



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Especialidad en Medicina Interna

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**MIOCARDITIS LÚPICA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ECOCARDIOGRÁFICAS Y
RADIOLÓGICAS.**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA MARÍA DEL CARMEN ZAMORA MEDINA

TUTORES DE TESIS

DRA HILDA ESTHER FRAGOSO LOYO

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR YEMIL ATISHA FREGOSO

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

MÉXICO, D.F., 29 DE JULIO DE 2014



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.

ÍNDICE	Página
I. Identificación	3
II. Síntesis	4
III. Antecedentes bibliográficos	5
IV. Planteamiento del problema	14
V. Justificación.....	14
VI. Objetivos	15
VII. Diseño del estudio	16
VIII. Metodología	16
IX. Análisis estadístico	18
X. Resultados	18
XI. Discusión	22
XII. Conclusiones	25

I. IDENTIFICACIÓN

a) TÍTULO

Miocarditis lúpica aguda: Características clínicas, ecocardiográficas y radiológicas.

b) AUTORES:

Dr. María del Carmen Zamora Medina.

Residente de Medicina Interna.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Dra Hilda Fragoso Loyo

Médico adscrito al Departamento de Reumatología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Dr. Yemil Atisha Fregoso

Médico adscrito a la Dirección Médica.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

INSTITUCIONES PARTICIPANTES:

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

II. SÍNTESIS DEL PROYECTO:

El Lupus Eritematoso Generalizado es una enfermedad inflamatoria multiorgánica que afecta principalmente mujeres y se asocia con una alta morbilidad y mortalidad cardiovascular. La afección cardíaca puede ser secundaria a alteraciones en arterias coronarias derivando en síndromes coronarios agudos, o no isquémica, como la pericarditis, miocarditis, endocarditis y alteraciones en la conducción cardíaca.

La miocarditis lúpica es una entidad poco frecuente en comparación con las otras alteraciones cardíacas observadas en pacientes con lupus. Su prevalencia es varía de acuerdo a la bibliografía, sin embargo se estima entre 3-15%.

La presentación clínica puede ser variable, desde presentaciones asintomáticas únicamente con alteraciones electrocardiográficas o ecocardiográficas, hasta datos clínicos de insuficiencia cardíaca, arritmias y colapso hemodinámico. El diagnóstico diferencial es principalmente con la cardiopatía isquémica, ya que así como la miocarditis, puede también presentar elevación de biomarcadores como Troponina I, anormalidades en el segmento ST y alteraciones en la contractilidad segmentaria en ecocardiograma.

Si bien el estándar de oro para el diagnóstico sigue siendo la biopsia endomiocárdica, actualmente existen herramientas diagnósticas no invasivas, que junto con la clínica de falla cardíaca y elevación de biomarcadores, permiten establecer el diagnóstico de miocarditis lúpica con bastante certeza.

Las nuevas modalidades de ecocardiografía como Doppler tisular y ecocardiograma Strain permiten conocer la contractilidad regional de forma más exacta, por medio de mediciones de índices de deformación cardíaca, presentando una ventaja con respecto al ecocardiograma convencional. Existen pocos estudios a la fecha que evalúan su rol como estudio diagnóstico y de seguimiento en los pacientes con miocarditis, todos ellos realizados en pacientes con miocarditis de etiología viral. Por el momento no se ha evaluado como herramienta diagnóstica y de seguimiento en los pacientes con miocarditis lúpica.

La Resonancia Magnética Cardíaca ha resultado útil para el diagnóstico temprano de miocarditis en estos pacientes, incluso en aquellos con curso subclínico; utilizando diferentes secuencias es posible determinar la presencia de edema, permeabilidad de membrana de los miocitos y fibrosis. Hasta el momento, no se ha determinado su papel como estudio para seguimiento de los pacientes con miocarditis lúpica, sin embargo, al tratarse de un estudio no invasivo y cada vez más disponible, se hace necesario evaluar su utilidad para el seguimiento de estos pacientes.

III. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS:

El Lupus Eritematoso Generalizado puede presentar manifestaciones cardiacas hasta en el 50% de los pacientes, afectando todas las estructuras, incluyendo pericardio, endocardio, miocardio, arterias coronarias, tejido de conducción y válvulas cardíacas¹. La miocarditis es una manifestación rara pero potencialmente fatal caracterizada por infiltración de células inflamatorias y consecuente lesión miocárdica, esto sin la presencia de obstrucción de los vasos coronarios². La miocarditis (independientemente de la etiología), es una de las causas más frecuentes de falla cardiaca en personas menores de 40 años, y es considerado un precursor de la cardiomiopatía dilatada, ya que entre 10-20% de los pacientes desarrollan esta complicación, incluso en la ausencia de síntomas clínicos.³ Por su parte, la miocarditis se ha establecido como etiología de cardiomiopatía dilatada en el 5-10% de los pacientes en un estudio prospectivo. Debido a la morbilidad asociada es necesario la sospecha diagnóstica y un tratamiento agresivo para evitar las complicaciones agudas y crónicas asociadas con la miocarditis.

La miocarditis se manifiesta clínicamente en el 3-15% de los pacientes con LEG, sin embargo en una serie de pacientes sometidos a autopsia entre 1950 y 1960 se documentó que el 57% de ellos tenían hallazgo de miocarditis lúpica postmortem⁴. En un estudio más reciente, Panchal y colaboradores reportaron un menor porcentaje de miocarditis lúpica en autopsias, siendo de un 26%.⁵ Esto último sugiere que la miocarditis lúpica puede presentarse de forma subclínica en la mayoría de los casos.

El mecanismo fisiopatológico sugerido para la afección miocárdica en el caso de pacientes con LEG es mediada por complejos inmunes, con hallazgo por estudios de inmunofluorescencia de depósitos de complemento y complejos inmunes granulares finos en la paredes y tejidos perivasculares de las células miocárdicas.⁶

La presentación clínica de los pacientes con miocarditis lúpica es heterogénea y poco específica, puede variar desde la presencia de palpitaciones, dolor torácico inespecífico y disnea, hasta manifestarse como muerte súbita, arritmias, bloqueo AV alto grado, inestabilidad hemodinámica y falla cardiaca. Al igual que los síntomas, los signos a la exploración física son inespecíficos e incluyen la presencia de taquicardia persistente e inapropiada, soplos cardíacos, ritmo de galope, frote pericárdico, ingurgitación yugular y disminución en la intensidad del S1.⁷

En una serie de 24 pacientes con miocarditis lúpica, los síntomas más frecuentes fueron disnea (79%), dolor torácico (58%), edema periférico (42%) y fiebre (38%). Los signos clínicos más frecuentes en esta misma serie de pacientes fueron la presencia de estertores (63%), ingurgitación yugular (46%), soplo cardiaco nuevo (46%), edema en extremidades inferiores (46%) y presencia de S3 (21%).⁸ En otra serie de 11 pacientes con miocarditis lúpica en Singapur se describieron prevalencia de signos y síntomas muy similares a la serie previamente mencionada, destacando la presencia de disnea (91%), fiebre (55%), estertores (72%) e ingurgitación yugular (54%).⁸

De acuerdo a la serie de casos oriental, la mayoría de los pacientes presentan datos de actividad extracardiaca al momento del diagnóstico, con un índice de actividad calculado por la escala SLEDAI de 16.⁹ Así mismo, los hallazgos de laboratorio más relevantes en estos pacientes son hipocomplementemia (70-89%), linfopenia (63%), anemia (42-54%), proteinuria (43-95%) y elevación de VSG >20 mm/hr (100%).

