



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**"MIOCARDITIS AGUDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.
DIAGNÓSTICO, EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO".**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

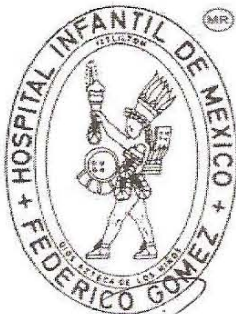
CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ANA LAURA SERRANO SALAS

DIRECTOR DE TESIS: DR. LUIS ALEXIS ARÉVALO SALAS

ASESOR DE TESIS: DR. STANISLAO SADOWINSKI PINE



Ana Laura Serrano Salas



México, D. F. Febrero del 2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA



HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

PROTOCOLO DE TESIS PROFESIONAL
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ANA LAURA SERRANO SALAS

DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
DRA. REBECA GÓMEZ-CHICO VELAZCO

DIRECTOR DE TESIS: DR. LUIS ALEXIS ARÉVALO SALAS.

Jefe de Servicio de Hemodinamia.

Hospital Infantil de México Federico Gómez.

ASESOR DE TESIS: DR. STANISLAW SADOWINSKI PINE.

Jefe de Servicio de Patología

Hospital Infantil de México Federico Gómez.

México, D. F. Febrero del 2015.

DEDICATORIAS

Con cariño, esfuerzo y dedicación a mis padres y maestros del Hospital Infantil de México Federico Gómez que han intervenido y apoyado en todo momento para mi formación y crecimiento como persona, como médico especialista y subespecialista.

A todos los pacientes que me permitieron aprender de ellos y ayudarlos al mismo tiempo, esperando que este trabajo sea una aportación para continuar haciéndolo.

ÍNDICE

DEDICATORIAS.....	3
ÍNDICE	4
INTRODUCCIÓN.....	6
MARCO TEÓRICO.....	7
Epidemiología.....	7
Etiología	7
Fisiopatología.....	8
Manifestaciones clínicas.....	9
Pruebas diagnósticas.....	10
Efectos a largo plazo.....	13
Tratamiento.....	13
ANTECEDENTES	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	17
JUSTIFICACIÓN.....	18
OBJETIVOS	19
HIPÓTESIS.....	20
METODOLOGÍA	21
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	23
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIÓN	28
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	30
BIBLIOGRAFÍA	31
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	32
ANEXO 1.....	33
ANEXO 2.....	34
ANEXO 3.....	35

ANEXO 4.....	36
ANEXO 5.....	37
ANEXO 6.....	38
ANEXO 7.....	39
ANEXO 8.....	40
ANEXO 9.....	41
ANEXO 10.....	42

INTRODUCCIÓN

La miocarditis es un proceso caracterizado por infiltración inflamatoria del tejido miocárdico, acompañado de necrosis y/o degeneración de los miocitos adyacentes.

En EE.UU. y el Oeste de Europa, la mayoría de las causas de miocarditis son por infecciones virales. En la década de los 70-80 la principal causa era virus coxackie, pero en el 90-00, adenovirus (especialmente serotipos 2 y 5) eran la causa más común. Recientemente, el parvovirus B19 ha sido identificado como el virus más común en pacientes con sospecha de miocarditis.¹

Es la causa más frecuente de miocardiopatía dilatada (MCD). El 21 al 27% de los pacientes con miocarditis desarrolla MCD en un periodo de 3 años de seguimiento, siendo la MCD la causa más común de trasplante cardiaco.

El abordaje integral de los pacientes con miocarditis ha evolucionado con el transcurso del tiempo, llegando en la actualidad a utilizar otros recursos además de las serologías, reactantes de fase aguda, electrocardiograma y ecocardiograma, como son la resonancia magnética y la biopsia endomiocárdica.

Es una enfermedad definida por afección miocárdica observada por patología, sin embargo puede estar presente a pesar de tener resultado de biopsias endomiocárdica normal.

Algunos autores mencionan que el tratamiento y pronóstico se beneficia de los resultados de la biopsia endomiocárdica, sin embargo, los avances en el diagnóstico y entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la miocarditis aguda no ha permitido establecer un tratamiento definitivo, además del manejo sobre la insuficiencia cardiaca.²

Hay evidencia de que el tratamiento con inmunosupresores e inmunomoduladores ha demostrado disminuir la dimensión ventricular izquierda al final de la diástole, por lo que podrían ser no solamente efectivos en los casos de miocardiopatía crónica inflamatoria (negativa a virus), como se ha descrito en la literatura. Se necesitan investigaciones controladas, aleatorizadas para tratar de determinar su rol en el tratamiento de la miocarditis.

MARCO TEÓRICO

La miocarditis es una enfermedad inflamatoria del miocardio causada por diferentes desencadenantes infecciosos y no infecciosos. Definida por la OMS/ISFC (Organización Mundial de la Salud) (International Society and Federation of Cardiology) por sus siglas en inglés; como una enfermedad inflamatoria del músculo cardíaco diagnosticada por histología, inmunología y criterios inmunohistoquímicos³.

En muchos pacientes es ocasionado por infecciones virales comunes y por respuesta inmune post viral. Con la utilización de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y la hibridación in situ en las muestras endomiocárdicas obtenidas por biopsia, la etiología ha cambiado, siendo antes de 1995 (desde 1950) atribuirlos con mayor frecuencia a enterovirus, después de 1995 se encontró que era adenovirus y actualmente se considera al parvovirus B19, herpes virus 6 y también Virus hepatitis C.^{4,5}

Epidemiología

La miocarditis se considera como una entidad subdiagnosticada, pero la incidencia de infiltrado linfocítico varía entre 16 y 21% en niños, y en adultos con miocardiopatía dilatada y miocarditis de acuerdo a los criterios de Dallas, hasta el 9%.

Se ha visto que puede ocurrir como epidemia, lo cual es más común en neonatos, en especial cuando se asocia a virus de Ebstein Barr (VEB). La miocarditis intrauterina puede ocurrir durante las epidemias o de manera esporádica. En esta instancia, se han reportado casos de miocarditis aguda como consecuencia del virus de influenza H1N1, cuya pandemia se generó en 2009.⁶

Etiología

Las múltiples etiologías de la miocarditis se resumen en la *tabla 1*. Se considera que la principal causa es infecciosa, pero puede también acompañarse de enfermedades autoinmunes, reacciones de hipersensibilidad y toxinas.

En países desarrollados se considera la etiología viral como el principal causante. Sin embargo se han visto aún casos reportados de enfermedad de Chagas, en donde el *Trypanosoma cruzi* ocasiona esta afección⁷.

En el pasado, los enterovirus, principalmente coxsackie, se consideraban la causa más común de miocarditis. Sin embargo, estudios recientes sugieren que el adenovirus puede ser el patógeno con efectos más significativos. Los pacientes con PCR positivo para adenovirus tienen menor posibilidad de tener cambios histológicos correspondientes a miocarditis aguda, comparados con el grupo de enterovirus (40% v.s. 79%). Esto sugiere que el adenovirus está asociado con menor grado de inflamación del miocardio, y por lo tanto se subestima la prevalencia de este virus.⁷

Fisiopatología

Se han propuesto diferentes mecanismos que desencadenan el daño miocárdico a partir de una afección viral. Estos incluyen: una destrucción masiva del miocardio mediada de manera inmune, infiltrando células que atacan de manera directa a los miocitos infectados; destrucción autoinmune de células cardiacas por anticuerpos circulantes, y daño directo del virus sobre el miocito⁹.

De tal forma, que se han propuesto tres fases de la miocarditis viral, iniciando con un periodo de replicación viral, seguido de daño agudo a los miocitos y finalmente la evolución a miocardiopatía dilatada, asociada a una profunda alteración de la matriz extracelular del músculo cardiaco.

La infección viral desencadena inflamación intersticial y daño miocárdico que resulta en dilatación de cavidades e incremento en el volumen telediastólico, dando como resultado disminución del gasto cardíaco.

Inmunología

Depende del tiempo de incubación del virus, por ejemplo en el caso de VEB es de 72hrs para la viremia y crecimiento del virus en tejidos, y de 5 a 10 días para la aparición de macrófagos.

Las células Natural Killer (NK) son importantes en la patogénesis ya que se ha evidenciado en animales la depleción de éstas, siendo que se encargan de eliminar las células infectadas por el virus. Por otro lado, las células T intervienen mediante la acumulación de macrófagos activados y la producción de anticuerpos, lisis directa y acción citotóxica.

En humanos, la citólisis mediada por anticuerpos se encuentra hasta en el 30% de los pacientes con sospecha de miocarditis, además de la alteración en las células mediadoras de inmunidad.

Se ha descrito que la infección viral persistente en el miocardio está relacionada con inducción de autoanticuerpos contra el translocador de nucleótido de adenina y miosina, afectando la energía y contractilidad de las células mitocondriales.

Las células que entran en **apoptosis**, muestran características morfológicas y bioquímicas específicas, incluyendo la agregación de cromatina nuclear, así como formación de cuerpos apoptóticos que resultan de la ruptura del citoplasma y el núcleo, formando vesículas rodeadas por una membrana. Estos cuerpos apoptóticos se fagocitan rápidamente por macrófagos y células epiteliales, resultando en una gran respuesta inflamatoria.

Diversos virus han sido implicados en la inducción de apoptosis, incluyendo VIH, VEB y adenovirus. Aunque la apoptosis es un mecanismo de defensa del huésped, el virus produce por sí mismo apoptosis como mecanismo para evitar la respuesta del sistema inmune, por lo que ésta se ha relacionado con el proceso patológico que ocasiona miocardiopatía dilatada (MCD) secundaria.

En el caso de los enterovirus, como coxsakievirus del grupo B y algunos adenovirus, usan un receptor transmembrana común (CAR) por sus siglas en inglés, para internalizar el genoma del virus al miocito. De esta manera, los coxsakievirus utilizan un factor acelerador de decaimiento (DAF) y los adenovirus integrinas especiales ($\alpha_{\text{v}\beta 2}$ y $\alpha_{\text{v}\beta 5}$) como correceptores. En ausencia de CAR en los miocitos, la infección viral y procesos inflamatorios no ocurren. En cambio, se ha visto que en los pacientes postrasplantados por MCD secundaria a miocarditis, tienen niveles incrementados en la expresión de CAR, lo cual los hace más susceptibles de miocarditis viral².

