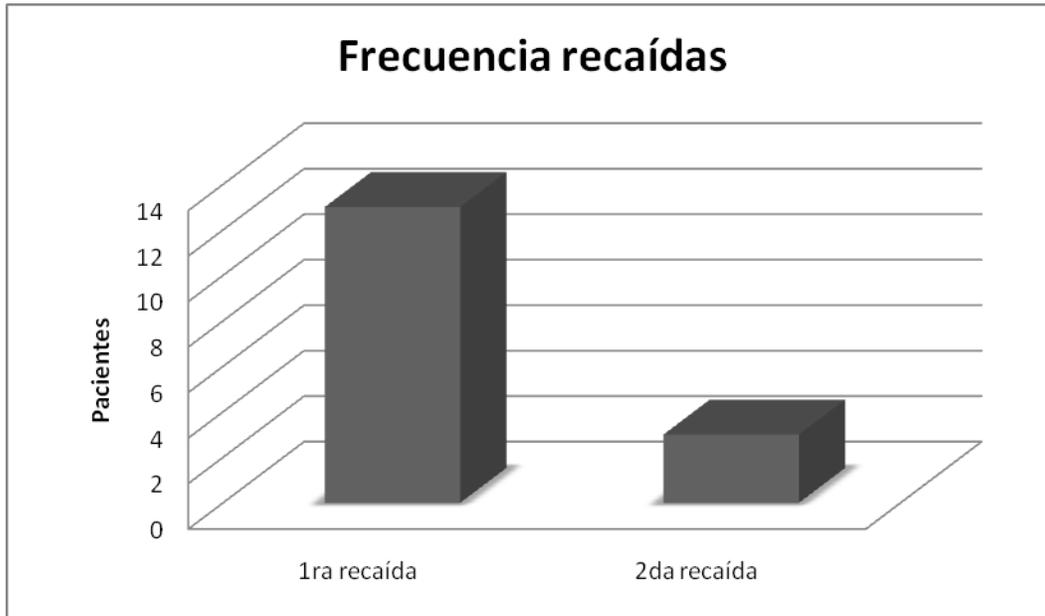


Tabla 4

Frecuencia de recaída (primera vez) 13 casos

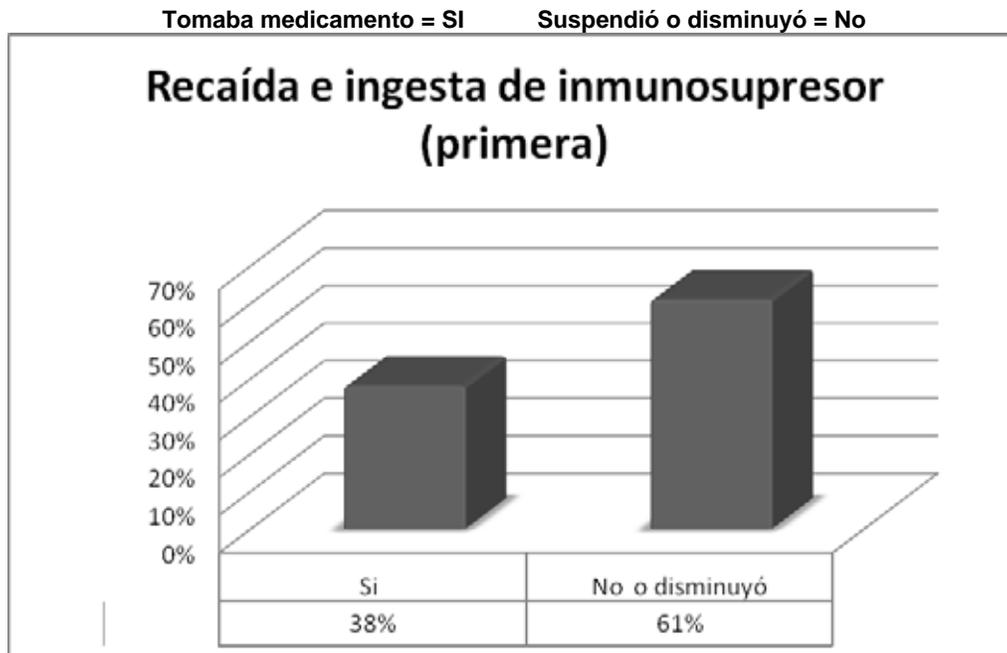
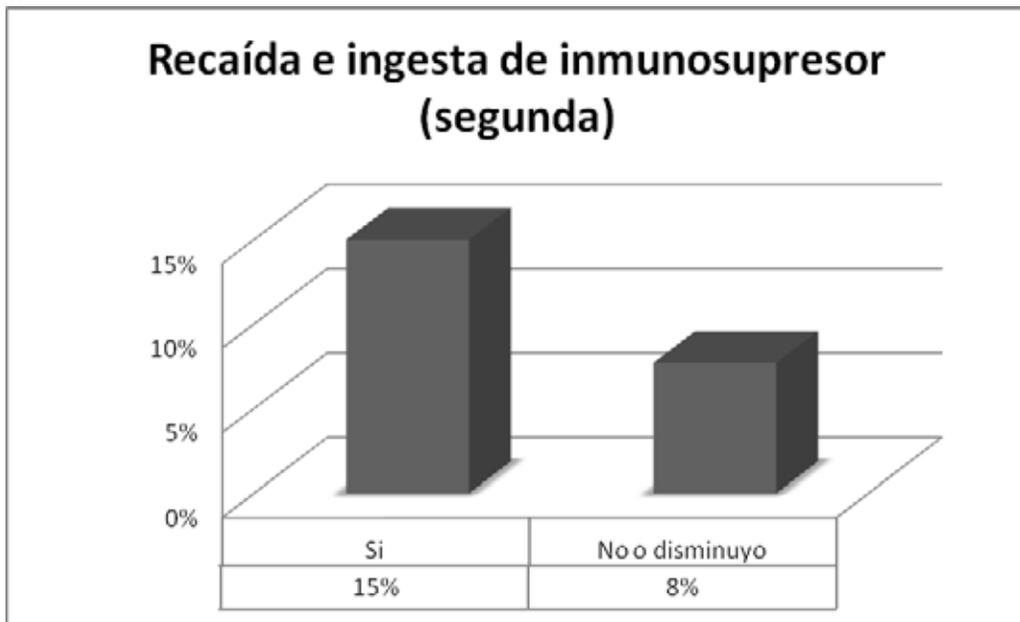


Tabla 5



Grado de inmunosupresión por niveles al cierre de estudio

Tabla 6

Nivel de Inmunosupresión	Frecuencia (No. Pacientes)	Porcentaje
1	2	8
2	13	52
3	10	40
Total	25	100

Tabla 7

	Universo	Total Recaídas	Abandono	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Recaída 1	25	13	3 de 6 50%	4 16%	6 24%	0 de 14 0%
Recaída 2	13	3	1 de 1 100%	—	2 de 5 20%	0 de 7 0%