La elevación de biomarcadores de daño miocárdico, como Troponina I, puede ser útil en los pacientes con sospecha de miocarditis, sin embargo su sensibilidad en una determinación aislada en general es baja. En un estudio de 80 pacientes con sospecha de miocarditis se reportó que sólo el 35 % presentaba niveles elevados de troponinas¹⁰. Asimismo, otro estudio realizado por Smith y colaboradores, evaluó la sensibilidad de la troponina I para detectar miocarditis en un subgrupo de pacientes del Multicenter Myocarditis Treatment Trial, y encontró una sensibilidad de 34% y una especificidad del 84%¹¹. Se ha propuesto la presencia de autoanticuerpos antitroponina en suero de estos pacientes con miocarditis lúpica, lo que explicaría la alta tasa de falsos negativos. En modelos animales se ha demostrado la asociación entre los anticuerpos antitroponina y la disfunción miocárdica¹², sin embargo en humanos el papel de estos anticuerpos no se ha determinado. En contraste a estos hallazgos previos, en una serie reciente de 24 pacientes con miocarditis lúpica de la Clínica Mayo se reportó una elevación de troponina I (>0.03 mcg/L) en el 90% de los pacientes⁸. Esta diferencia podría estar asociada con los puntos de corte utilizados para determinar una elevación de este biomarcador así como los métodos utilizados para la medición del mismo.

Otros biomarcadores utilizados como indicadores de estrés miocárdico en patologías como la insuficiencia cardiaca son el Péptido Natriurético Cerebral (BNP) y su precursor el pro BNP. Son sintetizados en los miocitos cardiacos, siendo liberado a la circulación en presencia de dilatación ventricular o en condiciones que aumenten la distensión y el estrés en la pared ventricular. Aunque se ha descrito la elevación de niveles de BNP en pacientes con miocarditis y cardiomiopatía dilatada, hasta el momento no se ha documentado su elevación de este biomarcador en los pacientes con miocarditis lúpica, ni se ha descrito en la serie de casos publicados. Si bien ha demostrado su utilidad en el diagnóstico y valoración de los pacientes con insuficiencia cardiaca, su utilidad como herramienta diagnóstica en los casos de miocarditis lúpica aún no está determinado.

En los pacientes con miocarditis lúpica pueden observarse alteraciones electrocardiográficas no específicas como taquicardia sinusal, alteraciones en la onda T y en el segmento ST, así como elevación del segmento ST que simula un infarto agudo de miocardio. Otras alteraciones que pueden observarse son bloqueo AV, así como arritmias ventriculares y supraventriculares. En la serie de pacientes con miocarditis lúpica de la Clínica Mayo mencionada previamente, se reportaron cambios inespecíficos en el segmento ST y onda T en el 79% de los pacientes, siendo la alteración electrocardiográfica más frecuente. Otros hallazgos relevantes fueron la presencia de taquicardia sinusal y bloqueo de conducción cardiaca en el 25% de los pacientes.⁸ A pesar de estas alteraciones electrocardiográficas observadas en los pacientes con miocarditis lúpica, la sensibilidad del electrocardiograma para el diagnóstico de miocarditis es baja (aproximadamente

el 47%)¹³, así mismo ninguno de estos hallazgos es específico de miocarditis por lo que su uso como herramienta diagnóstica es limitado.

La biopsia endomiocárdica es el estándar de oro para establecer el diagnóstico de miocarditis lúpica. De acuerdo a los criterios de Dallas se define miocarditis aguda como la evidencia histológica de infiltrado linfocítico asociado a necrosis de miocitos, en ausencia de esto último se define como miocarditis limítrofe.¹⁴ Sin embargo, establecer el diagnóstico de miocarditis basado en los criterios de Dallas tiene importantes limitaciones, siendo una de ellas la variabilidad interobservador que existe al interpretar las muestras. Así mismo la biopsia endomiocárdica es un procedimiento invasivo y con baja sensibilidad (20%), resultando en una alta tasa de falsos negativos. Esto secundario a la afección focal del miocardio, por lo que la muestra histológica obtenida por este medio no siempre resulta con las alteraciones histológicas características.

Así mismo las complicaciones asociadas al procedimiento, como perforación cardiaca y evento vascular cerebral (EVC), reportadas en el 1% hasta el 6% de los pacientes, hacen del mismo un procedimiento con baja rentabilidad diagnóstica y alta morbilidad asociada. Los hallazgos histopatológicos característicos de la miocarditis lúpica son la presencia de infiltrado perivascular e intersticial de células mononucleares; en casos más avanzados es posible observar degeneración de miocitos, fibrosis y tejido de cicatrización.⁶

Actualmente las indicaciones para realizar biopsia endomiocárdica de acuerdo a las recomendaciones de la American Heart Society y la European Society of Cardiology con una recomendación clase I son únicamente dos: aquellos pacientes que se presentan con falla cardiaca grave de inicio súbito con requerimiento de inotrópicos o soporte mecánico circulatorio que se presenta 2 semanas después de una infección viral. Otra indicación es en los pacientes que presentan cardiomiopatía dilatada fulminante o aguda con taquicardia ventricular sintomática o sostenida, bloqueo AV de alto grado o con mala respuesta al tratamiento, en estos casos se debe realizar biopsia para descartarse miocarditis de células gigantes.^{15,16}

En los últimos años, el desarrollo de nuevas técnicas de imagen no invasivas, como el Ecocardiograma con Doppler tisular y la Resonancia Magnética Cardíaca (RMC), como alternativa para la evaluación y diagnóstico de miocarditis autoinmune, particularmente lúpica, ha permitido el abordaje inicial y diagnóstico temprano de los pacientes con sospecha de miocarditis sin la necesidad de realizar procedimientos invasivos como la biopsia endomiocárdica.¹⁷

El ecocardiograma transtóraco es un estudio reproducible, no invasivo y disponible que permite evaluar el tamaño de las cavidades cardíacas, la contractilidad de las paredes y la fracción de eyección. Así mismo permite evaluar la función valvular y el pericardio, estructuras que pueden afectarse de forma concomitante en los pacientes con miocarditis lúpica. Además el ecocardiograma puede resultar útil en el seguimiento de los pacientes y valorar la respuesta al tratamiento para determinar el pronóstico.⁸ Si bien no existen datos ecocardiográficos patognomónicos de miocarditis lúpica, los hallazgos ecocardiográficos sugerentes de miocarditis son la presencia de disfunción miocárdica global o regional, disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y dilatación del mismo.¹⁷ Asimismo, la disfunción del ventrículo derecho se

identificó como un predictor independiente de mal pronóstico, incluyendo muerte y necesidad de trasplante cardíaco, y se ha reportado en el 23% de los pacientes con miocarditis demostrada por biopsia endomiocárdica.¹⁸ En las series de casos y reportes de casos publicados hasta la fecha se han descrito la presencia de alteraciones ecocardiográficas en casi todos los pacientes, siendo las más frecuentes la disminución en la fracción de eyección, anomalías en la movilidad segmentaria e hipocinesia global.