El descubrimiento de este receptor genera la posibilidad de crear terapias para bloquear el CAR en casos graves de miocarditis por virus coxsakie o algunos adenovirus (subgrupo A, C, D y E). En esta etapa, el mecanismo principal del huésped es el sistema inmune innato: células NK, interferón gamma y el óxido nítrico.⁸

Manifestaciones clínicas

Dependen de la edad del paciente. In utero, puede manifestarse de manera grave al nacimiento, documentándose choque cardiogénico. En neonatos y lactantes, puede haber manifestaciones confusas como son hiporexia, fiebre, irritabilidad, periodos episódicos de palidez y diaforesis, o bien manifestaciones que sugieren la presencia de un proceso con afección aguda al miocardio, como son los datos clínicos de insuficiencia cardiaca. En este subgrupo de

pacientes, las arritmias pudieran ser un desencadenante de muerte súbita e incluso choque cardiogénico.

Cuando se presenta en niños y adolescentes, generalmente tienen antecedente de infección viral reciente, 10 a 14 días antes de su presentación. Los síntomas iniciales son letargia, fiebre de bajo grado, palidez, dolor abdominal, diaforesis y en ocasiones dolor precordial. Síncope y muerte súbita acompañados de insuficiencia cardiaca también pueden ocurrir, predominando la taquicardia y la plétora yugular. Pueden presentarse arritmias como taquicardia supraventricular, fibrilación atrial o taquicardia ventricular, así como bloqueo auriculoventricular. En algunas referencias, se ha logrado determinar que la miocarditis es causa hasta del 9% de muertes súbitas.⁴ En estos casos, se piensa que pudieran ser resultado de infiltrados inflamatorios que actúan como focos arritmogénicos.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de miocarditis es difícil de establecer, pero puede sospecharse en cualquier niño que presente insuficiencia cardiaca inexplicable o taquicardia ventricular.

Dentro del abordaje, además de la clínica mencionada anteriormente, se incluyen: radiografía de tórax, EKG, ecocardiograma, biomarcadores y serologías virales, resonancia magnética, biopsia endomiocárdica.

- *Biomarcadores:*

Dentro de los biomarcadores están las troponina y la creatin fosfocinasa (CPK). La CPK puede verse elevada en los casos de miocarditis aunque no es un marcador específico. En cambio, la troponina T tiene mejor sensibilidad para detectar micronecrosis, permaneciendo elevados durante mayor tiempo.

En el estudio Myocarditis Treatment Trial, la elevación de troponina I ocurría con mayor frecuencia en los pacientes con miocarditis probada por biopsia. En otros estudios se reporta un punto de corte de 0.052 nanogramos por mililitro para el diagnóstico de miocarditis aguda, con sensibilidad del 71% y especificidad de 86%, aunque no se encontró correlación entre los valores de troponina T y la fracción de eyección.

El uso de péptido natriurético tipo B se correlaciona con la recuperación, y está bien estudiado como apoyo a la función ventricular para observar la mejoría evolutiva de la enfermedad. Tiene una sensibilidad del 78% y especificidad del 100% para el diagnóstico de disfunción ventricular persistente⁹.

- *Electrocardiograma (EKG):*

Pueden presentar desde taquicardia sinusal, hasta alteraciones no específicas del segmento ST o de la onda T (sugestivas de isquemia), incluso cambios similares a pericarditis. El EKG tiene una sensibilidad del 47% para esta patología, sin embargo la especificidad no es significativa. Pueden presentarse arritmias, dentro de las más comunes taquicardia supraventricular y en casos graves taquicardia ventricular. Algunos autores han determinado que la presencia de ondas Q o de bloqueo de rama izquierda, pudieran tener mayor riesgo de muerte o bien de la necesidad de trasplante cardiaco.

- *Ecocardiograma:*

Descarta otras causas de MCD, no es específica de miocarditis. Pueden encontrarse anomalías de la contracción de las paredes ventriculares. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la fracción de acortamiento (FA) y el volumen telediastólico del VI, son los parámetros más utilizados, ya que son lo que se afectan con mayor frecuencia en estos pacientes. Existen otros como son el índice de rendimiento miocárdico, strain rate y la relación dp/dt, éstos últimos no específicos de la patología. El deterioro de la función del ventrículo derecho es el mejor predictor de muerte o de necesidad de trasplante.

- *Resonancia Magnética (RMN):*

Nueva herramienta muy útil en el diagnóstico, ya que no solo da detalle funcional y morfológico si no que también permite la visualización de marcadores de miocarditis en el tejido, como son edema, inflamación y fibrosis, sin usar medio de contraste. Con uso combinando T1 y T2 se obtienen la mejor sensibilidad y especificidad, ya que en T2 podemos ver el edema y en T1 las zonas luminosas del tejido miocárdico afectado.

La sensibilidad y especificidad de esta técnica es de 78 y 91% respectivamente. El gadolinio como contraste en la RMN se utiliza para observar hiperemia en el miocardio y daño capilar, observado sobretodo en T1. La sensibilidad y especificidad de este último es de 62 y 81% respectivamente.⁹

- *Cateterismo con toma de biopsia:*

Se considera el estudio de elección para el diagnóstico y tratamiento de miocarditis. Muestra bajo gasto sistémico con elevación de la presión telediastólica ventricular. El

infiltrado inflamatorio de células mononucleares mostrado en la biopsia, es diagnóstico de miocarditis, aunque ésta no identifica la causa. Tiene una sensibilidad en el 3-63% de los casos. En un estudio realizado por Chow y Hauck (1990), se reporta que para identificar el 80% de los casos se deben obtener 17 o más muestras, pero se considera de alto riesgo por lo que en la actualidad no se realiza.

Los criterios de Dallas definen a la miocarditis como un proceso caracterizado como un infiltrado inflamatorio del miocardio con necrosis o degeneración de los miocitos adyacentes. Al realizar la biopsia, el tejido puede encontrarse en fases de miocarditis activa, miocarditis limítrofe o ausencia de miocarditis, dependiendo del infiltrado inflamatorio encontrado o necrosis y degeneración de los miocitos. La repetición de la biopsia puede ser necesaria en algunos cuando la sospecha clínica de miocarditis; en estos tejidos, la miocarditis se puede clasificar como miocarditis incipiente, miocarditis en resolución o miocarditis resuelta.

En el pasado se utilizaba como “gold standard” la identificación de los virus en el tejido miocárdico. El cultivo de los virus en sangre periférica, heces, u orina no es muy fidedigno para identificar la causa real. Actualmente la identificación de títulos de anticuerpos se correlaciona bien con la infección, pero no es específica por infecciones previas.

- Análisis molecular y serologías:

El análisis molecular utilizando hibridación in situ para VEB también fue utilizado pero con poco éxito. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) amplifica las secuencias virales en el tejido cardíaco siendo altamente sensitivo y específico. Actualmente, la hibridación de ácidos nucleicos y la **PCR** han sido aplicadas para detectar el genoma viral que persiste en el tejido miocárdico.

Otro método molecular utilizado para el diagnóstico, es la demostración de interferón 1 en biopsias, el cual se ha visto en la infección por enterovirus⁸. En algunos casos de infección por coxackievirus B3, se ha documentado desde infección viral autolimitada hasta miocarditis crónica autoinmune, y algunas veces, MCD.

Es así que la gamma tan variada de afección miocárdica propias de los virus, pudieran determinar que el tratamiento inmunosupresor e inmunomodulador sea útil.

Por otro lado, el rol de los anticuerpos contra antígenos cardíacos se ha incrementado, ya que la expresión de HLA en la biopsias cardíacas es útil para identificar a los pacientes que serían candidatos a terapia inmunosupresora o de inmunoadsorción.

Efectos a largo plazo

Se ha relacionado a la miocardiopatía dilatada crónica como consecuencia de esta patología. Aunque es incierto describir la causa específica, en algunos estudios se ha visto que tiene que ver con la producción de autoanticuerpos generados por infección viral persistente o crónica, como en el caso de los enterovirus y adenovirus. Es así que las características del virus guardan relación con el grado de afección, por ejemplo, la proteasa 2A encontrada en enterovirus, o las enzimas del adenovirus que se quedan en la membrana estructural de las proteínas, interviniendo así en la activación e inactivación de factores de transcripción.

Existen otros casos en donde mutaciones de la distrofina y las enfermedades neuromusculares (Distrofias de Becker y Duchenne) se han relacionado con miocardiopatía dilatada hereditaria.

Tratamiento

Debido a que en muchos casos la miocarditis está asociada a infección viral, el tratamiento apropiado dependerá de si la enfermedad es por infección primaria, inmuno-mediada, o ambas.

La combinación de biopsia endomiocárdica con nuevas herramientas inmunológicas y moleculares reúne una prometedora guía para distinguir entre las diferentes etiologías de la miocarditis, y por lo tanto tratamientos futuros⁸.

En cuanto al **tratamiento específico**, la terapia inmunosupresora con gammaglobulina ha demostrado disminuir la dimensión ventricular izquierda al final de la diástole en un lapso de 3 a 6 meses, con valores estadísticamente significativos.

Desde 1994, en un estudio realizado por Druker y cols, en donde se comparó a pacientes que recibieron gammaglobulina de los que no la recibieron, encontraron valores de fracción de acortamiento y dimensión telediastólica del ventrículo izquierdo, como parámetros significativos para evaluar la mejoría con este tratamiento.