Tabla 8

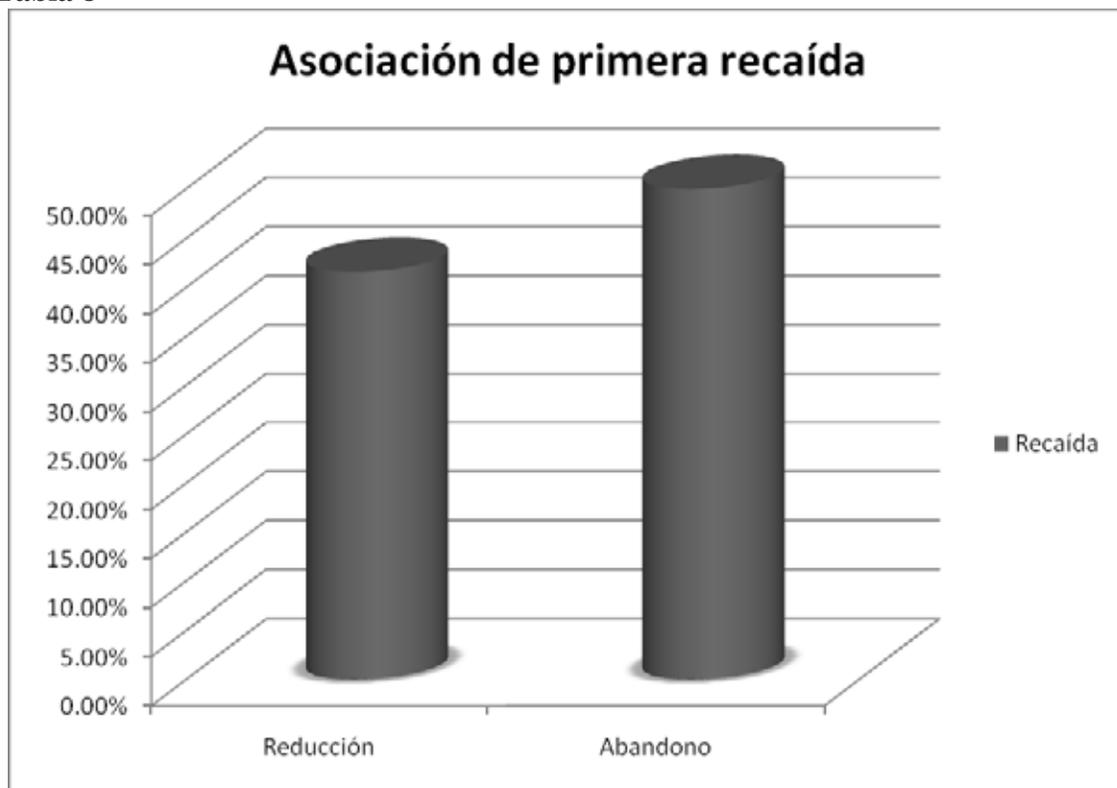


Tabla 9