Existen nuevas modalidades de ecocardiografía como el Doppler tisular y Strain que permiten evaluar la contractilidad regional, el flujo sanguíneo miocárdico, la integridad microvascular, así como la función. En un reporte de caso de miocarditis publicado por Alfonso y colaboradores se describieron los hallazgos evidentes por ecocardiografía Strain como edema regional, anomalías focales de perfusión miocárdica y disfunción contráctil regional; mismos que correlacionaron muy estrechamente con aquellos observados en la RMC realizada en el mismo paciente.¹⁹

Strain y Strain rate son índices cuantitativos de deformación miocárdica regional y global, que pueden ser verificados por la técnica de rastreo de puntos (speckle tracking) a través de la ecocardiografía bidimensional, presentando como ventaja una menor variabilidad intra e interobservador respecto al obtenido por Doppler tisular. El strain es definido como el cambio fraccional en la longitud de un segmento del miocardio, expresado en porcentaje. Por convención, un valor positivo de strain refleja el alargamiento con relación a su tamaño original, mientras que un valor negativo está relacionado al acortamiento del tamaño del objeto.

En un estudio se evaluó el papel de la ecocardiografía de rastreo de puntos (speckle tracking) como una herramienta diagnóstica y pronóstica en una cohorte retrospectiva de 45 pacientes con sospecha de miocarditis y 83 controles sanos. Los pacientes con miocarditis tuvieron niveles menores en todas las medidas ecocardiográficas: strain circunferencial ($-13.3 \pm 5.6\%$ vs $-22.3 \pm 4\%$), strain rate circunferencial (-0.9 ± 0.3 vs $-1.4 \pm 0.3 \text{ s}^{-1}$), strain longitudinal ($-11.7 \pm 4\%$ vs $-17.7 \pm 1.9\%$) y strain rate longitudinal (-0.7 ± 0.2 vs $-1.0 \pm 0.1 \text{ s}^{-1}$). Además se encontró que por cada disminución del 1% en el strain longitudinal y circunferencial las tasas de riesgo relativo para eventos adversos (incluyendo muerte, trasplante cardíaco, choque cardiogénico, necesidad de desfibrilador implantable, edema pulmonar cardiogénico) fueron de 1.23 (1.10-1.47) y 1.34 (1.14-1.63), respectivamente.²⁰

En otro estudio más reciente publicado en 2013, se evaluó la utilidad de la ecocardiografía de rastreo de puntos en 25 pacientes con diagnóstico de miocarditis aguda de etiología viral. Se realizó el estudio al diagnóstico y los 6 meses de seguimiento, y los hallazgos fueron comparados con biopsias endomiocárdicas tomadas en estos mismo pacientes y en el mismo periodo de tiempo. Todos los pacientes incluidos presentaban datos clínicos de miocarditis (dolor torácico, elevación del ST y niveles altos de biomarcadores), así como cambios histológicos compatibles con miocarditis aguda de acuerdo a los criterios de Dallas. Al diagnóstico, la mayoría de los pacientes presentaban disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ($40.4 \pm 10.3\%$) y en la fracción de acortamiento ($19.3 \pm 4.2\%$), así como dilatación del ventrículo izquierdo. Así mismo en

todos los pacientes al diagnóstico se documentó una disminución en el Strain rate (0.53 ± 0.29 l/s) y Strain longitudinal sistólico ($-8.36 \pm 3.47\%$), aún en los pacientes con fracción de eyección conservada, lo que correlacionó significativamente ($p < 0.0001$) con el grado de inflamación descrito en la biopsia en la fase aguda. En el seguimiento a los 6 meses, el Strain rate y Strain longitudinal sistólico fueron significativamente menores en los pacientes con datos de inflamación en la biopsia de seguimiento, en comparación con los pacientes sin inflamación. Sin embargo, no se encontraron diferencias en las medidas de Strain y Strain longitudinal en el estudio al momento del diagnóstico en los pacientes que recuperaron la función miocárdica en comparación con los que persistieron con inflamación confirmada por biopsia en el seguimiento.²¹

Estos estudios sugieren que las nuevas modalidades de ecocardiografía podrían resultar útiles en el diagnóstico de miocarditis, así como podrían aportar mayor información en comparación con la ecocardiografía convencional. Sería necesario realizar estudios prospectivos comparando estas modalidades de ecocardiografía con la biopsia endomiocárdica y la RMC para determinar su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de miocarditis lúpica. Así mismo, su papel como estudio de imagen de seguimiento en los pacientes con miocarditis lúpica aún no se ha evaluado.

El reciente uso de la RMC como herramienta diagnóstica en los pacientes con sospecha de miocarditis lúpica ha permitido el diagnóstico y tratamiento temprano de los pacientes con miocarditis lúpica, debido a su habilidad para detectar de forma temprana cambios sutiles tanto en los casos con manifestaciones clínicas como aquellos con curso subclínico. De acuerdo a datos recientes de registro EuroCMR, la sospecha de miocarditis fue la indicación más frecuente para solicitar una RM cardíaca.²²

La RMC contribuye al diagnóstico de miocarditis utilizando 3 tipos de imágenes: Reforzamiento relativo (T2 Weighted)), reforzamiento temprano con imágenes en secuencia T1 tomadas 1 minuto después de administrado el material de contraste (reforzamiento global), y reforzamiento tardío en T1 después de 15 minutos de administrado el contraste. La secuencia T2W es un indicador de contenido de agua libre, lo cual aumenta en presencia de inflamación o necrosis, como en el caso de infarto agudo de miocardio o miocarditis. Sin embargo, no es posible diferenciar entre necrosis e inflamación utilizando únicamente imágenes en esta secuencia. Es por ello que deben además realizarse las 2 secuencias ya mencionadas: reforzamiento global y reforzamiento tardío.¹⁷

El aumento en la captación de contraste de forma temprana (reforzamiento global) es debido al aumento en la permeabilidad capilar o al flujo sanguíneo capilar. Este aumento en la permeabilidad capilar es secundario al daño membranal causado por las perforinas de las células T y al proceso mediado por anticuerpos y complemento.

El tercer parámetro que debe ser evaluado es el reforzamiento tardío en secuencia T1. El aumento de la intensidad de señal en el reforzamiento tardío refleja una lesión irreversible, por lo que esta secuencia es útil para determinar la extensión de la lesión, sin embargo, no puede reflejar su temporalidad, es decir, si trata de una lesión aguda o no. Por otra parte, la presencia de edema, no puede diferenciar una lesión reversible o irreversible, pero si es útil para diferenciar una lesión aguda y una crónica. La combinación de ambas secuencias permite determinar la extensión,

reversibilidad y temporalidad de cualquier lesión, así como la distribución regional lo que permite identificar la etiología. Considerando que el principal diagnóstico diferencial de la miocarditis es la cardiopatía isquémica, es esta capacidad para distinguir la distribución de la lesión lo que nos permite diferenciar las 2 entidades. Así en el caso de la cardiopatía isquémica la distribución es regional siguiendo el patrón de vascularización coronaria, sin embargo también puede ser focal, predominantemente intramural y más frecuentemente subepicárdico. En contraste, en el caso de miocarditis, la lesión tiene una distribución focal, respetando el subendocardio.