En estudios prospectivos realizados en adultos con solo inflamación confirmada por biopsia, en donde la terapia inmunosupresora incluía prednisona más azatioprina o ciclosporina, la mejoría en la función ventricular fue significativa, por otro lado, no se encontró que ésta fuera de manera sostenida. El estudio Myocarditis Treatment Trial no se encontró mejoría significativa en la supervivencia cuando se comparó con los controles.⁹

Un meta-análisis de estudios pediátricos realizado entre 1984 y 2003, en donde se revisa de manera sistemática el impacto de la terapia inmunosupresora como terapia en miocarditis, no mostraron beneficio significativo. Sin embargo, los autores consideran que los 9 estudios incluidos tenían una población pequeña, con diseño heterogéneo y muchas variables, por lo que es difícil el análisis detallado de éstos.

En el caso de la inmunoglobulina intravenosa (IGIV), Robinson et.al. en 2005, hizo un estudio multicéntrico utilizando bases de datos e incluyendo a pacientes de todas las edades con diagnóstico de miocarditis, y concluyó que si hay evidencia de infección incipiente, activa, o datos de disfunción ventricular persistente, la IGIV puede ser utilidad.

Por otro lado, el tratamiento **no específico** incluye el manejo de la insuficiencia cardíaca (IC), en donde el manejo sintomático es esencial y se describe a continuación los fármacos pilares en la insuficiencia cardíaca¹¹.

- IECA's y ARA's II: Atenúa la remodelación a largo plazo, el captopril y losartán son los modelos respectivos de estos grupos, disminuyendo la fibrosis y necrosis¹².
- Diuréticos: Evitan la sobrecarga hídrica, diuréticos de ASA. Previendo la fibrosis al transformar proteínas miocárdicas.
- B-Bloqueadores: Deben evitarse durante la fase aguda de la miocarditis. En general mejoran la función del ventrículo izquierdo al permitir un tiempo más prolongado durante la diástole mediante la disminución de la frecuencia cardíaca. El carvedilol parece ser cardioprotector con su efecto antiinflamatorio y antioxidante, además de ser selectivo, por lo cual su uso está indicado en pacientes con sospecha de miocarditis, de lo contrario la falta de B-Bloqueadores se asocia a mal pronóstico.
- Antagonistas de Aldosterona: Incrementan la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca, tal es el caso del Eplerenone que con su actividad antiinflamatoria ha evitado la fibrosis.
- Glucósidos Cardíacos: Disminuyen la morbilidad en paciente con IC, sin embargo debe vigilarse la dosis en combinación con los B-bloqueadores por riesgo de bloqueo AV, por lo que algunos autores han considerado que deben evitarse durante el uso de la miocarditis viral.

Se han descrito otras técnicas como el marcapasos desfibrilador con resincronizador en los casos de miocardiopatía dilatada secundaria.

ANTECEDENTES

La miocarditis, es una enfermedad definida por afección miocárdica observada por patología, sin embargo puede estar presente a pesar de tener resultado de biopsias endomiocárdica normal.

Martino et.al. en el 2000 y May et.al. en 2011, consideran que el tratamiento y pronóstico se beneficia de los resultados de la biopsia endomiocárdica. Sin embargo, en pacientes pediátricos existen estudios limitados por el tamaño de la población y por la variedad de elementos diagnósticos que se utilizan.

Además, ¿cuáles son las causas más frecuentes en nuestro medio?, o bien ¿cuál es el manejo establecido en la literatura comparándolo con nuestra experiencia?. ¿Es verdad que resulta útil la biopsia endomiocárdica en el abordaje inicial?, y de ser así, si en algunos casos no es positiva la biopsia endomiocárdica, ¿qué otras herramientas diagnósticas se utilizan?. En estos casos, ¿conviene considerar la administración de terapia inmunosupresora?.

Lo anterior sugiere que debemos realizar el abordaje oportuno y adecuado en pacientes con miocarditis, para así protocolizar su manejo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La miocarditis es una causa importante de morbimortalidad tanto en pacientes pediátricos como en adultos. Hay una gama variada de literatura publicada en el tratamiento de esta entidad en adultos; sin embargo, hay pocos estudios en pacientes pediátricos con población significativa que permitan hacer una sugerencia como guía para el manejo.

Debido a la presentación heterogénea de esta patología, el diagnóstico es difícil y hay gran variedad de propuestas en el manejo.

El uso de biopsia endomiocárdica, resonancia magnética, inmunosupresión, soporte mecánico circulatorio (ECMO) o dispositivos de asistencia ventricular, así como el trasplante, han demostrado cambiar la evolución clínica de estos pacientes. A pesar de ello, el amplio espectro de presentación, la falta de criterios clínicos diagnósticos específicos y la variedad de etiologías, hacen difícil llegar a un consenso sobre el diagnóstico y manejo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el abordaje, tratamiento y evolución de los pacientes pediátricos con miocarditis aguda confirmada por biopsia endomiocárdica en un hospital de tercer nivel?

¿La terapia inmunosupresora es útil en todos los casos de miocarditis confirmada por biopsia?

JUSTIFICACIÓN

La miocarditis aguda en el paciente pediátrico tiene una variedad de presentación clínica heterogénea, y el diagnóstico acertado en el momento agudo suele ser difícil.

Hay falta de medicina basada en evidencia que establezca una guía para el manejo del paciente pediátrico con miocarditis aguda.

Por otro lado, hay una variabilidad regional y cambios evolutivos en el tratamiento utilizado para miocarditis, por lo que es importante determinar las causas actuales y el tratamiento encaminado que demuestre eficacia.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Describir la **casuística** del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) de pacientes con miocarditis aguda y biopsia confirmatoria.
- Mostrar la **experiencia** del HIMFG en el **tratamiento** y abordaje de los pacientes con miocarditis infecciosa confirmada por biopsia.
- Comparar la **evolución** de los pacientes con miocarditis aguda de acuerdo a la causa, fisiopatología y los tratamientos otorgados.

Objetivo Específico

- Utilizar este trabajo como parte aguas para **protocolizar** el abordaje, tratamiento y seguimiento de los pacientes con miocarditis aguda en el HIMFG.

HIPÓTESIS

Si se realiza el abordaje completo del paciente con sospecha diagnóstica de miocarditis, basados en un protocolo, entonces el tratamiento y evolución del paciente cambia respecto a aquellos a quienes no se realizó alguno de los estudios de abordaje inicial.

Si la terapia inmunosupresora se aplica a todos los casos de miocarditis confirmada por biopsia, entonces hay mejoría en evolución clínica y recuperación de la función ventricular.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio:

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que comprende el periodo de agosto de 1993 a agosto de 2012, analizando la evolución de los pacientes del HIMFG con diagnóstico de miocarditis aguda, así como los datos demográficos asociados.

Se colectaron los datos obtenidos de expedientes dentro del Hospital Infantil de México Federico Gómez, obteniendo presentación clínica más frecuente de los pacientes, fracción de eyección y acortamiento del ventrículo izquierdo (FEVI y FA) en el momento del diagnóstico, después de la terapia inicial, y durante el seguimiento externo por consulta.

Se registraron los datos obtenidos mediante el electrocardiograma, ecocardiograma, cateterismo, resultados de la biopsia endomiocárdica, serologías virales y la clase funcional, en tablas del programa Excel.

Utilizamos medidas de localización o tendencia central (media, mediana y moda), así como porcentajes y gráficas de barras que representen de manera comparativa la evolución de los pacientes de acuerdo al tratamiento otorgado.

Para valorar el tiempo requerido para normalizar la FEVI (alcanzar valores iguales o mayores del 55%), se utilizaron tasas de crecimiento y gráficas descriptivas.

Respecto a la evolución, obtendremos los datos del seguimiento de estos pacientes en la consulta por un periodo de 2 años, utilizando la clase funcional referida, la FEVI y la FA.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de los datos obtenidos mediante medidas de tendencia central y gráficas descriptivas de los datos (barras y lineales) para representar la frecuencia, determinar la presentación clínica, abordaje, tratamiento y la evolución de los pacientes con miocarditis aguda confirmada por biopsia endomiocárdica.

En el caso del tratamiento inmunosupresor, se utilizaron tasas de crecimiento semanal y total para analizar la eficacia del tratamiento otorgado y el tiempo requerido para lograr una función ventricular normal. Para ello se utilizaron periodos de tiempo, es decir el brinco de FEVI entre las semanas. La FEVI inicial se refiere a la fracción de eyección detectada al diagnóstico de la enfermedad, y la FEVI final es la fracción de eyección tomada en la última cita a la consulta de seguimiento del paciente.

La tasa de crecimiento semanal definida como:

$$\left[\left(\frac{\text{Valor inicial de FEVI}}{\text{Valor final de FEVI}} \right)^{1/\text{número de periodos}} - 1 \right]$$

La tasa total de crecimiento se definió como:

$$\frac{\text{Valor final de FEVI} - 1}{\text{Valor inicial de FEVI}}$$

Mediante tasas de crecimiento se realizaron gráficas descriptivas para analizar en qué paciente se presentó la mejoría más temprana de acuerdo al tratamiento inmunosupresor empleado.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

- Variable: Sexo
 - Definición conceptual: condición orgánica que distingue a las mujeres (femenino) de los hombres (masculino).
 - Definición operacional: corresponde al género determinado desde el nacimiento
 - Tipo de variable: cualitativa nominal
 - Escala de medición: femenino, masculino
- Variable: Edad
 - Definición conceptual: tiempo de existencia desde el nacimiento.
 - Definición operacional: tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del estudio, expresada en meses.
 - Tipo de variable: cuantitativa discreta.
 - Escala de medición: meses.
- Variable: FEVI
 - Definición conceptual: se refiere a la medida de sangre que se bombea de un ventrículo lleno expresada en porcentaje.
 - Definición operacional: parámetro de medición para valorar la función sistólica ventricular izquierda. Se considera un valor normal 50%, por debajo de ello hay disfunción sistólica.
 - Tipo de variable: cuantitativa, discreta.
 - Escala de medición: porcentaje.
- Variable: FA
 - Definición conceptual: determina parámetros dependientes del acortamiento de las fibras, como la fracción de acortamiento endocárdica y mesoparietal.
 - Definición operacional: expresa el porcentaje de reducción del diámetro del VI durante la sístole. Se considera un valor normal entre 28 y 25%.
 - Tipo de variable: cuantitativa, discreta.
 - Escala de medición: porcentaje.