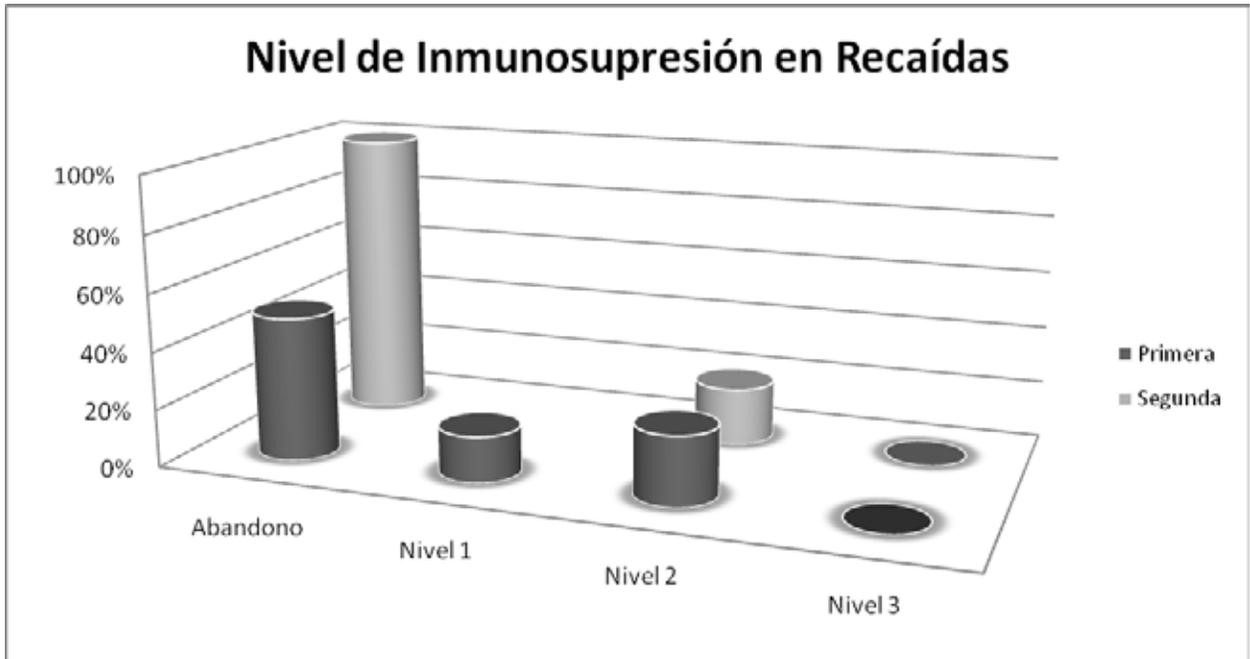
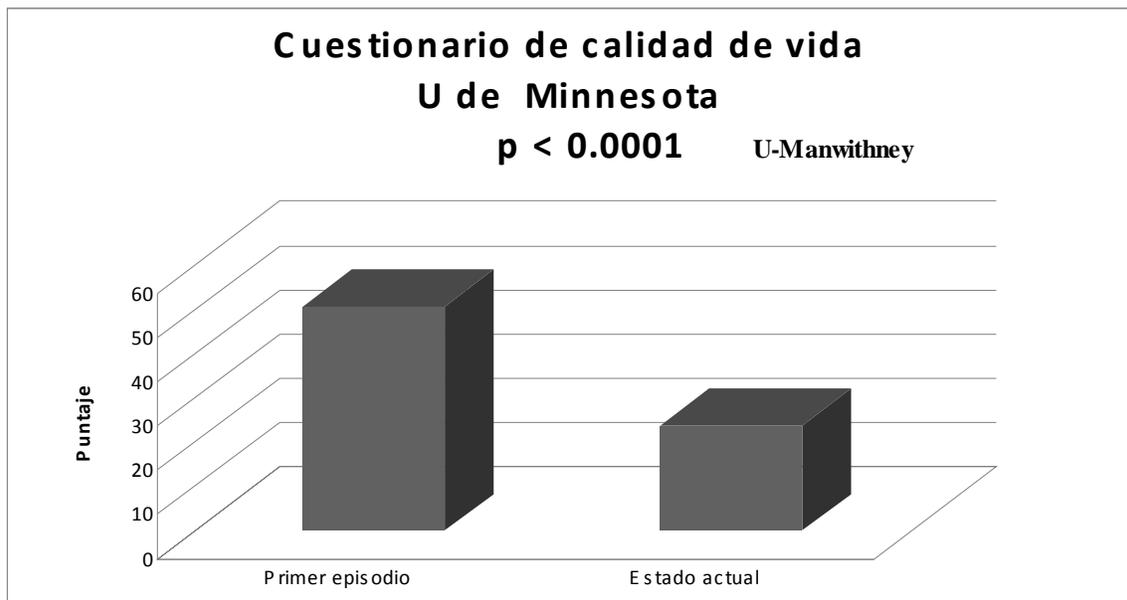