Datos presentados en el 2009 por Friedrich y colaboradores indican que si todas las secuencias mencionadas se realizan y 2 o más de los criterios se cumplen (edema, aumento en la permeabilidad de membrana y fibrosis), la inflamación miocárdica puede predecirse o descartarse con una precisión diagnóstica del 78%.²³ Así mismo, la sensibilidad y especificidad del reforzamiento tardío con gadolinio de forma aislada en el diagnóstico de miocarditis es aproximadamente del 44 y 100%, respectivamente. Por lo que ausencia del mismo no permite excluir la presencia de miocarditis, pero su presencia si tiene utilidad diagnóstica ya que permite corroborar el diagnóstico.²⁴

Cuando la RMC y la biopsia endomiocárdica son usadas de forma simultánea en un mismo paciente, la primera sirviendo de guía para realizar la segunda, la precisión aumenta de forma considerable, hasta un 95%, al disminuir las limitaciones de cada estudio al realizarlo de forma aislada.²⁵

La RMC utilizando las 3 secuencias mencionadas (reforzamiento relativo, reforzamiento global y reforzamiento tardío) resultan útiles para determinar si existe compromiso miocárdico en pacientes con sospecha de miocarditis lúpica. Además se ha sugerido que la medición de estos parámetros de RMC pueden correlacionar con datos de actividad de la enfermedad. En un estudio publicado en 2008 se evaluó la utilidad de la RMC para el abordaje del compromiso miocárdico en los pacientes con LEG y su correlación con la actividad de la enfermedad. Se estudiaron 20 pacientes con LEG (11 pacientes inactivos ECLAM <5 y 9 pacientes activos ECLAM >5) y 13 controles sanos, en los cuales se realizó RMC incluyendo las secuencias de reforzamiento relativo y reforzamiento tardío. No se encontraron diferencia significativa en la fracción de eyección entre los 3 grupos. Sin embargo si se observó una diferencia significativa en el T2 ratio, que fue mayor en los pacientes con LEG activo (controles 1.7 ± 0.3 , inactivos 1.8 ± 0.2 , activos 2.1 ± 0.2) y correlacionó significativamente con el puntaje de actividad por ECLAM ($r=0.49$, $p=0.037$). Además en 3 pacientes con LEG activo se observó reforzamiento tardío en T1, involucrando característicamente los segmentos inferolateral y respetando el subendocardio. Se realizó una RMC de seguimiento en 8 pacientes (5 pacientes activos y 3 pacientes inactivos) a los 6 ± 4 meses. En los pacientes activos al inicio del estudio, el ECLAM disminuyó de 7 ± 2 a 2 ± 0.7 ($p=0.039$), lo cual se asoció con una reducción en el T2 ratio (2.2 ± 0.2 a 1.1 ± 0.3 $p=0.043$).²⁶

Asimismo, la RMC ha demostrado su utilidad para identificar datos de daño miocárdico en pacientes con datos de actividad lúpica pero sin manifestaciones clínicas sugerentes de miocarditis, es decir con curso subclínico. En un estudio prospectivo publicado en 2005 se

determinó si existía diferencia en la relajividad miocárdica en la secuencia T2 (índice de señal de tejidos blandos, con mayores niveles sugerentes de aumento del contenido de agua) en pacientes con LEG activo, pacientes sin datos de actividad de lupus y pacientes controles sin lupus ni sospecha de miocarditis. Se incluyeron 11 pacientes con LEG (6 de ellos con datos de actividad y 5 sin actividad), y 5 pacientes sanos como controles. Los pacientes con LEG activo presentaron significativamente mayores niveles de relajividad en T2 en comparación con pacientes sin actividad por LES y los controles sanos, sin diferencia significativa entre los pacientes sin actividad y los controles sanos. Además, en el seguimiento de los pacientes en el grupo de actividad, al mejorar y mantenerse inactivos fueron reevaluados, mostrando una disminución en los tiempos de relajividad. Estos hallazgos resultan relevantes ya que muestran la capacidad de la RMC de identificar alteraciones miocárdicas incluso en ausencia de signos y síntomas clínicos de miocarditis lúpica, por lo que podría ser posible identificar a los pacientes con un curso subclínico de la enfermedad.²⁷

En cuanto al tratamiento, no existen guías de manejo para miocarditis lúpica ni estudios clínicos aleatorizados de tratamiento debido a la baja prevalencia de esta entidad. Por este motivo, las opciones de tratamiento están basadas en experiencia clínica y reportes de casos. Las dosis altas de esteroides vía oral (prednisona 1 mg/kg) y los pulsos intravenosos (metilprednisolona 1 gr/día) son las opciones terapéuticas más utilizadas, y consideradas por algunos autores como la primera línea de tratamiento.²⁸ En la serie de casos más grande de miocarditis lúpica publicada, el 88% de los pacientes recibieron dosis altas de esteroides como tratamiento inmunosupresor.⁸ En la serie de casos de Singapur todos los pacientes recibieron esteroides a dosis altas, de los cuales el 82% lo recibieron vía parenteral de forma inicial, con posterior cambio a vía oral.⁹ Otras opciones de tratamiento inmunosupresor incluyen pulsos mensuales de ciclofosfamida intravenosa a dosis de 0.3- 0.75 g/m² por 6 meses, mismo que se administró en el 63% de los 11 pacientes con miocarditis lúpica en Singapur⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moder K, Miller T, Tazelaar H. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1999;74:275-284.
2. Cooper Jr LT. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009;360:1526-38
3. Leuschner F, Katus HA, Kaya Z. Autoimmune miocarditis: past, present and future. *J Autoimmun* 2009;33:282-9
4. Bulkley BH, Robert WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975;58:243-64
5. Panchal L, Divate S, Vaideeswar P. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus: an autopsy study of 27 patients in India. *J Postgrad Med* 2006;52:5-10
6. Jain D, Halushka MK. Cardiac pathology of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2009;62:584-92

7. Baughman KL. *Clinical presentatios of myocarditis. Heart Fail Clin* 2005;1:1:363-76
8. Zawadowski GM, Klarich KW, Moder KG. *A contemporary case series of lupus myocarditis. Lupus* 2012;21:1378-1384
9. Law WG, Thong BY, Lian TY. *Acute lupus myocarditis: clinical features and outcome of an oriental case series. Lupus* 2005; 14: 827-831
10. Lauer B, Niederau C, Kühl U. *Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1354-9
11. Smith SC, Landenson JH, Mason JW. *Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. Circulation* 1997;95:163-8
12. Nussinovitch U, Shoenfeld Y. *Anti-troponin autoantibodies and the cardiovascular system. Heart* 2010;96:1518-24
13. Morgera T, di Lenarda A, Dreas I, Pinamonti B. *Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. Am Heart J* 1992;124:455-67
14. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD. *Myocarditis. A histopathologic definition and classification. Am J Cardiovasc Pathol* 1987; 1:3-14
15. Cooper L, Baughman KL, Feldman AM. *The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Circulation* 2007;116:2216-23
16. Elamm Ch, Fairweather D, Cooper L. *Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. Heart* 2012;98:835-840.
17. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Kitas G. *Multimodality imaging and the emerging role cardiac magnetic resonance in autoimmune myocarditis. Autoimmunity reviews* 2012; 12: 305-312
18. Mendes LA, Dec GW, Picardi MH. *Right ventricular dysfunction: an independent predictor of adverse outcome in patients with miocarditis. Am Heart J* 1994;128:301-7.
19. Alfonso L, Hari P, Pidlaon V, Kondur A. *Acute miocarditis: can novel echocardiographic techniques assist with diagnosis? Eur J Echocardiogr* 2010 (3).
20. Hsiao JF, Koshino Y, Bonnicksen C, Yu Y. *Speckle tracking echocardiography in acute miocarditi. In J Cardiovasc Imaging* 2013; 29:275-284.
21. Escher F, Kasner M, Kühl U, Heymer J. *New echocardiographic findings correlate with intramyocardial inflammation in endomyocardial biopsies of patients with acute myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. Med of Inflammation* 2013; 875420.
22. Bruder O, Schneider S, Nothnagel D. *EuroCMR (European Cardiovascular Magnetic Resonance) registry: Results of the German pilot phase. J Am Coll Cardiol* 2009;54:1457-1466
23. Friedrich M, Sechtem U, Schulz-Menger J, Dietz R. *International consensus group on cardiovascular magnetic resonance in myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper. J Am Coll Cardiol* 2009;53:1 475-87.

24. Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, Merher R. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009;30:2869-79.
25. Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive without coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009;30: 2869-79
26. Abdel_Aty H, Siegle N, Natush A, Gromnica-Ihle E. Myocardial tissue characterization in systemic lupus erythematosus: value of a comprehensive cardiovascular magnetic resonance approach. *Lupus* 2008; 17:561-567.
27. Singh JA, Woodard PK, Dávila-Román VG, Waggoner AD. Cardiac magnetic resonance imaging abnormalities in systemic lupus erythematosus: a preliminary report. *Lupus* 2005;14: 137-144.
28. Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M, Schoenfeld Y. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:iv8-iv13

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La miocarditis lúpica es una manifestación cardiovascular de LEG rara pero con importante morbilidad y mortalidad. Debido a las manifestaciones poco específicas y la ausencia de un marcador diagnóstico específico establecer un diagnóstico de certeza es difícil.

La biopsia endomiocárdica es el estándar de oro para establecer el diagnóstico, sin embargo al tratarse de un estudio invasivo y con alta morbilidad surge la necesidad de evaluar nuevas técnicas de imagen no invasivas. La RMC y la ecocardiografía Strain resultan nuevas opciones para evaluar el compromiso miocárdico en los pacientes con sospecha de miocarditis lúpica. Así mismo se han planteado como estudios para el seguimiento de los pacientes con miocarditis lúpica, sin embargo los estudios al respecto son escasos.

V. JUSTIFICACIÓN:

La miocarditis lúpica es una manifestación cardíaca poco frecuente pero grave en los pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado. Puede asociarse con arritmias, cardiomiopatía dilatada y falla cardíaca aguda, por lo que su diagnóstico y tratamiento temprano es fundamental.

Establecer el diagnóstico de miocarditis lúpica es complejo, ya que en la mayoría de los casos cursa de forma subclínica, y en caso de presentar manifestaciones clínicas, éstas son inespecíficas. Por tanto la sospecha clínica es esencial para establecer el diagnóstico de forma temprana, basado en la clínica, estudios de imagen como Resonancia Magnética Cardíaca, biomarcadores y Ecocardiograma.

De acuerdo a lo anterior, es necesario conocer las manifestaciones clínicas, alteraciones de laboratorio, hallazgos en estudios de imagen y electrocardiograma; así como factores de riesgo en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico para desarrollar Miocarditis Lúpica para así poder establecer una sospecha diagnóstica e iniciar el manejo médico correspondiente.

En la actualidad existen escasos reportes de serie de casos de pacientes con Miocarditis Lúpica publicados, siendo estos reportes provenientes de países como Estados Unidos, China y Portugal, derivando de ellos gran parte del conocimiento que tenemos de la enfermedad. Así mismo no existen reportes de casos en los que el diagnóstico de miocarditis lúpica esté sustentado por los hallazgos observados en la RMC, ni se han descrito las alteraciones observadas en la ecocardiografía Strain en este grupo de pacientes, tanto al diagnóstico como en el seguimiento de los pacientes.

Por lo que se hace necesario reportar y conocer las características de la población mexicana con Miocarditis Lúpica, tomando como población a estudiar una muestra obtenida del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, un centro de referencia de pacientes con enfermedades reumatológicas.

VI. OBJETIVOS:

- 1) Describir las características demográficas, manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y alteraciones en estudios de imagen (Resonancia Magnética y ecocardiograma Strain) de los pacientes con diagnóstico de Miocarditis Lúpica.
- 2) Describir el tipo de tratamiento administrado (inmunosupresores y tratamiento de soporte para falla cardíaca), el tiempo de administración, morbilidad y mortalidad en el seguimiento.
- 3) Identificar los factores demográficos, hallazgos de laboratorio incluyendo serología y biomarcadores (Troponina, CPK-Mb, BNP), alteraciones ecocardiográficas y electrocardiográficas más frecuentes en esta serie de pacientes con Miocarditis Lúpica.
- 4) Reportar los datos de actividad y daño asociado a la enfermedad de base (Lupus Eritematosos Generalizado), determinado por medio de las escalas SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) y SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), en esta serie de pacientes al momento del diagnóstico de Miocarditis Lúpica y en la evaluación de seguimiento de los pacientes a 1 año.
- 5) Describir la mortalidad y mediana de supervivencia en la serie de pacientes con Miocarditis Lúpica.
- 6) Describir los hallazgos en los estudios de imagen de seguimiento (Resonancia Magnética y ecocardiograma Strain), así como su correlación con los datos de actividad medido por la escala de SLEDAI.

VII.DISEÑO DEL ESTUDIO

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:

Es un estudio retrospectivo, retrolectivo y observacional.

METODOLOGÍA

MÉTODO DE SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIAR:

Se revisaron los expedientes clínicos para su análisis, de pacientes mujeres y hombres mayores de 18 años, en los que se estableció el diagnóstico de Miocarditis Lúpica en el período comprendido del 1º de enero de 2005 al 1 de mayo de 2014 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Para ello, se buscó en la base de datos del archivo clínico del Instituto, aquellos números de expedientes de pacientes que hayan sido clasificados con el diagnóstico de Miocarditis y lupus. Además, se cuenta con un registro con los números de expedientes de pacientes diagnosticados con Miocarditis Lúpica en el departamento de Reumatología según el censo de ingresos a hospitalización de dicho departamento. Adicionalmente, se buscó en los reportes de Resonancia Magnética cardíaca realizados en este periodo de tiempo, aquellos en los cuales se reportaron hallazgos compatibles con Miocarditis aguda. Se realizó una revisión exhaustiva de dichos expedientes clínicos y se eligieron para el estudio sólo aquellos que cumplían con los criterios de definición de caso y se excluyeron de acuerdo a los criterios de exclusión.

Una vez identificados los pacientes elegibles, se obtuvieron datos del expediente clínico, incluyendo: características demográficas (edad, género, IMC), manifestaciones clínicas (fatiga, disnea, dolor torácico, palpitaciones, edema, ortopnea), factores relacionados con la enfermedad de base (tiempo desde el diagnóstico, tratamiento al momento del evento, actividad previa y al momento del diagnóstico), parámetros de laboratorio (serologías, niveles de troponinas, niveles de Pro-BNP), hallazgos electrocardiográficos, ecocardiográficos y en Resonancia Magnética, así como tratamiento recibido (inmunosupresores, tratamiento para falla cardíaca) y evolución posterior a tratamiento.

Se describió la evolución de los pacientes a 3-6 meses y 9-12 meses de seguimiento utilizando las escalas de SLEDAI y SLICC, respectivamente, así como los hallazgos en los estudios de imagen de seguimiento como Resonancia Magnética y ecocardiograma.

DEFINICIÓN DE CASO

Criterios de inclusión:

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes con registro en el Instituto que contaban con el diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado de acuerdo a los criterios del American College of Rheumatology y en los cuales se integró el diagnóstico de Miocarditis, de acuerdo a la definición extendida, con la presencia de 2 o más de los siguientes criterios:

- a) **Síntomas clínicos compatibles:** falla cardíaca, fiebre, fatiga, disnea, dolor torácico, palpitaciones, presíncope o síncope

- b) **Evidencia de alteración estructural o funcional en ausencia de isquemia coronaria:**
 - Ecocardiograma: Dilatación de cavidades cardíacas, anormalidades en la contractilidad segmentaria, hipertrofia segmentaria.
 - Aumento en niveles de Troponinas

- c) **Hallazgos compatibles en Resonancia Magnética cardíaca:** Aumento en la señal T2 en la secuencia de recuperación inversa, reforzamiento tardío de gadolinio en T1.

- d) **Biopsia miocárdica:** Presencia de infiltrado inflamatorio compatible con los criterios de Dallas.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban las siguientes condiciones:

- Enfermedad coronaria previa

- Pacientes sin Enfermedad coronaria previa pero con prueba de esfuerzo positiva o gammagrama cardíaco compatible con isquemia miocárdica

- Enfermedad valvular previa

- Cardiomiopatía previa

- Cardiopatías congénitas

- Paciente cuyo expediente clínico esté incompleto

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva para las variables categóricas usando proporciones. Las variables continuas serán describieron por medianas y rangos. Según se requirió, se utilizó χ^2 o prueba exacta de Fischer para variables categóricas y U de Mann-Whitney para variables continuas para comparar grupos. Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$. Para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier, y para la comparación de grupos la prueba de Log-Rank.

Se utilizó el programa estadístico SPSS V 2.0 para el análisis estadístico.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 64 expedientes, de los cuales se excluyeron 39 pacientes por las siguientes causas: no cumplían con la definición operacional de miocarditis (11), no tenían LEG de acuerdo a los criterios de la ACR (7), no contaban con RMC (10), los expedientes eran incompletos (2), cardiopatía isquémica (4), miocarditis crónica o secuelas de miocarditis por RMC (3), cardiopatía congénita y valvulopatía previa (2).

En total se incluyeron 25 pacientes con 26 episodios de miocarditis (96% mujeres), con una edad promedio de 29.38 años \pm 11.36 y un IMC promedio de 21.7 \pm 2.8. La mediana de tiempo de evolución de LEG previo al inicio de los síntomas fue 11.5 meses (IQR 0-31.2%).

Las principales comorbilidades de los pacientes incluidos fueron hipertensión arterial sistémica (26.9%), enfermedad renal crónica (34.6%), hipertensión arterial pulmonar (26.9%) y síndrome antifosfolípidos (19.2%). De estos pacientes, 7 (26.9%) estaban en diálisis previo al episodio de miocarditis. Veinte (76.9%) de los pacientes recibían tratamiento inmunosupresor previo al inicio de los síntomas de miocarditis, con un tiempo promedio de tratamiento de 14.2 meses. El 57.7% (15) recibían prednisona con una dosis media de 34 mg.

Al momento del diagnóstico, 24 pacientes (92%) presentaban síntomas o signos clínicos sugerentes de miocarditis. Los síntomas más frecuentes observados fueron disnea (85%), dolor torácico (65%), fiebre (42%) y palpitaciones (38%). Los signos clínicos más frecuentes fueron la presencia de estertores (38%) y edema periférico (27%), el resto de los datos clínicos se presentaron en menos del 25% de los pacientes. Los síntomas y signos clínicos se muestran en la tabla a continuación.

DATOS CLÍNICOS	N/N=26 (%)
Disnea	22 (85)
Dolor torácico	16 (61.5)
Palpitaciones	10 (38.5)

Fiebre	11 (42)
Edema periférico	7 (27)
Ingurgitación yugular	3 (11.5)
Ortopnea	5 (19)
Disnea paroxística nocturna	2 (8)
Estertores	10 (38.5)
Frote pericárdico	3 (11.5)
Soplo nuevo	5 (19)
S3 nuevo	3 (11.5)

Las alteraciones de laboratorio al momento del diagnóstico más frecuentes en esta serie de pacientes fueron linfopenia (81%), elevación VSG (78%) y elevación de PCR (73%). Sólo se observó elevación de troponina I en poco más de la mitad de los casos (58%). La mayoría de los pacientes tenían Ac antiDNAc positivos (85%), C3 bajo (73%), C4 bajo (69%) y anticuerpos antiRo (69%). La presencia de anticuerpos anticardiolipina fue de 67%, sin embargo los anticuerpos antiβ2 glicoproteína sólo se observó en 45% y anticoagulante lúpico en sólo 1 paciente. Los resultados de laboratorio al inicio de los síntomas se muestran en las siguientes tablas.

LABORATORIOS	N/n (%pacientes)	LABORATORIOS	N/n (%pacientes)
Anemia (<10 g/dl)	12/26 (46)	Anti DNA dc	22/26 (84.6)
Leucopenia (<4000)	6/26 (23)	C3 bajo	19/26 (23)
Leucocitosis(>10000)	8/26 (30.8)	C4 bajo	18/26 (69.2)
Linfopenia (<1500)	21/26 (81)	Anti Ro	9/13 (69)
Trombocitopenia (<100,000)	3/26 (12)	Anti La	4/13 (30.7)
VSG elevada (>20 mm/hr)	18/23 (78)	Anticoagulante lúpico	1/16 (6.25)
PCR elevada	11/15 (73)	Ac anticardiolipinas	16/24 (67)
Troponina elevada(>0.04 ng/dl)	14/24 (58)	Anti β2 glicoproteína	9/20 (45)
CPK Mb elevado	3/14 (21)		

A todos los pacientes se les realizó electrocardiograma al momento del diagnóstico, encontrando alteraciones en el 88% de los pacientes, siendo las más frecuentes taquicardia sinusal (54%), alteraciones inespecíficas de la onda T (54%), alteraciones en el segmento ST (19%) y bloqueo AV (12%). Un paciente requirió colocación de marcapasos por bloqueo AV de tercer grado.

Se realizó ecocardiograma transtorácico en 24 pacientes, de los cuales se reportaron alteraciones en la movilidad segmentaria en 19 pacientes (73.1%), siendo la alteración más común la hipocinesia generalizada (41.6%); las otras observadas fueron alteraciones de movilidad localizadas a una región. Respecto a la FEVI, la cifra promedio fue de $46.9\% \pm 14.6$ y el 54% presentaron una FEVI menor del 50% (13/24). La presencia de derrame pericárdico se observó en 41.6% (10/24), HAP 42% (10/24); la PSAP promedio fue de $41.6 \text{ mmHg} \pm 25$. Se observaron alteraciones valvulares en 67% de los pacientes (16/24); las más frecuentes fueron insuficiencia mitral y tricuspídea en 45.8% (11/26).

ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS	N/n=24 (%)
Alteraciones en la contractilidad	19 (73.1)
Hipocinesia generalizada	10 (41.6)
FEVI < 50%	13 (54.1)
Dilatación del VI	1 (4.1)
Dilatación del VD	2 (8.3)
HAP	10 (41.6)
Enfermedad valvular	16 (66.69)
Insuficiencia mitral	11 (45.8)
Insuficiencia tricuspídea	11 (45.8)
Derrame pericárdico	10 (41.6)

Al momento del diagnóstico se realizó ecocardiograma Strain en 12 pacientes, en el que se reportó un Strain longitudinal global promedio de -10.94 ± 10.6 y una mediana de -12, siendo anormal en 10 pacientes (83.3%).

Se realizó RMC en todos los pacientes, con una mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico por RMC de 16.5 días (IQR 8.5-37.2). Se observaron alteraciones en la contractilidad en 22 pacientes (84%), de forma similar a la ecocardiografía, la alteración más frecuente fue la hipocinesia generalizada (77%). Más de la mitad de los pacientes presentaron reforzamiento

tardío que respetaba subendocardio (57.7%), sin embargo sólo se observó reforzamiento relativo en 46.2% y reforzamiento global en 37%. En 11 pacientes (42%) se determinó una FEVI menor del 50% y 16 pacientes (65.4%) presentaron derrame pericárdico. La FEVI promedio por RMC fue de 50.5 ± 12.4 . Además en la gran mayoría de los pacientes (88.5%) se observó valvulitis y alteración del aparato subvalvular (61.5%). En 14 pacientes (54%) se observó pancarditis, es decir, la presencia de miocarditis, valvulitis y pericarditis.

ALTERACIONES EN RMC	N/n=26
Alteraciones en la contractilidad	22/26 (84.6)
Hipocinesia generalizada	20/26 (77)
Reforzamiento relativo	12/26 (46.2)
Reforzamiento global	7/19 (37)
Reforzamiento tardío	15/22 (57.7)
FEVI <50%	11/26 (42.3)
Derrame pericárdico	16/26 (65.4)
Valvulitis	23/26 (88.5)
Alteración aparato subvalvular	16/26 (61.5)
Insuficiencia mitral	11/26 (42.3)
Engrosamiento pericárdico	73 (19/26)
Inflamación pericárdica	20/26 (77)
Pancarditis (miocarditis, valvulitis, pericarditis)	14/26 (54)

PARÁMETROS RMC	MEDIA
FEVI	50.5 ± 12.4
FEVD	46.8 ± 10.9
Índice cardíaco	3.3 ± 0.9
Vol. Telediastólico VI	88.7 ± 24.2
Vol. Telesistólico VI	45.2 ± 22.4
Diámetro telediastólico VI	5.05 ± 0.69
Diámetro telesistólico VI	3.5 ± 0.69
Volumen telediastólico VD	75.9 ± 22.13
Volumen telesistólico VD	41.8 ± 21.5

En comparación con los hallazgos en ecocardiografía, no se observó una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de alteraciones en la contractilidad ($p=1$), presencia de derrame pericárdico ($p=0.058$) y FEVI ($p=0.27$).

Durante el episodio de miocarditis, 9 pacientes (35%) requirieron estancia en UTI, 8 (31%) requirieron ventilación mecánica invasiva y 6 (19%) de ellos recibieron aminas vasoactivas o inotrópicos. En el seguimiento, 14 pacientes (53.8%) fueron hospitalizados, la mayoría de ellos (50%) por causas infecciosas y sólo 2 pacientes por actividad de LEG. Ningún paciente falleció durante el episodio de miocarditis, sin embargo 4 pacientes (15%) fallecieron en el seguimiento en un tiempo promedio posterior al evento de $15.7 \text{ meses} \pm 11.2$. Las causas del fallecimiento en 3 de los 4 pacientes fue secundario a complicaciones infecciosas.

Todos los pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor con prednisona a una dosis media de $50 \text{ mg} \pm 12$. Otros fármacos inmunosupresores que se administraron fueron azatioprina en 14 pacientes (53.8%), micofenolato y ciclofosfamida en 5 pacientes (19%). Dieciocho pacientes

recibieron tratamiento para falla cardiaca, incluyendo IECA (46.2%), β Bloqueador (38.5%), diurético (38.5%) y digoxina (15.4%).

En cuanto a las escalas, el SLEDAI al momento del evento fue de 8.77 ± 5.7 , con una mediana de 9 (IQR 4 a 12). El SLEDAI a los 3-6 meses de seguimiento fue de 2 (IQR 0 a 6). En comparación con el SLEDAI de seguimiento no se observó una diferencia estadísticamente significativa con una $p=0.059$, probablemente por la muestra pequeña. El puntaje de SLICC en los 6 meses previos al evento fue de 1.43 ± 1.6 y el SLICC a los 6 a 9 meses de seguimiento fue de 1.71 ± 1.82 , sin una diferencia estadísticamente significativa ($p 0.143$).

Se realizó RM de seguimiento en 10 pacientes (38.5%); se reportaron alteraciones en la contractilidad en 4 (40%) y valvulitis en 6 (60%). Se observó persistencia de miocarditis aguda en 3 pacientes y secuelas de miocarditis en 5. La media de FEVI fue $61\% \pm 8.1$, en estos pacientes la FEVI inicial fue de $49.2\% \pm 9.2$, con una diferencia estadísticamente significativa por prueba de Wilcoxon ($p. 007$).

DISCUSIÓN

La miocarditis es una complicación grave en los pacientes con LEG que puede presentarse con diferentes manifestaciones clínicas, radiológicas y en estudios de laboratorio, sin que exista algún signo, síntoma o hallazgo que sea patognomónico de la enfermedad.

La mayor parte del conocimiento que tenemos de la enfermedad deriva de escasas series de casos clínicos y reportes de casos, siendo las 2 series más grandes las reportadas en Singapur (2005) y E.U.A (2012). Esta serie de casos es, hasta la fecha, la más grande reportada y la primera de Latinoamérica lo que nos permite correlacionar los hallazgos con nuestra población. Así mismo es la primera que incluye a todos los pacientes con diagnóstico de miocarditis aguda por hallazgos de RM. A diferencia de las series de casos previas, la definición de caso se realizó en base a los criterios extendidos de miocarditis que incluye la presencia de síntomas clínicos compatibles, evidencia de alteración estructural por ecocardiograma o elevación de troponinas y hallazgos compatibles en RMC.

La mayoría de los pacientes (92%) en nuestra serie, presentaban datos clínicos sugerentes de falla cardiaca, siendo los síntomas más frecuentes la disnea y dolor torácico, y el signo clínico más prevalente la presencia de estertores, hallazgos similares a lo reportado en las 2 series de casos previas. Por lo que es necesario un alto índice de sospecha para miocarditis en pacientes jóvenes que presentan datos de falla cardiaca sin factores de riesgo cardiovasculares. A diferencia de la serie de la Clínica Mayo, en nuestra serie sólo se observó elevación de troponinas en la mitad de los pacientes, esto podría ser explicado por el método de medición utilizado. Sin embargo, destaca que a pesar de no documentarse daño miocárdico por troponinas si es posible observarse alteraciones en los estudios de imagen. Por lo que, de acuerdo a nuestros hallazgos, la ausencia de troponinas elevadas no descarta el compromiso miocárdico en las pacientes con LEG.

En cuanto a la medición de anticuerpos, los anticuerpos antiDNA dc (84.6%), anti Ro (69%) y anticardiolipinas (67%) fueron los más prevalentes, siendo los dos primeros hallazgos similares a los reportados en la literatura. A diferencia de lo publicado previamente, la prevalencia de anticuerpos antiRNP fue menor (40%) sin embargo sólo se obtuvieron mediciones en 5 pacientes por lo que no podría descartarse una asociación con miocarditis lúpica.

En nuestra serie, 21 pacientes (80%) tenían menos de 3 años del diagnóstico de LEG cuando presentaron miocarditis, de las cuales 9 pacientes (34%) presentaron miocarditis como manifestación inicial de LEG ó 1 mes posterior al diagnóstico. De las pacientes que fallecieron, ninguna debutó con miocarditis como primera manifestación de LEG y 2 pacientes (50%) presentaron miocarditis más de 6 años después del diagnóstico de LEG. La mayoría de los pacientes que requirieron estancia en UTI (77%) tenían menos de 2 años de evolución de LEG y ninguno falleció en el seguimiento. Así, la mayoría de los pacientes con miocarditis tenían diagnóstico reciente de LEG y si bien tuvieron un curso clínico más complicado, ninguno de ellos falleció durante el episodio ni durante el seguimiento.

La resonancia magnética es un estudio no invasivo útil para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de miocarditis. Los hallazgos que se consideran compatibles con miocarditis son la presencia de reforzamiento temprano, reforzamiento relativo y reforzamiento tardío, cada una asociada con edema, aumento en la permeabilidad capilar y fibrosis miocárdica respectivamente. Estos hallazgos han sido descritos inicialmente en miocarditis de origen viral. La prevalencia de éstos en nuestros pacientes fue: reforzamiento relativo 46.2%, reforzamiento global 37% y reforzamiento tardío 57.7%. Considerando que la presencia de reforzamiento relativo y reforzamiento global se determina por una relación comparativa con el músculo esquelético y que el LEG siendo una enfermedad sistémica puede cursar con miositis o afección de músculo esquelético que puede modificar esta relación, la sensibilidad de estos parámetros puede variar de acuerdo a las características clínicas del paciente y podría ser menor en comparación con los pacientes con miocarditis viral. Será importante determinar si existe algún valor absoluto de reforzamiento miocárdico que se asocie con la presencia de edema o hiperemia ó si la afección muscular subclínica tiene relevancia en la determinación de estas relaciones.

Por otro lado, la resonancia magnética permite, además de los parámetros previamente mencionados, determinar la contractilidad miocárdica y parámetros de funcionalidad como FEVI ó FEVD, valorar el aparato valvular, subvalvular y pericardio, viabilidad miocárdica y anatomía de los vasos coronarios por lo que permite una extensa evaluación del corazón, incluso en aquellos pacientes que no es posible la administración de medio de contraste por falla renal.

Un hallazgo relevante en esta serie de pacientes es la alta prevalencia de alteraciones valvulares, ya sea en forma de insuficiencia valvular, las más frecuentes mitral y tricuspídea, o de valvulitis, ésta última observada en RMC. Si bien en las series de casos previas se habían reportado alteraciones valvulares en estos pacientes, no se había reportado la presencia de valvulitis e

incluso pancarditis. Su relevancia clínica y pronóstica en estos pacientes se desconoce, por lo que deberá ser un punto a investigar en los pacientes con LEG.

Los hallazgos de ecocardiografía y RMC fueron similares en el porcentaje de pacientes que presentaron FEVI <50% (54.1% vs 42.3%) y la FEVI calculada ($46.9\% \pm 14.6$ vs 50.5 ± 12.49), lo que sugiere que aproximadamente en el 50% de los pacientes no presentarán una FEVI disminuida. Por lo que su ausencia no deberá descartar el diagnóstico de miocarditis. Por otro lado, el hallazgo radiológico predominante en ambos estudios son las alteraciones en la contractilidad (73.1% y 84.6%), de las cuales la hipocinesia generalizada fue la más frecuente. Así la presencia de alteraciones en la contractilidad como hipocinesia generalizada, y no tanto la FEVI, es un dato radiológico más sensible para identificar pacientes con miocarditis.

Se realizó seguimiento de los pacientes con ecocardiograma (53.8%) y con RMC (38.4%), en los que se observó una mejoría estadísticamente significativa en la FEVI al diagnóstico y en el seguimiento. Otros hallazgos relevantes en la RM de seguimiento fue la persistencia de miocarditis aguda y valvulitis en 30% y 60% de los pacientes respectivamente, a pesar de tratamiento inmunosupresor. Esto sugiere que la inflamación puede persistir a pesar de la mejoría clínica de los pacientes pero su valor pronóstico y su influencia en el tratamiento aún se desconoce. Resulta necesario el seguimiento estrecho de estos pacientes para conocer su evolución y determinar si estos hallazgos son factores de mal pronóstico relacionados con mortalidad o morbilidad.

De los 4 pacientes que fallecieron, sólo 2 tenían una FEVI <50% en ecocardiograma y RMC, todas presentaban valvulitis y 3 de ellas alteración del aparato subvalvular por RMC. Se observó reforzamiento global, reforzamiento relativo y reforzamiento tardío en 2 pacientes, respectivamente y en todas se observó hipocinesia generalizada. En el seguimiento se observó mejoría en los hallazgos de ecocardiograma en sólo 1 paciente; observándose en 2 pacientes una FEVI <30% y en la otra, insuficiencia mitral severa. En ninguna paciente que falleció se realizó RMC de seguimiento. En todos los demás pacientes que no fallecieron se observó una mejoría en el ecocardiograma de seguimiento. Por lo que la falta de mejoría en el ecocardiograma de seguimiento, así como una FEVI persistentemente baja en pacientes con miocarditis lúpica podría ser un dato de mal pronóstico que requiere tratamiento agresivo y seguimiento estrecho. Así, el ecocardiograma es un estudio no invasivo útil en el seguimiento de los pacientes con miocarditis lúpica y sus hallazgos pueden modificar el manejo de estos pacientes. Será necesario determinar si existe algún hallazgo de RMC de seguimiento que se asocie con mal pronóstico.

En relación al tratamiento de la miocarditis lúpica, dada la baja prevalencia de la enfermedad, no existen estudios clínicos aleatorizados que comparen los diferentes fármacos inmunosupresores. En el caso de nuestra serie de pacientes, todos recibieron prednisona a dosis altas ($50 \text{ mg} \pm 11.5$), y en algunos casos se agregó el uso de inmunosupresores ahorradores de esteroides como azatioprina, mofetil micofenolato e hidroxicloquina. Destaca que en ninguna paciente se administraron bolos de metilprednisolona, aunque sí dexametasona inicialmente en aquellas pacientes sin vía oral, posteriormente modificado a prednisona. Dada la heterogeneidad de las

pacientes y de las dosis de prednisona recibidas no es posible determinar su eficacia, sin embargo es importante mencionar que se observó una mejoría en el SLEDAI de seguimiento comparado con el SLEDAI al momento del diagnóstico (8.77 ± 5.7 vs 8.77 ± 5.7 , $p= 0.059$), que si bien no fue estadísticamente significativa por el tamaño de la muestra, si se observa una clara tendencia a la mejoría en esta escala de actividad. Además, también se observó mejoría en las alteraciones de ecocardiograma en todas las pacientes, excepto 3 que fallecieron en el seguimiento.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones por tratarse de un estudio retrospectivo, lo que disminuye su poder estadístico. Así mismo el diagnóstico de miocarditis lúpica en ninguno de los pacientes fue corroborado por biopsia endomiocárdica, que aún se considera el estándar de oro, aunque su sensibilidad es limitada y su morbilidad alta.

CONCLUSIONES

La miocarditis lúpica es una complicación grave que se presenta generalmente en los primeros años de evolución del LEG, y que se asocia con una alta morbilidad durante el episodio agudo y en el seguimiento, principalmente secundario a infecciones. Los estudios de imagen como RMC y ecocardiograma permiten establecer el diagnóstico de miocarditis sin necesidad de biopsia endomiocárdica y son útiles para el seguimiento de estos pacientes, aunque el tiempo adecuado para realizar estos estudios de seguimiento aún no se ha establecido. A diferencia del ecocardiograma, la RMC permite identificar datos de valvulitis, edema y fibrosis miocárdica, hallazgos asociados con compromiso miocárdico en estos pacientes, por lo que debe considerarse como estudio de imagen de primera elección cuando este disponible.