RESULTADOS

Se obtuvieron 12 casos, de los cuales 7 pacientes (58%) son de sexo femenino, y 5 pacientes (42%) son de sexo masculino. La edad promedio al diagnóstico fue de 33.1 y 68.2 meses, respectivamente. La edad promedio al diagnóstico fue de 52 meses para ambos sexos. Los dos pacientes de menor edad fueron una de 1 mes 6 días y otra de 1 mes dos días, ambas de sexo femenino.

Una vez que se tenía la sospecha clínica en estos pacientes, el abordaje incluyó: electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiograma al ingreso y de control cada 2, 6 meses o cada año, dependiendo de la evolución del paciente. Dentro de los laboratorios solicitados se incluyeron biometría hemática completa, pruebas de función hepática, pruebas de función renal, electrolitos séricos, y el perfil serológico que incluyó: TORCH, PCR y anticuerpos para CMV, VEB y Hepatitis; frotis y gota gruesa con tinción de Giemsa, ELISA para Toxocara y Tripanozoma cruzii, así como Hemaglutinación. También se solicitó panel viral completo de aspirado nasofaríngeo y la búsqueda intencionada de adenovirus y echovirus. La biopsia endomiocárdica por cateterismo fue indispensable al diagnóstico, repitiéndose en casos selectos en donde la evolución del paciente no era la adecuada.

La clínica que con mayor frecuencia se presentó al momento del diagnóstico fueron datos compatibles con insuficiencia cardíaca (taquipnea, tos, disnea, vómito, cardiomegalia y fiebre). En dos casos, lactantes ambos, se presentaron con choque cardiogénico.

En cuanto al electrocardiograma la forma más común de presentación en la etapa aguda fue un ritmo de taquicardia sinusal, con crecimiento de cavidades izquierdas, en tres pacientes taquicardia supraventricular (femeninos de 11 y 12 meses y masculino de 60 meses), la cual remitió al tratamiento con esmolol en bolo, y posteriormente en infusión. En el caso de una paciente presentó taquicardia ventricular sostenida durante la toma de biopsia, la cual requirió de desfibrilación con posterior infusión de amiodarona.

En la *tabla 2*, se muestran los valores de FEVI y FA obtenidos para cada uno de los 12 pacientes. En el ecocardiograma inicial, no hubo diferencia significativa de la FEVI identificada entre los pacientes con mala y adecuada evolución. Sin embargo, sí fue útil además de la clínica, para determinar la mejoría en el seguimiento de todos los pacientes, obteniendo diferencias significativas.

Como se muestra en la *gráfica 1*, el tratamiento empleado en cada paciente, se individualizó de acuerdo al resultado de la biopsia, es decir, en aquellos pacientes en donde se confirmó el infiltrado inflamatorio, fibrosis, necrosis o degeneración de miocitos (leve, moderada o extensa).

En 4 pacientes, se administró gammaglobulina 2grkgdo (dosis única) ya que no respondieron al tratamiento convencional para la insuficiencia cardiaca (inotrópicos, diuréticos), así como bolos de metilprednisolona 1mgkgd (3 dosis). En los casos en los que se administró azatioprina fue por 3 semanas e interferón beta por 3 meses, aplicándose 3 veces por semana, dejando un esquema de profilaxis con TMP-SFX.

La evolución de los 4 casos en donde se analiza al tratamiento inmunosupresor se puede observar en la *Gráfica 2*. Se llevó un control de pruebas de funcionamiento hepático, renal y biometría hemática.

En un caso en donde se documentó por biopsia miocarditis moderada-extensa con abundante infiltrado inflamatorio, se administró dinitrato de isosorbide, milrinona y levosimendán, diuréticos, esteroide (prednisolona 2mgkgd), así como L carnitina, sin embargo la paciente no presentó mejoría, teniendo hasta 3 ingresos más por insuficiencia cardiaca con FEVI registrada en los diferentes ingresos <20%, por lo que se administró gammaglobulina e interferón beta por 4 semanas, desarrollando hiperuricemia y transaminasemia secundarias, pero egresando con FEVI 45% y strain rate de -15%. En el seguimiento de esta paciente, nos encontramos clase funcional actual I NYHA. En este caso en particular, se aisló adenovirus Ab, lo cual podría explicar la mala evolución y reingresos de la paciente, de acuerdo a la literatura.

La FA, podría ser un parámetro guía en esos casos y no solo la FEVI, ya que a pesar de que en la actualidad existen diversos métodos para la valoración de la función ventricular izquierda como son Strain rate, Doppler e índices de rendimiento miocárdico, speckle tracking, Debido a que la poscarga se relaciona en forma inversa con la eyección ventricular, establecer el acortamiento (Fey o fracción de acortamiento) más adecuado para el nivel de poscarga que presenta el VI parece ser la forma más adecuada de cuantificar la contractilidad. Por lo tanto, un cambio en un parámetro de *performance* o de *función ventricular* puede deberse a una modificación en la *contractilidad* sólo si no puede atribuirse a variaciones en la precarga y la poscarga.

De los 12 casos, 1 paciente recuperó la función ventricular parcialmente, 5 la recuperaron al 100%, de esos 5 que se recuperaron al 100%, a 4 se les administró terapia inmunosupresora.

Tres pacientes perdieron seguimiento, 2 fallecieron por insuficiencia cardíaca, en uno de ellos lográndose documentar VEB (+), y 1 se trasplantó.

En los dos casos en donde la biopsia reportó miocarditis moderada a extensa, se administró gammaglobulina, ya que la evolución fue tórpida.

En cuanto a la mejoría observada con la terapia inmunosupresora, obtuvimos que con base en la tasa **total** de crecimiento de la FEVI, se puede observar que el tratamiento correspondiente a Gammaglobulina + Azatioprina + Metilprednisolona obtuvo el mayor valor (116%). Sin embargo, si se considera la tasa de crecimiento **semanal** de la FEVI, el tratamiento con el mejor resultado es el compuesto por Gamma + Interferón beta + Azatioprina + Prednisona. Por lo tanto, se puede decir que, en términos de **tiempo de recuperación**, este último tratamiento es el más eficiente. *Tabla 3.*

En resumen, la presentación de los 12 casos en cuanto al resultado de la biopsia, se muestran en el diagrama de flujo¹. Algunos ejemplos fotográficos de las biopsias obtenidas, están representados con su descripción en las figuras 1 a 6.

DISCUSIÓN

Se obtuvieron 12 casos de miocarditis, 7(58%) de sexo femenino, y 5(42%) masculino. La edad promedio al diagnóstico fue de 33.1 y 68.2 meses, respectivamente.

Dentro del abordaje, se solicitaron: EKG, radiografía de tórax, ecocardiograma, biomarcadores (troponinas, CPK), serologías y biopsia endomiocárdica.

En 2 pacientes se confirmó adenovirus, en 2 VEB y en 1 echovirus. El tratamiento fue individualizado de acuerdo a los resultados de la biopsia y a la evolución. Solo en 25% de los casos la biopsia no mostró infiltrado inflamatorio y en uno de ellos se repitió la biopsia.

El electrocardiograma en estos pacientes mostró lo reportado en la literatura en cuanto a que el tener un trazo de electrocardiograma normal no implica que podemos descartar la patología, en este caso, solo en el 25% de los casos se mostró arritmia.

La FEVI inicial en los 12 casos fue siempre menor de 36%, como está descrito en la literatura, siendo el promedio de presentación inicial 27.6%. Los hallazgos ecocardiográficos asociados con mayor frecuencia fueron hipocinesia de la pared posterior, insuficiencia mitral que iba de moderada a grave, dilatación de cavidades izquierdas, movimiento septal paradójico, insuficiencia tricuspídea moderada, disfunción global del ventrículo izquierdo y en 2 casos derrame pericárdico.

Es difícil extrapolar los hallazgos realizados en adultos, en donde se muestra cierta mejoría con la terapia inmunosupresora, sobretodo, porque los estudios en pacientes pediátricos son limitados y no hay controles aleatorizados. Muchos utilizan prednisolona y encuentran cierto beneficio, aunque no siempre es estadísticamente significativo.

Camargo y cols. en 1995 realizaron grupos de pacientes en donde se les administraba prednisolona, prednisolona más azatioprina, o prednisolona más ciclosporina A, y se demostró la mejoría hemodinámica e histológica.

Con estos antecedentes, podemos comparar lo observado en este estudio, en donde registramos que de los 5 casos que recuperaron la función ventricular izquierda, 4 recibieron terapia inmunosupresora, por lo que podría ser de elección en todos los casos de miocarditis aguda confirmada por biopsia endomiocárdica.

CONCLUSIÓN

La miocarditis es una enfermedad inflamatoria que resulta frecuentemente de infecciones virales o bien, por respuestas inmunes postvirales. Es una de las causas más importantes de MCD.

El diagnóstico deberá sospecharse clínicamente, con datos de insuficiencia cardiaca, antecedente de infección viral previa, siendo esto de gran importancia ya que por lo menos en 2 pacientes (16.6%) fueron vistos por médicos particulares por tos crónica de 2 meses a 2 semanas antes de llegar al servicio de urgencias.

En el caso de los biomarcadores, la literatura muestra que tienen gran sensibilidad y especificidad para obtener el daño miocárdico, sin embargo, no en todos los pacientes se obtuvieron las muestras, por lo que considero que deben ser parte fundamental del abordaje en estos pacientes.

Apoyarnos en otros métodos como la RMN cardiaca ha sido de gran utilidad, e incluso se ha hablado de una mejor sensibilidad que la biopsia endomiocárdica siendo altamente específico también para el diagnóstico de miocarditis.

El algoritmo de tratamiento debería ser encaminado al manejo de la insuficiencia cardiaca, sin embargo, actualmente existe tratamiento específico (terapia inmunosupresora) que podría estar indicado en los casos de miocarditis de células gigantes, y por sarcoidosis. El manejo específico para la etiología viral aún no se ha establecido.

El seguimiento por la consulta externa de estos pacientes fue fundamental para determinar clínicamente y por ecocardiografía la suspensión o no del tratamiento otorgado al egreso hospitalario.

En el caso de los biomarcadores no específicos de inflamación como son la cuenta leucocitaria, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación eritrocitaria, cuyos valores normales no excluyen el diagnóstico de miocarditis. En cambio, la troponina I y la troponina T son marcadores específicos de daño en cardiomiocitos.

En este estudio se observó que la mala evolución de los pacientes estaba condicionada por la presencia de virus ya identificados como causantes de infecciones persistentes y por lo tanto de secuelas a largo plazo; en este caso, adenovirus A y B, causando en tejido miocárdico

en el momento de la biopsia miocarditis moderada a extensa, como se ha reportado en la literatura, y por lo tanto es muy probable que la terapia inmunosupresora sea de elección en estos casos.

La biopsia endomiocárdica fue de gran importancia en el 100% de los casos, y el administrar inmunosupresores basados en los resultados de ésta, lleva a pensar que podría ser benéfico también el 100% de los casos, aún cuando la etiología infecciosa no esté clara.

Protocolizar un abordaje y tratamiento de cierta enfermedad, en este caso, miocarditis aguda, no solo depende de lo descrito en la literatura, creo que también tiene que aplicarse la experiencia obtenida como Institución; y si bien no somos un parámetro de referencia mundial, a nivel nacional, nuestro Hospital recibe la mayor cantidad de estos casos, y sobretodo documentados por biopsia endomiocárdica.

Es por esto, que creo que al mostrar un análisis detallado del abordaje, tratamiento, evolución, y correlacionarlo con una revisión de la literatura, podríamos tener nuestro propio protocolo inicial para estos pacientes.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	SEPT 13	NOV 13	ENE 14	MAR 14	MAY 14	JUN 14	JUL 14
Presentación de tema de tesis, revisión de la literatura							
Recolección de pacientes y datos							
Revisión de biopsias							
Análisis estadístico de los datos.							
Discusión y conclusiones							
Entrega de tesis							
Revisión de tesis							

BIBLIOGRAFÍA

1. Allen H, Driscoll D. et.al. Moss y Adams Heart disease in infants, children, and adolescents. Including fetus and young adult. Lippincot Williams and Wilkins, 7ma ed. Vol 2. pp: 1207-1224.
2. Kindermann I, Barth C, et.al. Update on Myocarditis. Journal American College of Cardiology. 2012, 59(9): 779-92.
3. Mckenna RP. Report of the 1995 World Health Organization / International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies Specific Cardiomyopathies. Circulation. 1996;93:841–2.
4. Schultz JC, Hilliard A a, Cooper LT, Rihal CS. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic. 2009 Nov;84(11):1001–9
5. Cooper LT, Hare JM, Tazelaar HD, Edwards WD, Starling RC, Deng MC, et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. The American journal of cardiology. Elsevier Inc.; 2008 Dec 1;102(11):1535–9.
6. Toshiaki J, Sakamoto R, et. al. Myocarditis in a pediatric case of pandemic 2009H1N1 influenza. Pediatrics International. Aug2012, Vol. 54 Issue 4, p558-562.
7. Canter C, Simpson K. Diagnosis and Treatment of Myocarditis in Children in the Current Era. Circulation. Enero 2014; 129:115-128.
8. Martino T, Petric M, et.al. The coxakie adenovirus receptor (CAR) is used by reference strains and clinical isolates representing all 6 serotypes of coxakievirus group B and by swine vesicular disease virus. J Virol.2000; 271:99-108.
9. May L, Patton D, Fruitman D. The evolving approach to paediatric myocarditis: a review of the current literature. Cardiology in the Young. 2011. 21: 241-251.
10. Rose N. Myocarditis: Infection Versus Autoimmunity. Journal of Clinical Immunology. 2009. 29(6):730-737.
11. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ V, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. European heart journal. 2008 Oct;29(19):2388–442.
12. Bahk TJ, Daniels MD, Leon JS, Wang K, Engman DM. Comparison of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockade for the Prevention of Experimental Autoimmune Myocarditis. 2009;125(1):85–93.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

El tipo de estudio que elegí es retrospectivo, debido a que somos un hospital de concentración, que tiene la cantidad de casos necesarios reunidos en un periodo largo de tiempo, para tomarse como parámetro.

La importancia de tomar casos previos de pacientes de un Hospital, no solo radica en el número de éstos, sino también el abordaje, tratamiento y seguimiento que se les dio.

En los estudios analíticos cuasiexperimentales, en el caso de ensayos antes y después, se tiene el inconveniente de que al no disponer un grupo control, los resultados son difíciles de interpretar. Por ello, se decidió hacer un análisis descriptivo comparando aquellos casos en los que los pacientes tuvieron una mejoría significativa posterior a cierto tratamiento otorgado, y además determinar qué tipo de tratamiento es el que mayor beneficio tiene en corto plazo.

La ventaja de realizar un estudio retrospectivo, es solo se tienen que recopilar los datos y analizar de manera detallada, sin estar a la espera de resultados.

Por otro lado, la desventaja sería observar que pacientes perdieron seguimiento en la consulta al mejorar su condición.

Considero que dentro de las limitaciones del estudio están que es una muestra pequeña de pacientes con patología confirmada por biopsia, a pesar de ser un estudio analizado en periodo largo de tiempo. Además no se tiene un control homogéneo en la toma de laboratorios ni en el periodo de seguimiento.

ANEXO 1

TABLA 1. CAUSAS DE MIOCARDITIS	
Infeciosa	<p>Viral: adenovirus, echovirus, enterovirus, herpesvirus (CMV, VEB, herpesvirus tipo 6), hepatitis C, VIH, Influenza tipo A, parvovirus B19.</p> <p>Bacteriana: Chlamydia, <i>Corynebacterium diptheriae</i>, legionella, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, mycoplasma, <i>Staphylococo</i>, <i>Streptococo A</i>, <i>Streptococo pneumoniae</i></p> <p>Fúngica: actinomices, aspergillus, candida, cryptococo,</p> <p>Helmíntica: <i>Echinococcus granulosus</i>, <i>Trichinella spiralis</i>.</p> <p>Protozoos: <i>Toxoplasma gondii</i>, <i>Trypanosoma cruzi</i>.</p> <p>Rickettsias: <i>Coxiella burnetti</i>, <i>Rickettsia typhi</i>.</p> <p>Espiroquetas: <i>Borrelia burgdorferi</i>, leptospira, <i>Treponema pallidum</i>.</p>
Enfermedades autoinmunes	Enfermedad celiaca, Síndrome de Churg Strauss, Enfermedad de Crohn, dermatomiositis, miocarditis de células gigantes, síndrome hipereosinofílico, enfermedad de Kawasaki, Lupus, miocarditis linfocítica, sarcoidosis, escleroderma, colitis ulcerativa.
Reacciones de hipersensibilidad	Penicilina, ampicilina, cefalosporinas, tetraciclinas, sulfonamidas, benzodiazepinas, clozapina, diuréticos tiazídicos y de asa, metildopa, vacuna antiviruela, toxoide tetánico, antidepresivos tricíclicos.
Reacciones tóxicas a drogas	Anfetaminas, antraciclinas, catecolaminas, cocaína, ciclofosfamida, 5 fluororacilo, fenitoína, etanol
Otros	Arsénico, cobre, hierro, radioterapia, tirotoxicosis.

Canter C, Simpson K. Diagnosis and Treatment of Myocarditis in Children in the Current Era. Circulation. Enero 2014; 129:115-128

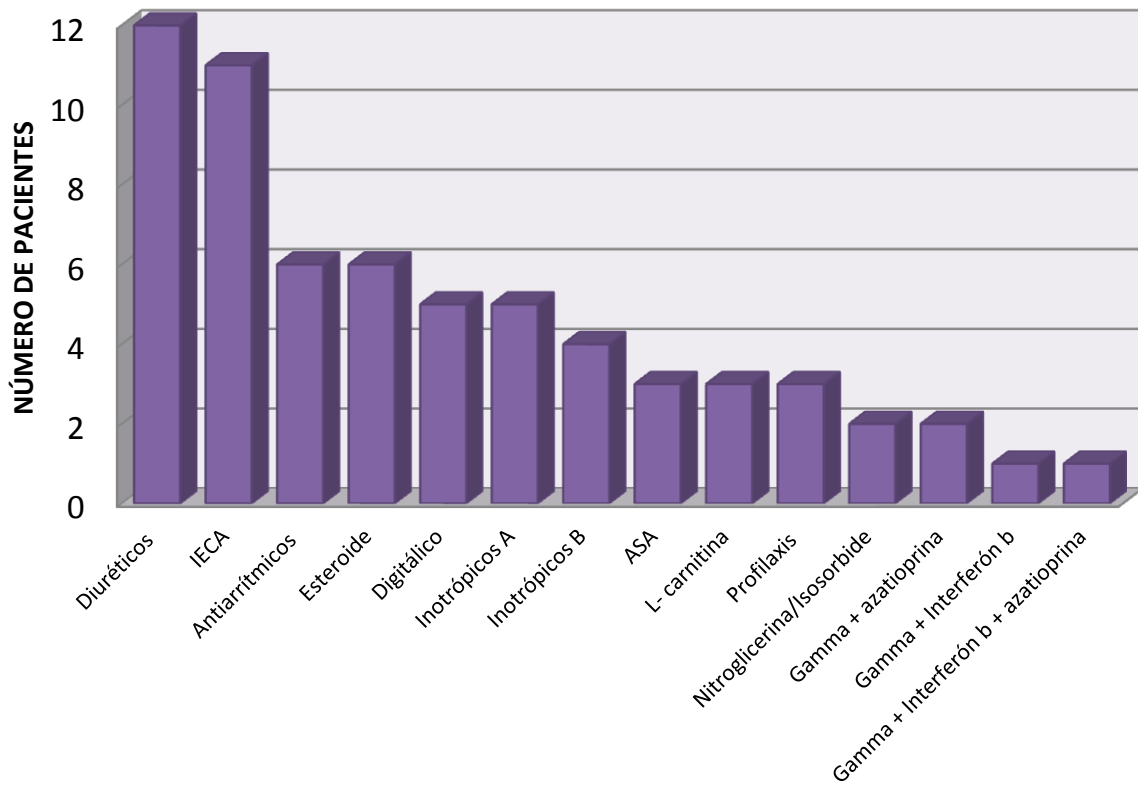
ANEXO 2

TABLA 2. FRACCIÓN DE EYECCIÓN DE FRACCIÓN DE ACORTAMIENTO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN LOS 12 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MIOCARDITIS

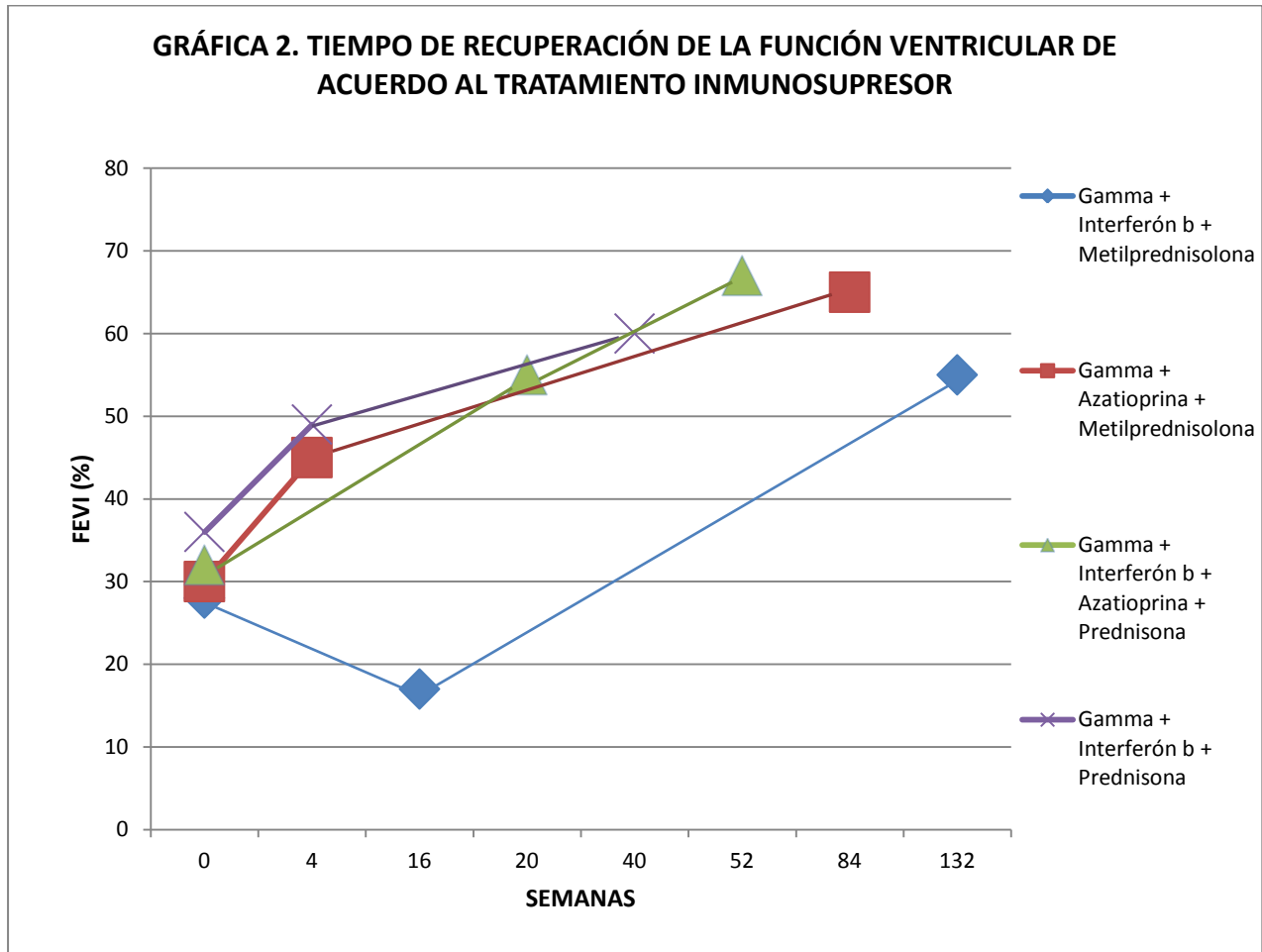
Número de paciente	FEVI inicial (%)	FA inicial (%)	FEVI final (%)	FA final (%)
1	37	18	52	38
2	27	18	67	37
3	30	13	75	41
4	28	15	55	22
5	23	15	Defunción	
6	30	18	Perdió seguimiento	
7	32	14	55	27
8	25	12	Defunción	
9	36	15	65	31
10	26	14	Perdió seguimiento	
11	23	15	Trasplante	
12	24	13	Perdió seguimiento	

ANEXO 3

GRÁFICA 1. TRATAMIENTO EMPLEADO EN 12 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MIOCARDITIS



ANEXO 4



ANEXO 5

TABLA 3. TIEMPO DE RECUPERACIÓN DE LA FEVI EN LOS 4 PACIENTES CON TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Tratamiento	Tiempo de recuperación (semanas)	FEVI			Tasa semanal de crecimiento	Tasa total de crecimiento
		Inicial	Intermedio	Final		
Gamma + Interferón b + Metilprednisolona	133	28	17	55	0.005128	0.964286
Gamma + Azatioprina + Metilprednisolona	85	30	45	65	0.009247	1.166667
Gamma + Interferón b + Azatioprina + Prednisona	53	32	55	67	0.014312	1.09375
Gamma + Interferón b + Prednisona	41	36	49	60	0.012853	0.666667

ANEXO 6

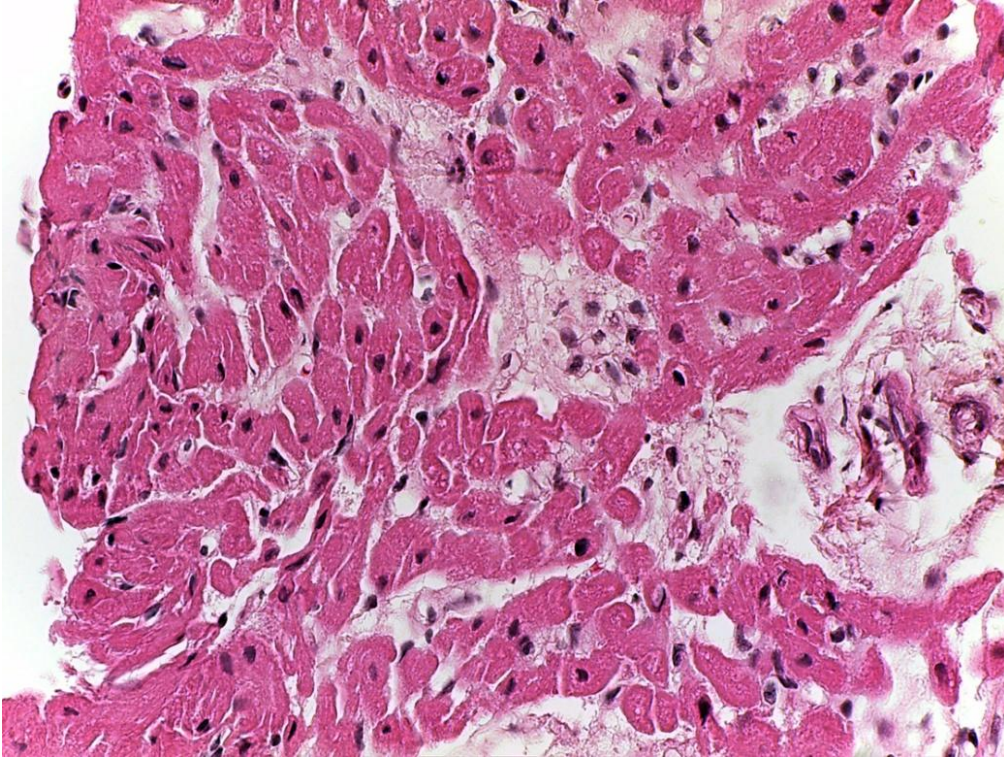


Figura 1a. Biopsia endomiocárdica: infiltrado de células inflamatorias, necrosis (fragmentación de células miocárdicas) y edema.

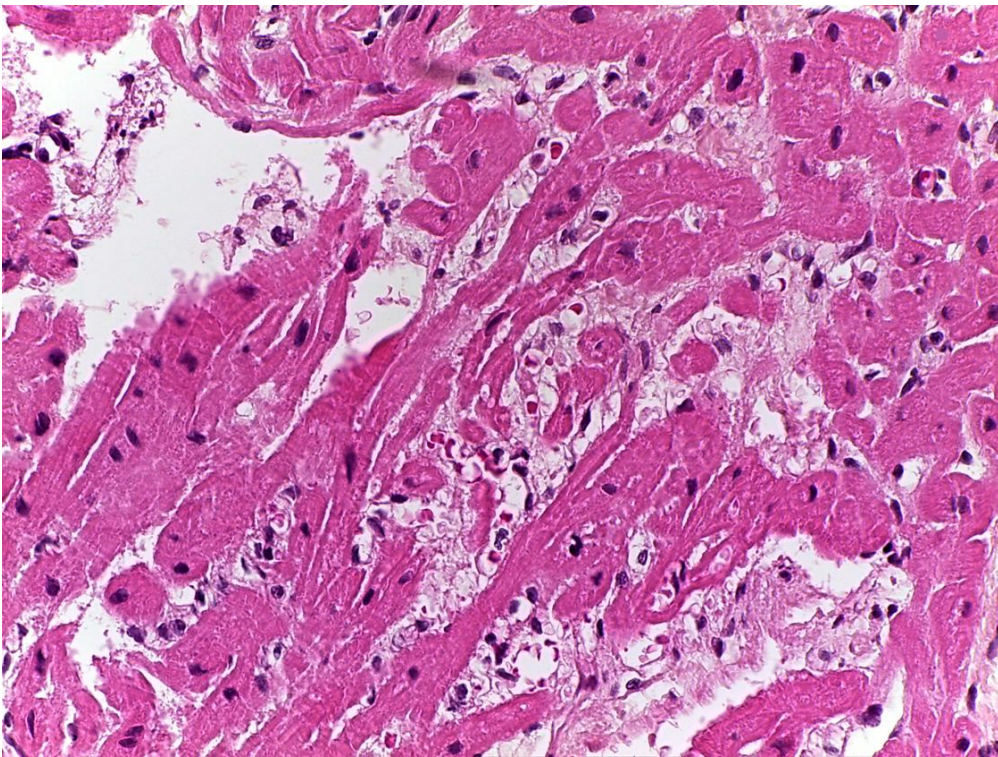


Figura 1b. Biopsia endomiocárdica; fragmentación de células miocárdicas (necrosis).

ANEXO 7

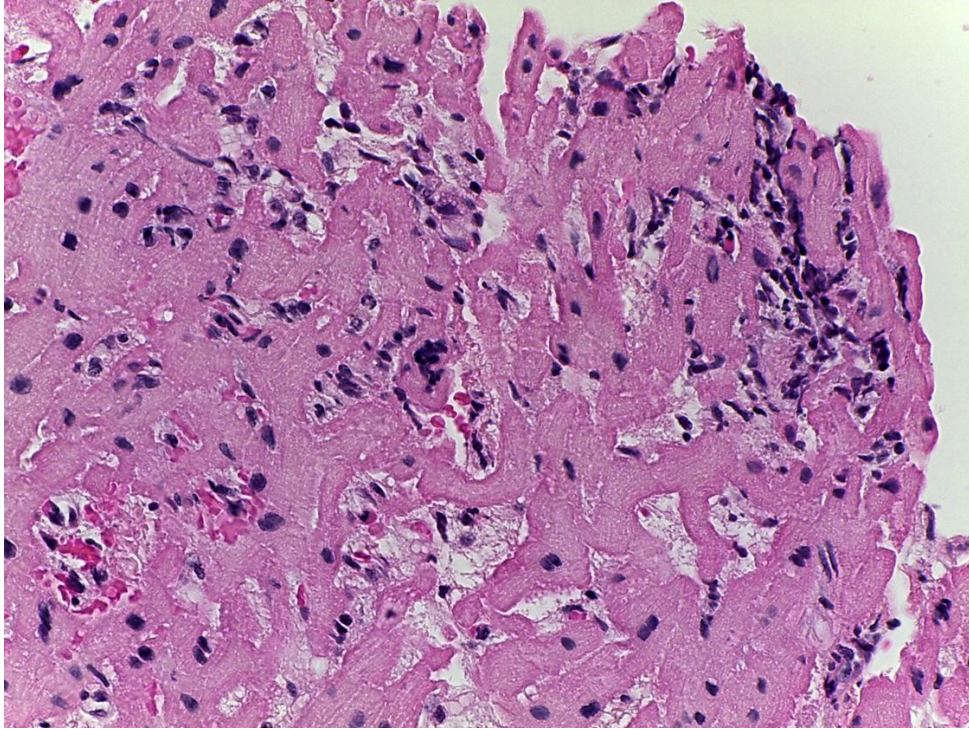


Figura 1c. Biopsia endomiocárdica: se muestra aún infiltrado inflamatorio, sin necrosis.

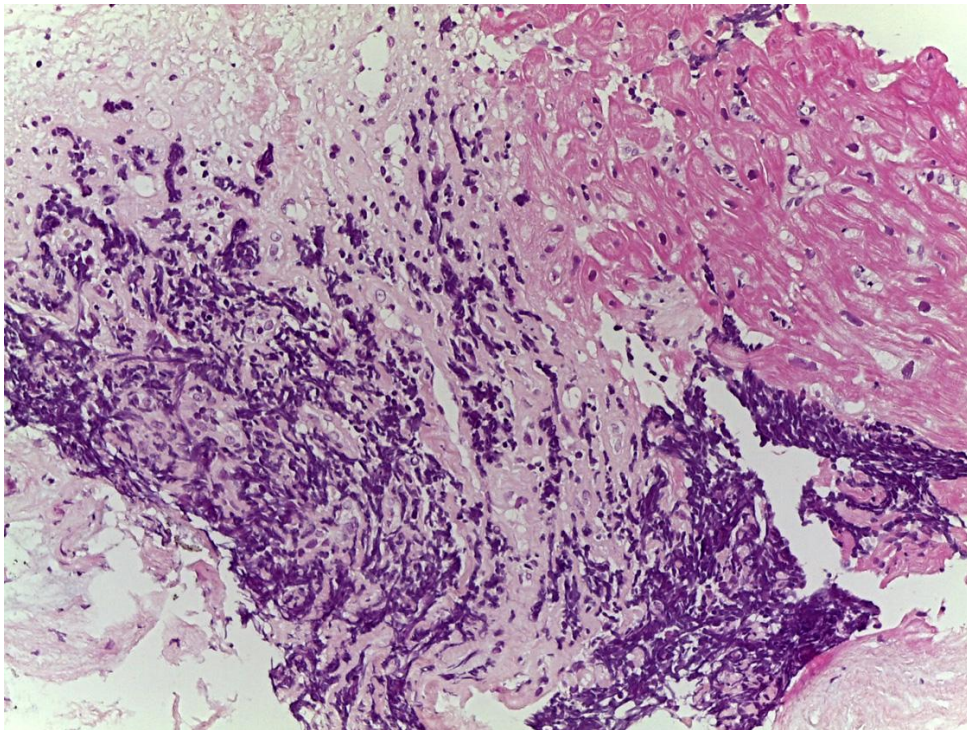


Figura 2. Biopsia endomiocárdica: se muestra destrucción miocárdica, a la orilla se ve el endocardio infiltrado de células inflamatorias.

ANEXO 8

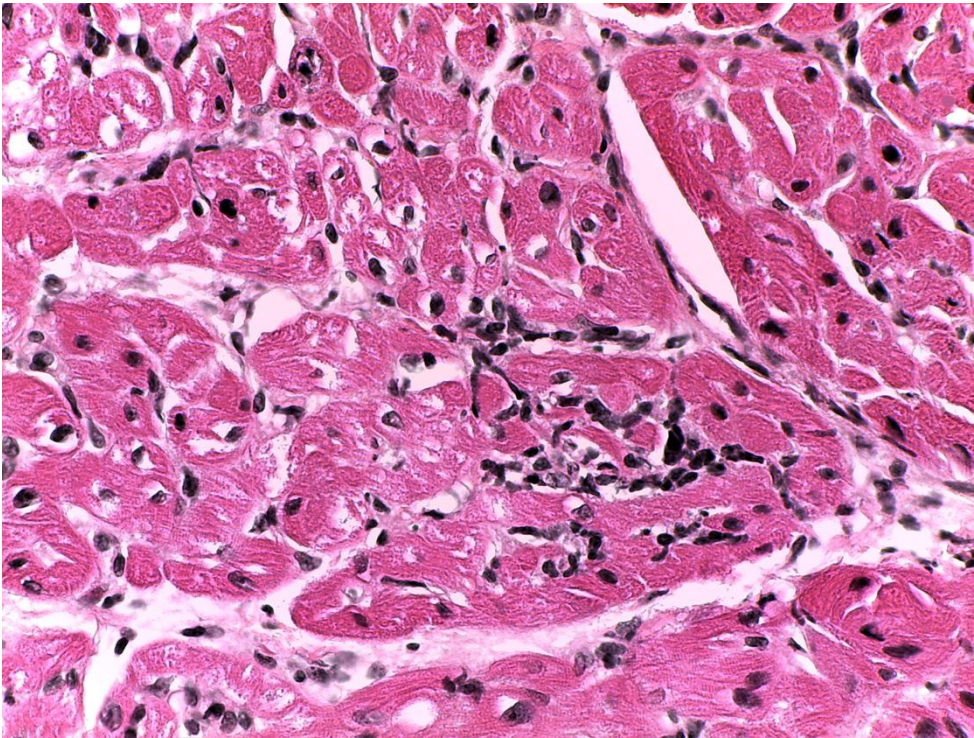


Figura 3. Biopsia endomiocárdica: se muestra infiltrado inflamatorio, destrucción celular y edema.

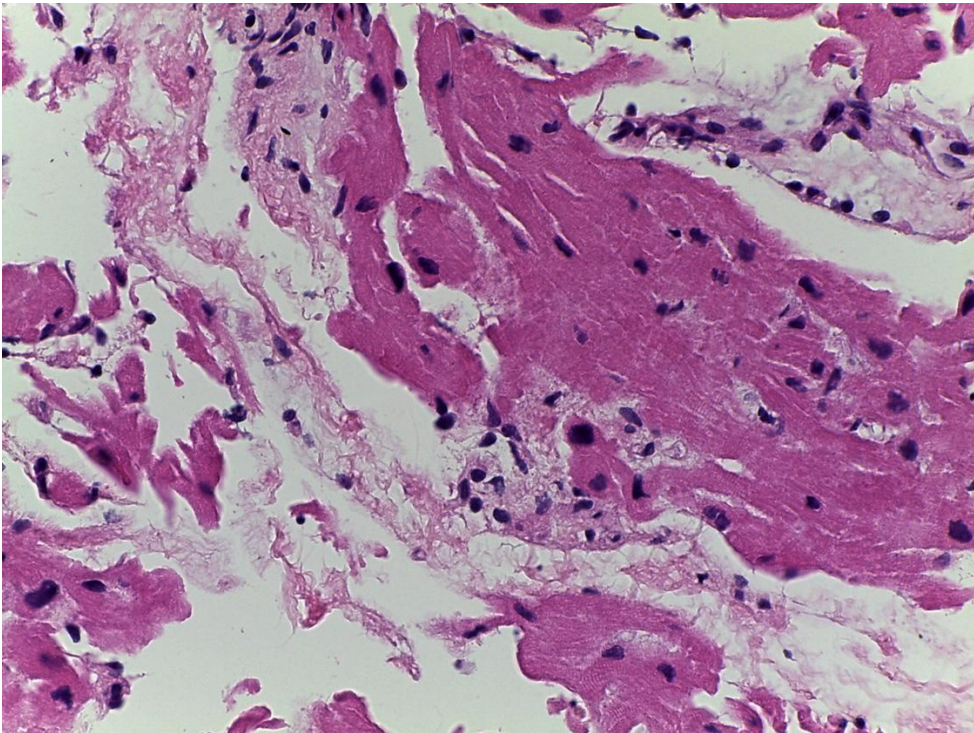


Figura 4. Biopsia endomiocárdica: se observa fibrosis intersticial e infiltrado inflamatorio.

ANEXO 9

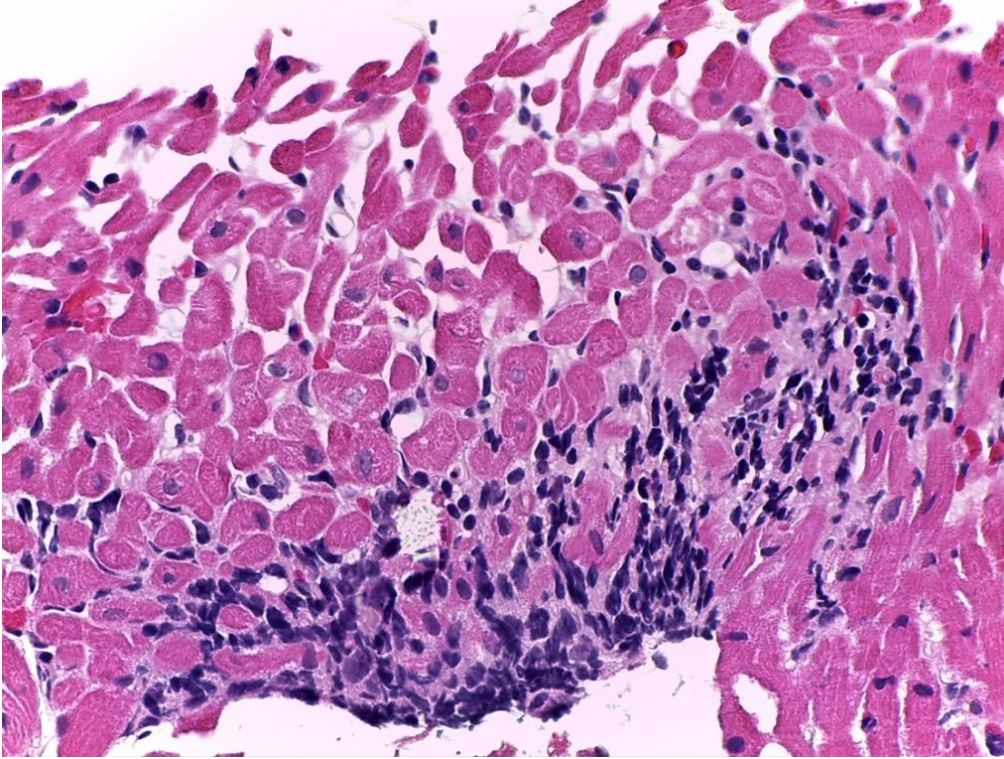


Figura 5. Biopsia endomiocárdica: infiltrado intersticial, células inflamatorias

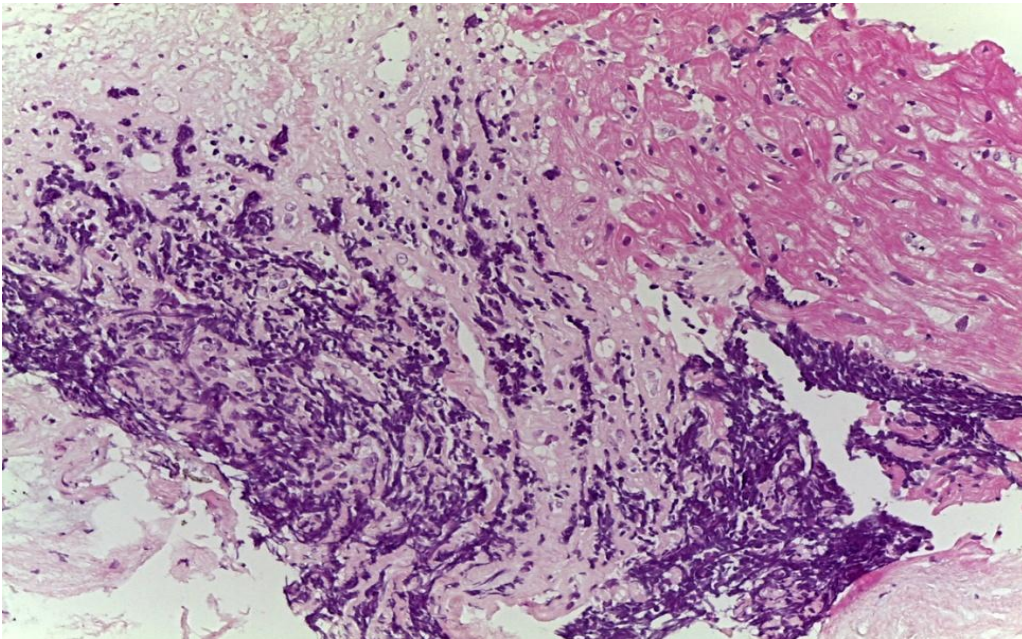
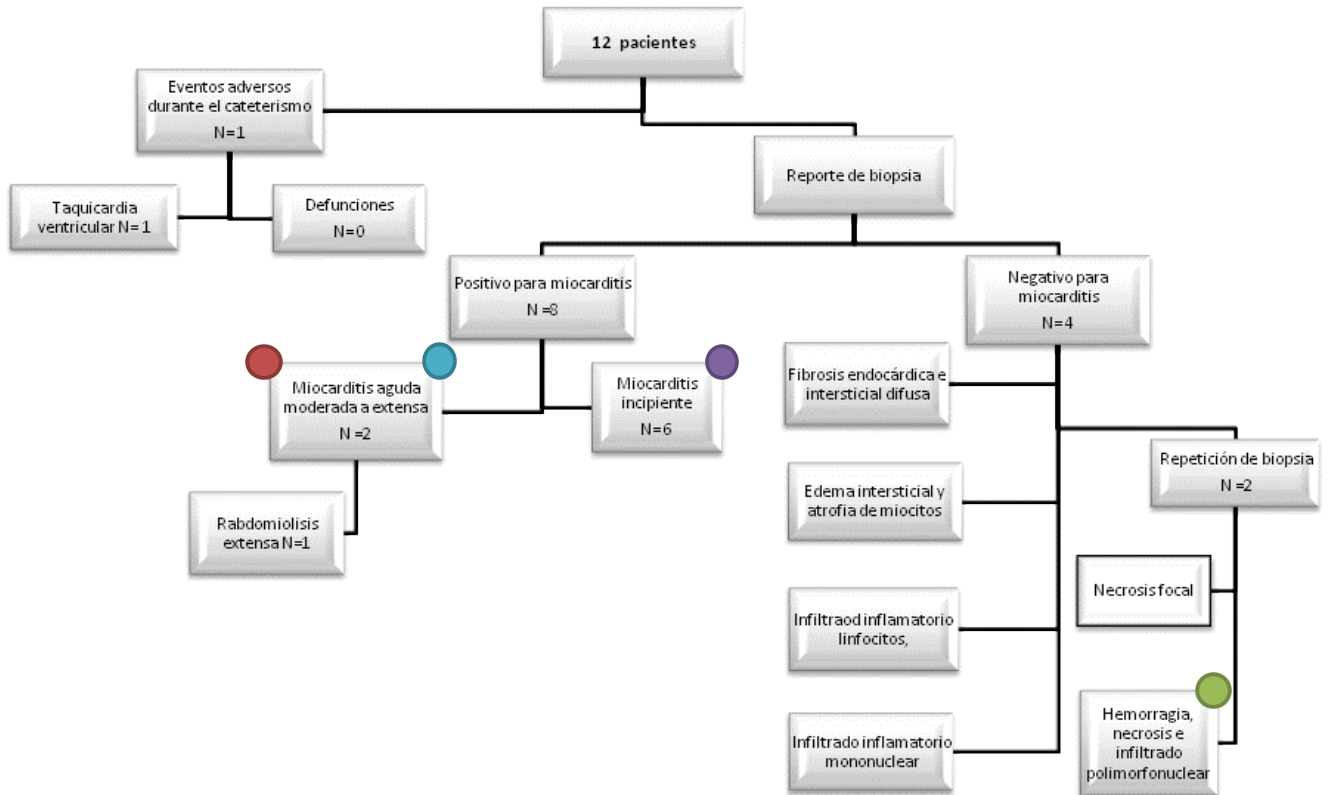


Fig 6. Biopsia miocárdica: infiltrado de células inflamatorias, fibrosis y necrosis.

ANEXO 10

DIAGRAMA DE FLUJO: DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE LOS 12 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MIOCARDITIS DOCUMENTADOS POR BIOPSIA



Aquellos pacientes reportados inicialmente como negativo a miocarditis, no reunían los criterios de Dallas completos, por lo que en dos de ellos debido a la evolución, se repitió la biopsia, completando el resto de los criterios. En los otros dos solo permaneció el infiltrado inflamatorio.

Las casillas marcadas con círculos de colores, representan a los pacientes que recibieron terapia inmunosupresora e inmunomoduladora, según se describe en las gráficas previas.