Tabla 10



10. DISCUSIÓN

De acuerdo a lo reportado por algunos autores en la literatura, los pacientes con miocarditis llegan a tener una respuesta favorable al uso de inmunosupresión y algunos grupo lo han demostrado con seguimiento promedio de hasta 12 meses. Sin embargo se carece de información precisa en dichos grupos acerca de cómo llevar a cabo la prescripción de medicamentos inmunosupresores, por cuanto tiempo y a que dosis. En este estudio hemos podido llevar un seguimiento mucho mayor que cualquiera reportado en la literatura. Es evidente que la respuesta clínica es mucho mejor conforme el tratamiento se realiza de manera escalonada, además de que los efectos adversos reportados fueron solo algunos pocos, lo que sugiere un riesgo significativamente mucho menor con respecto al beneficio otorgado.

Este es el primer estudio reportado con 3 niveles de inmunosupresión valorando la respuesta clínica, ecocardiográfica y el comportamiento del BNP como marcador sérico de falla cardíaca secundaria a miocarditis y en el cual se utilizan en el máximo nivel medicamentos antiproliferativos tales como la rapamicina y que además denota resultados satisfactorios. Es muy importante que no se presentó alguna recaída en el 100% de los pacientes que alcanzaron este nivel 3 de inmunosupresión, con la combinación de medicamentos: prednisona + azatioprina + rapamicina.

El riesgo de recaída en los pacientes con una respuesta favorable inicial, está presente aun con esquemas de tratamiento de hasta 12 a 18 meses; ya que las recaídas registradas se presentaron en promedio a los 2 años de haber iniciado el tratamiento inmunosupresor. Esto nos obliga a considerar como mínimo sostener el esquema de tratamiento por al menos 2 años antes de decidir reducir o suspender el tratamiento, siendo siempre básico

considerar la evolución clínica del enfermo para lograr reducir de manera paulatina el nivel y la dosis de medicamentos.

Este estudio es consistente con los reportados en la literatura, de acuerdo a la mejoría de la clase funcional y fracción de expulsión.

Respecto al estudio publicado por Mason⁴⁰ en el cual no demostró cambios en la fracción de expulsión en los pacientes tratados con inmunosupresión a 28 semanas; este estudio muestra que desde el primer año de tratamiento se logra un incremento del 6% en la fracción de expulsión y que esta llega a incrementarse hasta 11% a los 3 años de seguimiento en la mayoría de los enfermos.

Nuestro estudio es acorde con lo señalado por Wojnicz⁴¹ el cual demuestra que en el seguimiento realizado a 2 años de pacientes tratados con prednisona y azatioprina, mejora de manera significativa la fracción de expulsión y la clase funcional. Aunque no reporta mejoría en la tasa de hospitalizaciones, caso contrario a lo que ocurre en nuestro trabajo, en donde se reduce la frecuencia de hospitalización por recaídas a un 52% como primer evento y al 12% como segundo. Frustaci⁴³, reporta una mejoría significativa de la clase funcional, diámetros del ventrículo izquierdo y fracción de expulsión a 6 meses de tratamiento inmunosupresor. Sin embargo el número de recaídas luego de 6 meses de inmunosupresión se desconocen, así como la evolución clínica luego este tiempo, de los pacientes incluidos en su trabajo. En cambio nuestro trabajo permite seguir por un promedio de 46 meses, la evolución clínica y ecocardiográfica de los enfermos tratados con inmunosupresión. Queremos hacer notar que no basta con instituir el esquema de inmunosupresión, para considerar bajo el riesgo de recaída, sino que el enfermo debe permanecer al menos 12 meses en nivel 3 o el máximo alcanzado y mostrar estabilidad clínica, antes de considerar reducir o suspender el tratamiento inmunosupresor.

Cabe mencionar que el proceso inflamatorio se reactiva, a pesar del tratamiento inmunosupresor, muy probablemente, debido a la reexposición a un agente viral no identificado. Sin embargo si consideramos la misma probabilidad de exposición en cada paciente se obtiene como dato trascendente que ninguno en el nivel 3 de inmunosupresión recayó y si lo hicieron frecuentemente aquellos pacientes que redujeron o abandonaron el tratamiento. Consideramos que todos los pacientes con miocarditis crónica están expuestos en los primeros 2 años de iniciado el tratamiento inmunosupresor, a la reactivación del proceso inflamatorio, sin embargo esta repuesta se ha logrado inhibir, cuando se ha alcanzado el nivel máximo de inmunosupresión.

No hay datos hasta el momento que nos hagan considerar que a pesar de la respuesta favorable al nivel máximo de inmunosupresión alcanzado, se haya inhibido por completo el mecanismo desencadenante del proceso inflamatorio, sin embargo lo arrojado por este trabajo, implica que luego de 12 meses de haber alcanzado el nivel máximo de inmunosupresión ninguno ha tenido datos de recaída o deterioro de la clase funcional.

En el desarrollo de este estudio la biopsia tiene gran utilidad en el diagnóstico, aun así no consideramos necesario hacerla en el seguimiento, como una forma de valorar la respuesta al tratamiento. Consideramos que los pacientes que han desarrollado un cuadro de miocarditis con deterioro clínico importante, y que responden al tratamiento inmunosupresor, no deben ser abandonados en su seguimiento, por la alta probabilidad de recaída, con ello necesario continuar con el ajuste y escalando los niveles del tratamiento inmunosupresor al paso del tiempo.

Finalmente la consideración ética, será determinar cuando suspender el medicamento inmunosupresor ante la evidencia de que ha funcionado, mejorando la clase funcional, calidad de vida y fracción de expulsión de todos los que han alcanzado el nivel máximo de inmunosupresión. Será nuestra obligación definir bajo que circunstancias debemos continuar el tratamiento, reducirlo o suspenderlo.

11.CONCLUSIONES

Del desarrollo de este estudio concluimos, que el tratamiento con inmunosupresión, mejora la clase funcional, presencia de arritmias, fracción de expulsión y disminuye la tasa de recaídas en pacientes con miocarditis crónica.

Sin embargo el tiempo estimado promedio para la presencia de recaídas es de hasta 24 meses, motivo por el cual consideramos que ante la respuesta clínica favorable, el tratamiento inmunosupresor debe continuarse, con sus respectivas modificaciones de acuerdo a la evolución del enfermo, por más de 2 años.

En caso de que la evolución clínica sea desfavorable, con recaídas, se recomienda seguir el esquema por niveles, propuesto por la clínica de insuficiencia cardíaca, ya que la tasa de una segunda recaída, disminuye de manera significativa al escalar el tratamiento, sobre todo si este llega a nivel 3.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Richardson P, McKenna W, Bristol M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:84-2.
2. Jared W. Magnani, William Dec. Myocarditis Current Trends in Diagnostic and Treatment. *Circulation* 2006; 113:876-890.
3. Felker GM, Hare JM, Hruban RH, et. al. The spectrum of dilated cardiomyopathy: the Jonhs Hopkin experience with 1,278 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:270-283.
4. Dalldorf G, Sickles GM. Unidentified filtrable agent isolated from feces of children with paralysis. *Science* 1948; 108:61-62.
5. Melnick JL, Shaw EW, Curnen EC. Virus isolated from patients diagnosed as non-paralytic poliomyelitis or aseptic meningitis. *Proc Soc Exp Biol Med*; 71:344-349.
6. Gifford R, Dalldorf G. Morbid anatomy of experimental Coxsackie virus infection. *Am J Pathol* 1951; 27:1047-1063.
7. Baboonian C, Davies MJ, Booth JC, McKenna WJ. Coxsackie B viruses and human heart disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 1997; 223:31-52.
8. Bowles NE, Richardson PJ, Olsen EG, Archard LC. Detection of Coxsackie-B-virus-specific RNA sequences in myocardial biopsy samples from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1986; 1:1120-1123.
9. Lieberman EB, Hutchins GM, Harskowitz A, et. al. Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1617.
10. Perry Elliott, Bert Andersson, Eloisa Arbustini, et. al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial andpericardial diseases. *European Heart Journal* 2008; 29: 270–276.
11. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, et. al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:466–472.
12. Sato Y, Yamada T, Matsumori A. Hepatitis C virus and cardiomyopathy. In: Matsumori A, ed. *Cardiomyopathies and Heart Failure: Biomolecular, Infectious, and Immune Mechanisms*. Boston, Mass: Kluwer Academic Publishers; 2003:325–339.

13. Panhoweit S, Lamparter S, Schoppet M, Maisch B. Parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens. *Circulation*. 2004;109:e179.
14. Herskowitz A, Wu TC, Willoughby SB, et. al. Myocarditis and cardiotropic viral infection associated with severe left ventricular dysfunction in late-stage infection with human immunodeficiency virus. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:1025–1032.
15. Peter P, Jay W, et. al. Advances in the Understanding of Myocarditis. *Circulation* 2001;104:1076-1082.
16. Martino TA, Liu P, Petric M, et. al. Enteroviral myocarditis and dilated cardiomyopathy: a review of clinical and experimental studies. *Human Enterovirus Infections*. Washington DC: ASM Press; 1995:291-351.
17. Liu P, Aitken K, Kong YY, et al. Essential role for the tyrosine kinase p56lck in coxsackievirus B3 mediated heart disease. *Nat Med*. 2000;6:429–434.
18. Opavsky MA, Penninger J, Aitken K, et al. Susceptibility to myocarditis is dependent on the response of ab T lymphocytes to coxsackieviral infection. *Circ Res*. 1999;85:551–558.
19. Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, et al. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1994;72: 561–566
20. Badorff C, Knowlton K. Role of CVB protease 2A in dystrophin destruction. *Nat Med*. 1999;5:320–326.
21. Ono K, Matsumori A, Shioi T, et al. Cytokine gene expression after myocardial infarction in rat hearts: possible implication in left ventricular remodeling. *Circulation*. 1998;98:149–156.
22. Dec GW. Introduction to clinical myocarditis. In: Cooper LT, ed. *Myocarditis: From Bench to Bedside*. Totowa, NJ: Humana Press; 2003: 257–281.
23. 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;342:1077–1084.
24. Herskowitz A, Campbell S, Deckers J, et. al. Demographic features and prevalence of idiopathic myocarditis in patients undergoing endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol*. 1993;71:982–986.
25. Baboonian C, Treasure T. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. *Heart*. 1997;78:539–543

26. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2000;343:1388–1398.
27. Cooper LT, Berry GJ, Shabetai R, for the Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. Idiopathic giant-cell myocarditis: natural history and treatment. *N Engl J Med.* 1997;336:1860–1866.
28. Dec GW, Waldman H, Southern J, Fallon JT, Hutter AM, Palacios I. Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:85–89.
29. Angelini A, Calzolari V, Calabrese F, Boffa GM, Maddalena F, Chioin R, Thiene G. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart.* 2000;84: 245–250.
30. Kenneth L. Baughman, MD Diagnosis of Myocarditis Death of Dallas Criteria. *Circulation.* 2006;113:593-595
31. Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, et. al. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol.* 1988;62:285–291.
32. Adsett M, West MJ, Galbraith A, et. al. Eosinophilic heart: marked left ventricular wall thickening and myocardial dysfunction improving on corticosteroid therapy. *Echocardiography.* 2003;20:369–374.
33. Lieback E, Hardouin I, Meyer R, et. al. Clinical value of echocardiographic tissue characterization in the diagnosis of myocarditis. *Eur Heart J.* 1996;17:135–142.
34. Margari ZJ, Anastasiou-Nana MI, Terrovitis J, et. al. Indium-111 monoclonal antimyosin cardiac scintigraphy in suspected active myocarditis: evolution and diagnostic impact. *Int J Cardiol.* 2003;90:239–245
35. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, et. al. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation.* 1998;97:1802–1809.
36. Roditi GH, Hartnell GG, Cohen MC. MRI changes in myocarditis: evaluation with spin echo, cine MR angiography and contrast enhanced spin echo imaging. *Clin Radiol.* 2000;55:752–758.
37. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et. al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation.* 2004;109: 1250–1258.
38. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW,

Yancy CW. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation*. 2005;112:1825–1852.

39. Parrillo JE, Cunnion RE, Epstein SE, et. al. A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1989;321:1061– 1068.

40. Mason JW, O’Connell JB, Herskowitz A, et. al. for the Myocarditis Treatment Trial Investigators. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med*. 1995;333:269 –275.

42. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et. al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;103:2254 –2259.

41. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et. al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation*. 2001;104:39–45.

42. Gullestad L, Aass H, Fjeld JG, et. al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2001;103:220–225.

43. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et. al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation*. 2003;107:857– 863.

44. Vargas R, Garrido M. Comportamiento de los marcadores de daño miocárdica en Miocarditis tras el tratamiento inmunosupresor. Tesis. Clínica de Insuficiencia Cardiaca, Hospital de Cardiología, CMN SXXI. Octubre 2006.

45. Laissy JP, MessinB, Varenne O, et. al. MRI of acute Myocarditis: A comprehensive approach based on various imaging secuencias. *Chest* 2002;122: 1638

46. Campos L, Garrido M. Tratamiento y evolución del paciente con sospecha de Miocarditis en el Hospital de cardiología CMN SXXI. Tesis. Clínica de Insuficiencia Cardiaca, Hospital de Cardiología CMN SXXI. Septiembre 2004

47. Kasper EK, The Causes of dilated cardiomyopathy: A clinicopatologic review of 673 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 23: 586

48. Kandolf R. Molecular studies on enteroviral heart disease: Patterns of acute and persistent infections. *Eur Heart J* 1991;12:49-55

49. Gauntt CJ, Arizpe HM, Higdon AL, et. al. Molecular mimicry, anti-coxsakievirus B3 neutralizing monoclonal antibodies, and myocarditis. *J Immunol* 1995;154:2983-2995.

50. McManus BM, Chow LH, Wilson JE, et. al. Direct myocardial injury by enterovirus: a central role in the evolution of murine myocarditis. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;68:159-169.

51. Kouji Chida, Shin-Ichiro O, Yukiyoishi E, et.al .Clinicopathologic Characteristics of Elderly Patients With Persistent ST Segment Elevation and Inverted T Waves: Evidence of Insidious or Healed Myocarditis? *JACC* Vol. 25, No. 7 1641

52. O'Connell JB, Mason JW. The applicability of results of streamlined trials to clinical practice: the Myocarditis Treatment Trial. *Stat Med* 1990;9:193-7.

53. Hahn EA, Hartz VL, Moon TE, et al. The Myocarditis Treatment Trial: design, methods and patient enrollment. *Eur Heart J* (in press).

HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA CMN SXXI
CLÍNICA DE INSUFICIENCIA CARDIACA
HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Mexico D.F a ____ de _____ del 2_____.

Por medio de la presente yo _____ doy mi autorización al Dr. Mario Enrique Paniagua Medina y colaboradores para participar en el estudio de investigación titulado “Seguimiento de pacientes con miocarditis tratados con inmunosupresión y respuesta inicial favorable”. Mismo que consiste en un interrogatorio clínico, toma de radiografías, electrocardiogramas, ecocardiogramas y muestras sanguíneas seriadas para la determinación de parámetros bioquímicos que permitan estratificar mi estado de salud y ayudar en el tratamiento oportuno de mi enfermedad. En caso de negarme, dicha decisión no mermara en lo absoluto mi tratamiento.

Se me han explicado ampliamente los riesgos del procedimiento, y conozco de manera precisa la gravedad de mi enfermedad.

Firma del paciente

Firma de testigo

Firma de segundo testigo

**HOJA DE RECOPIACIÓN DE DATOS PROTOCOLO MIOCARDITIS E
INMUNOSUPRESORES.
CLÍNICA DE INSUFICIENCIA CARDIACA.**

- NOMBRE: _____ - FILIACIÓN: _____
 - EDAD: _____
 - TELÉFONO: _____
 - DIAGNOSTICO: _____

-FECHA DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS: _____
-FECHA DE DIAGNOSTICO DE MIOCARDITIS: _____
-CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:

	SI	NO
1.- Deterioro de la clase funcional de inicio rápido.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.- Proceso febril reciente (Menor de 6 semanas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.- Edad menor de 40 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.- Presencia de arritmias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.- Evidencia de daño miocárdico con o sin dilatación ventricular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.- Cuadro en paciente sin antecedente de cardiopatía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.- Antecedente en mujeres de parto reciente (menor de 6 meses)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OTROS: _____

-BIOPSIA: SI NO **FECHA:** _____
HALLAZGOS: _____

-BNP : SI NO **BASAL NIVELES:** 3__ 6__ 12__ 18__

-Rx Tórax: SI NO **FECHA:** _____ **HALLAZGOS:** _____

-ECG: SI NO **FECHA:** _____ **HALLAZGOS:** _____

-ECO TT: SI NO **FECHA:** _____ **HALLAZGOS:** _____

-TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR: **FECHA** _____

ESTEROIDE SI NO **SAL** _____ **FECHA DE INICIO** _____

DOSIS: _____ **TIEMPO DE ADMON:** _____
FECHA DE SUSPENSIÓN: _____ **REINICIO:** _____ **DURACIÓN** _____

AZATIOPRINA SI NO FECHA DE INICIO _____
DOSIS _____ TIEMPO DE ADMON _____
FECHA DE SUSPENSIÓN _____
REINICIO _____ DURACIÓN _____

SIROLIMUS SI NO FECHA DE INICIO _____
DOSIS _____ TIEMPO DE ADMON _____
FECHA DE SUSPENSIÓN _____
REINICIO _____ DURACIÓN _____

AC MICOFENOLICO SI NO FECHA DE INICIO _____
DOSIS _____ TIEMPO DE ADMON _____
FECHA DE SUSPENSIÓN _____
REINICIO _____ DURACIÓN _____

ESTADO ACTUAL

-RECAÍDAS : SI NO FECHA

-CONSULTAS: NUMERO FECHA:

-INTERNAMIENTOS: SI NO

FECHA 1:

FECHA 2:

FECHA 3:

FECHA 4:

-CF: 1 MES I II III IV

3 MESES

6 MESES

12 MESES

18 MESES

24 MESES

-MINNESOTA: _____

-BNP: _____

-ECG: SI NO FECHA: HALLAZGOS:

-ECOTT: SI NO FECHA: HALLAZGOS: