

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
“IGNACIO CHÁVEZ”**

“Caracterización clínica, bioquímica y por resonancia magnética nuclear de pacientes con Miocarditis Aguda: Experiencia del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de febrero de 2006 a junio de 2016”

**TESIS DE TITULACIÓN**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**CARDIOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA:

**DRA. PAULETTE MARISOL FUENTES ESPINOSA  
RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA**

**DR. JUAN VERDEJO PARIS  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**ASESOR DE TESIS:**

**DR. HÉCTOR GONZÁLEZ PACHECO  
SUB JEFE DEL SERVICIO DE LA UNIDAD LA DE CUIDADOS CORONARIOS**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**JULIO 2016**





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

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"**

TESIS DE TITULACIÓN DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA

**TÍTULO:**

Caracterización clínica, bioquímica y por resonancia magnética nuclear de pacientes con Miocarditis Aguda: Experiencia del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez de febrero de 2006 a junio de 2016"

**PRESENTA:**

DRA. PAULETTE MARISOL FUENTES ESPINOSA  
**RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

DR. JUAN VERDEJO PARIS

**ASESOR DE TESIS:**

DR. HÉCTOR GONZÁLEZ PACHECO.  
SUB-JEFE DE LA UNIDAD DE CUIDADOS CORONARIOS DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"



**CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2016**

**DR. JUAN VERDEJO PARIS**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

---

**DR. HÉCTOR GONZÁLEZ PACHECO**  
SUB - JEFE DEL SERVICIO DE UNIDAD DE CUIDADOS CORONARIOS  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

---

**DRA. PAULETTE MARISOL FUENTES ESPINOSA**  
MÉDICO RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

---

## RESUMEN

“Caracterización clínica, bioquímica y por resonancia magnética nuclear de pacientes con Miocarditis Aguda: Experiencia del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez de febrero de 2006 a junio de 2016”

### Introducción:

La miocarditis aguda (MA) representa un reto diagnóstico por el amplio espectro de presentación clínica, corresponde al 9-16% de pacientes con Miocardiopatía dilatada (MCD) idiopática, se ha demostrado que hasta 30% de miocarditis confirmada por biopsia puede progresar a MCD y es más frecuente en sexo masculino, jóvenes en la tercera década de la vida

La miocarditis se define como una enfermedad miocárdica inflamatoria diagnosticada por criterios histológicos, inmunohistoquímicos e inmunológicos. La etiología es variable siendo las infecciones virales la causa más frecuente. La fisiopatología de miocarditis en humanos aún no es completamente entendida; modelos en ratón sugieren también que el curso de la miocarditis viral se caracteriza por tres fases: primero internalización del genoma viral dentro del miocito a través de los receptores CAR. Después de la lesión aguda se induce la replicación viral que permite la necrosis miocítica, exposición de antígenos intracelulares y activación del sistema inmune del huésped que se caracteriza por invasión de células *natural killer* y macrófagos seguidos por linfocitos T. La segunda fase se caracteriza por reacciones inmunes, en la que la activación de citocinas y anticuerpos para proteínas cardíacas y virales pueden agravar el daño cardíaco y causar deterioro de la función contráctil. En muchos pacientes con miocarditis la respuesta inmune termina eliminando el virus y la función de VI se recupera sin secuelas; sin embargo, en algunos pacientes el proceso autoinmune persiste independientemente de la detección del genoma viral en el miocardio y da paso a la fase crónica la cual se caracteriza por remodelado cardíaco y desarrollo de MCD.

La presentación clínica varía en un amplio espectro que va desde asintomáticos hasta diversos síntomas y cuadros sugestivos de infarto al miocardio incluso insuficiencia cardíaca aguda (IC) y choque cardiogénico. Existen diversas herramientas de ayuda diagnóstica como el electrocardiograma, biomarcadores de inflamación (PCR, VSG) y de daño miocárdico (troponinas y creatinina cinasa fracción miocárdica CK MB), ecocardiograma transtorácico (ECOTT), medicina nuclear, anticuerpos virales, resonancia magnética (RM) y biopsia endomiocárdica (BEM).

La miocarditis fulminante (MF), Es una entidad rara, más comúnmente causada por infecciones virales. Se caracteriza por un deterioro rápidamente progresivo, resultando en falla cardíaca aguda de reciente inicio, choque cardiogénico, arritmias, colapso hemodinámico fulminante y muerte súbita. Se han descrito factores predictivos de curso

fulminante en los que se encuentran más fuertemente asociados el QRS ancho ( $\geq 120$  ms) y Fracción de Expulsión del Ventrículo Izquierdo (FEVI)  $< 45\%$ .

El tratamiento de estos pacientes está dirigido principalmente para falla cardiaca, y en los casos más graves soporte hemodinámico además de terapia farmacológica agresiva con inotrópicos y vasopresores, incluso puede requerirse trasplante cardiaco. El pronóstico depende de la presentación clínica y la etiología.

La miocarditis aguda es una entidad subdiagnosticada, resultado de una amplia gama de etiologías y un amplio espectro de presentación clínica, a pesar de los avances en los últimos años aún faltan estrategias de diagnóstico para identificar a los pacientes que tienen peor pronóstico en agudo, por lo que según lo revisado en la literatura se planteó la necesidad de conocer las características clínicas, bioquímicas y electrocardiográficas de los pacientes con miocarditis aguda así como describir los segmentos afectados en imagen de resonancia magnética nuclear de pacientes diagnosticados en INC para delimitar este grupo de pacientes en la población mexicana.

#### **Objetivo principal:**

Describir las características clínicas, bioquímicas y de imagen a través de resonancia magnética nuclear de los pacientes con miocarditis aguda que ingresaron al Instituto Nacional de Cardiología de febrero 2006 a junio 2016 con y sin disfunción ventricular izquierda.

#### **Material y métodos:**

Se analizaron 196 pacientes, ingresados a la Unidad de Cuidados Coronarios del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" con diagnóstico clínico de miocarditis aguda, de los cuales se incluyeron 129 al análisis por tener diagnóstico confirmado por resonancia magnética nuclear, en el periodo de febrero de 2006 a junio de 2016.

A los pacientes quienes cumplieron con diagnóstico de miocarditis aguda se les analizó en busca de características clínicas, bioquímicas y por imagen de resonancia magnética nuclear, con la variedad de analizar los segmentos afectados en dicho estudio. De esta manera se realizó un perfil de los pacientes con miocarditis aguda y se realizó una

comparación entre aquellos que tenían disfunción del ventrículo izquierdo (definida por fracción de expulsión <45%) y aquellos que tuvieron función sistólica del ventrículo izquierdo conservada. Los datos fueron analizados en el programa SPSS versión 17 a través de estadística descriptiva, Chi-cuadrado y T de Student para comparación de los grupos de interés. La significancia estadística se alcanzó con valor  $p < 0.05$  pues se utilizó un nivel de confianza del 95%.

## **Resultados:**

Los datos demográficos del grupo de estudio mostraron que la media de edad oscila entre 36 y 38 años, ambos grupos en sobrepeso, con mayor afección a hombres.; aproximadamente un tercio de los pacientes con tabaquismo activo; en menor proporción se asociaban a otras comorbilidades (Dislipidemia, DM, HAS). En cuanto a presentación clínica se mostró que la disnea y fiebre fueron más frecuentes en el grupo con disfunción sistólica, el dolor torácico se presentó ligeramente más frecuente en pacientes con FEVI > 45%, la presión arterial sistólica fue mayor en los pacientes con función sistólica conservada ( $126.4 \pm 16.4$  contra  $114.45 \pm 15.9$ ,  $p = 0.94$ ), en lo que respecta a frecuencia cardiaca destaca que los pacientes con disfunción sistólica presentaron tendencia a la taquicardia ( $85.1 \pm 23.6$  contra  $96.2 \pm 25.7$ ,  $p = 0.24$ ). De los pacientes con disfunción sistólica el 34% presentó insuficiencia cardiaca contra el 6% de los pacientes con función sistólica conservada ( $p < 0.001$ ); en el grupo con disfunción sistólica la mayoría se presentaron en clase funcional II o III ( $p = 0.01$ ). La cardiomegalia y congestión pulmonar fueron más frecuentes en los pacientes con FEVI < 45%. En los análisis bioquímicos de forma interesante encontramos que el nivel de leucocitosis ( $9.25 \pm 3.06$  contra  $10.52$  contra  $4.97$ ;  $p = 0.002$ ) y glucosa ( $110.4 \pm 27.65$  contra  $119.85 \pm 46.5$ ;  $P = 0.018$ ) se encontraron más elevados en el grupo con FEVI < 45%, de los biomarcadores miocárdicos, el NT-proBNP y la Troponina I se encontraron significativamente más altos en los pacientes con FEVI < 45% con un valor  $p = 0.001$ . De los hallazgos en resonancia magnética destaca que en el grupo con función sistólica conservada los segmentos mayormente afectados los correspondientes a cara inferolateral y anteroseptal a nivel basal y medial y de modo interesante los pacientes con FEVI < 45% tuvieron una afección más difusa; en la cantidad de segmentos afectados fue de 6 para el grupo de FEVI conservada y 9 segmentos para el grupo de FEVI deprimida.

El 97.3% de los pacientes con FEVI conservada presentaron un ecg anormal contra un 85.7% de los pacientes con FEVI baja ( $p = 0.052$ ).

En análisis global se encontró elevación del segmento ST de predominio inferior, cara lateral baja, en tercer lugar localización anterior y en menor proporción cara lateral alta. Aproximadamente 6-7% tuvieron onda q patológica y onda T invertida e región inferior. En trastornos de la conducción, predominó el bloqueo de rama derecha del haz de His; cabe señalar que no hubo significancia estadística.

Respecto a la mortalidad, en cada grupo falleció una persona; los eventos relevantes durante la hospitalización solamente se asociaron a arritmias ventriculares.

## **Conclusiones:**

Se encontraron 196 pacientes con diagnóstico clínico miocarditis de los cuales se analizaron 129 por tener diagnóstico confirmado por resonancia magnética.

La mayoría de los pacientes fueron hombres con una media de edad de 36 a 38 años, de los antecedentes solo destacó tabaquismo previo o actual y en menor proporción otras comorbilidades.

En la presentación clínica se observó mayor frecuencia cardiaca y datos clínicos de insuficiencia cardiaca en los pacientes con FEVI <45%, además de mayor deterioro de la clase funcional en el mismo grupo.

En perfil bioquímico de modo significativo entre ambos grupos se encontró en el grupo con disfunción sistólica mayor leucocitosis, mayor descontrol glucémico, 3.5 veces más NT-ProBNP y 2 veces más Troponina I; lo cual de modo indirecto nos ayuda a deducir que un paciente con miocarditis aguda que llegue con estos datos, probablemente tenga una FEVI disminuida.

En resonancia magnética los pacientes con FEVI >45% tuvieron una afección predominante inferolateral y anteroseptal basal y medio, los pacientes con FEVI <45% tuvieron una afección más difusa; además con mayor número de segmentos afectados para el grupo con disfunción sistólica.

En electrocardiograma el 97.3% de los pacientes con FEVI conservada presentaron un trazo anormal contra un 85.7% de los pacientes con FEVI baja; en análisis de ambos grupos no hubo significancia estadística, pero destacó elevación del segmento ST de predominio inferior y cara lateral baja, seguidos por localización anterior y en menor proporción cara lateral alta.

En cuanto a mortalidad solo un paciente por grupo falleció; sin embargo, este dato no es confiable debido a que una gran parte de los pacientes que fallecen por miocarditis aguda, no son llevados a estudios confirmatorios del diagnóstico debido a su inestabilidad hemodinámica la cual culmina en el deceso del paciente.

---

Palabras clave: Miocarditis aguda. Miocarditis fulminante. Miocarditis viral. Mortalidad. Resonancia magnética. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.



## **CONTENIDO**

MARCO TEÓRICO.....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	20
HIPOTESIS .....	21
JUSTIFICACION .....	22
OBJETIVOS .....	23
METODOLOGIA .....	24
IMPLICACIONES ETICAS .....	31
ANALISIS ESTADISTICO .....	32
ORGANIZACIÓN.....	32
RESULTADOS .....	33
DISCUSION .....	40
CONCLUSIONES.....	42
BIBLIOGRAFIA .....	43

## **AGRADECIMIENTOS:**

A Dios por ser el pilar más importante, por darme tantas oportunidades y bendiciones.

A mi padre, mi héroe que se adelantó en el camino, pero su legado y cariño quedarán por siempre.

A mi madre, por levantarme cada vez que caía, por tener las palabras correctas a cada momento, por su amor absoluto y su infinita paciencia.

A mis hermanos por su apoyo incondicional y ser mis cómplices de vida, por confiar en mí y motivarme a ser mejor.

A mis maestros, porque sin sus enseñanzas esto no hubiera sido posible.

## **ABREVIATURAS**

**AA:** Anteroapical

**AAC:** Autoanticuerpos

**AAS:** ácido acetilsalicílico.

**AB:** Anterobasal

**AINES:** antiinflamatorios no esteroideos

**ALB:** Anterolateral basal

**ALM:** Anterolateral medial

**AM:** Antero medial

**AR:** Receptor adrenérgico

**ARN:** ácido ribonucleico

**AS:** Anteroseptal basal

**ASM:** Anteroseptal medial

**Ap:** Ápex

**BAV:** Bloqueo aurículo ventricular

**BEM:** Biopsia endomiocárdica

**BRDHH:** Bloqueo de rama derecha del haz de His

**BRIHH:** Bloqueo de rama izquierda del haz de His

**BSARIHH:** Bloqueo de la subdivisión anterior de la rama izquierda del haz de His

**BSPRIHH:** Bloqueo de la subdivisión posterior de la rama izquierda del haz de His

**CAR:** Cocksackievirus and adenovirus receptor

**CI:** Intervalo de confianza

**CF:** Clase funcional

**CK:** Creatinin cinasa

**CMV:** Citomegalovirus

**DAI:** Desfibrilador autoimplantable

**DM:** Diabetes Mellitus

**DS:** Desviación estándar.

**ECG:** Electrocardiograma

**ECV:** Enfermedad cerebro vascular

**ECOTT:** Ecocardiograma transtorácico  
**FA:** Fibrilación auricular  
**FC:** Frecuencia cardiaca  
**FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo  
**FR:** Frecuencia respiratoria  
**FSE:** Fast spin echo  
**FV:** Fibrilación ventricular  
**HAS:** Hipertensión arterial sistémica  
**HHV:** human herpes virus  
**IA:** Inferoapical  
**IB:** Inferobasal  
**IC:** Insuficiencia cardiaca.  
**IGG:** Inmunoglobulina G  
**ILB:** Inferolateral basal  
**ILM:** Inferolateral medial  
**IM:** Inferomedial  
**ISB:** Inferoseptal basal  
**ISM:** Inferoseptal medial  
**LA:** Lateral apical  
**MA:** Miocarditis Aguda  
**MCD:** Miocardiopatía dilatada  
**MF:** Miocarditis fulminante  
**MHC:** Complejo mayor de histocompatibilidad  
**NSA:** Número de segmentos afectados  
**PAD:** Presión arterial diastólica  
**PAM:** Presión arterial media  
**PAS:** Presión arterial sistólica  
**PCR:** proteína C reactiva  
**RMN:** Resonancia magnética nuclear  
**SA:** Septal apical  
**SAAF:** Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

**T:** Temperatura

**TAC:** Tomografía axial computarizada

**TSV:** Taquicardia supraventricular

**TV:** taquicardia ventricular

**UCC:** unidad de cuidados intensivos coronarios

**VI:** Ventrículo izquierdo

**VHC:** Virus de hepatitis C

**VSG:** Velocidad de sedimentación globular

## MARCO TEÓRICO:

La miocarditis aguda (MA) representa un reto diagnóstico por el amplio espectro de presentación clínica, corresponde al 9-16% de pacientes con Miocardiopatía dilatada (MCD) idiopática, se ha demostrado que hasta 30% de miocarditis es confirmada por biopsia miocárdica y puede progresar a MCD. Es más frecuente en sexo masculino, jóvenes de la tercera década de la vida. Se define como una enfermedad miocárdica inflamatoria diagnosticada por criterios histológicos, inmunohistoquímicos e inmunológicos (Caforio et al., 2013; Kindermann, 2012; JCS Joint Working Group, 2009; Sagar, Liu & Cooper, 2012; Firman, 1999) <sup>(1-5.)</sup>.

En 1987 se propusieron los criterios de Dallas para estandarizar el diagnóstico usando método histopatológico, estos criterios requerían un infiltrado celular inflamatorio con o sin mionecrosis asociada en el análisis histopatológico de tejido cardíaco (Aretz, 2012) <sup>(6)</sup> Durante los años siguientes, estos criterios se encontraron limitados debido a error de muestreo, variación de interpretación interobservador, variación con otros marcadores de infección viral y actividad inmunológica cardíaca así como falta de relevancia para manejo y pronóstico clínico (Baughman, 2006); Guillén-Ortega, Soto & Reyes, 2005) <sup>(7, 21)</sup>. Años después se agregaron aspectos inmunológicos e histoquímicos para su clasificación, según la Organización mundial de la salud, La miocarditis es la evidencia histológica de infiltrado inflamatorio en el miocardio asociado a degeneración de miocitos y necrosis de origen no isquémico con infiltrado inflamatorio anormal, >14 leucocitos/mm<sup>2</sup> incluyendo hasta 4 monocitos/mm<sup>2</sup> con presencia de linfocitos CD3+ >7cel/mm<sup>2</sup>. La cardiomiopatía inflamatoria se refiere a miocarditis en asociación con disfunción cardíaca y La MCD se refiere al diagnóstico clínico caracterizado por dilatación y contractilidad deteriorada del ventrículo izquierdo (VI) o ambos ventrículos. Se clasifica de acuerdo al tipo de infiltrado inflamatorio: linfocítico, eosinofílico, polimórfico, células gigantes y sarcoidosis (Caforio et al., 2013; Kindermann, 2012; Feldman & McNamara, 2001; Richardson et al., 1996; Kindermann et al., 2008) <sup>(1, 2, 8-10)</sup>. Lieberman (1991) por su parte, la clasifica por hallazgos clínicos, histológicos con el fin de dar información pronóstica, dividiéndola en miocarditis fulminante, miocarditis aguda, miocarditis crónica-activa y miocarditis crónica persistente <sup>(11)</sup>.

La etiología es variable siendo las infecciones virales la causa más frecuente, predominan genomas de enterovirus, adenovirus, influenza, HHV-6, Epstein Barr, CMV, VHC y parvovirus B-19; aunque también es ocasionada por enfermedades autoinmunes, fármacos y drogas (Caforio et al., 2013; Kindermann, 2012). <sup>(1,2)</sup>.

La fisiopatología de miocarditis en humanos aún no es completamente entendida; estudios en ratones son basados principalmente en Coxsackie virus B3 (éste y algunos adenovirus usan un receptor transmembrana común \*CAR) para internalización del genoma viral dentro del miocito. Los enterovirus preferencialmente se introducen a los

cardiomiocitos por receptores específicos y causan efectos citopáticos severos debido a la replicación viral en las primeras dos semanas post infección, como consecuencia hay una respuesta humoral y celular, principalmente con macrófagos CD4+ y CD8+ T-linfocitos y permite la eliminación del agente infeccioso dentro de las primeras dos semanas, en ratones susceptibles el ARN viral y la inflamación persisten en el corazón por varias semanas. Hay evidencia que en cepas de ratones susceptibles la inflamación y la respuesta inmunitaria desencadenan reacciones autoinmunes en el corazón, más probable como resultado de necrosis miocítica y lanzamiento subsecuente de autoantígenos previamente ocultos en el sistema inmune. Estas mismas cepas murinas genéticamente susceptibles desarrollan miocarditis linfocítica autoinmune o de células gigantes y posteriormente MCD después de la inmunización con autoantígenos cardiacos o espontáneamente. El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC por sus siglas en inglés) y no-MHC parecen ser los responsables de la predisposición a miocarditis. (Caforio et al., 2013; Kindermann, 2012; Liu & Mason, 2001; Kawai, 1999). (1,2, 12, 13).

Modelos en ratón sugieren también que el curso de la miocarditis viral se caracteriza por tres fases: primero internalización del genoma viral dentro del miocito a través de los receptores CAR. En ausencia de CAR en miocitos cardiacos, la infección viral e inflamación no ocurren, en corazones extraídos de pacientes con MCD se demostró una expresión miocárdica más alta de CAR con respecto a corazones con otras enfermedades o corazones sanos. Después de la lesión aguda a los miocitos por la entrada viral se induce la replicación viral que permite la necrosis miocítica, exposición de antígenos intracelulares y activación del sistema inmune del huésped que se caracteriza por invasión de células *natural killer* y macrófagos seguidos por linfocitos T. La fase aguda de la miocarditis lleva solo unos pocos días, después la fase de lesión inducida por virus, la segunda fase se caracteriza por reacciones inmunes, esta fase subaguda lleva de semanas a meses, es definida por linfocitos T, los cuales pueden alcanzar los órganos del huésped por mimetismo molecular. La activación de citocinas (factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1 y 6) y anticuerpos para proteínas cardiacas y virales pueden agravar el daño cardíaco y causar deterioro de la función contráctil. En muchos pacientes con miocarditis la respuesta inmune termina eliminando el virus y la función de VI se recupera sin secuelas; sin embargo, en algunos pacientes el proceso autoinmune persiste independientemente de la detección del genoma viral en el miocardio y da paso a la fase crónica la cual se caracteriza por remodelado cardíaco y desarrollo de MCD (imagen 1). Es probable que la predisposición genética sea importante para desarrollar miocarditis viral y/o autoinmune y para su progresión a MCD en humanos (Caforio et al., 2013; Kindermann, 2012; Kindermann et al., 2008; Caforio, Goldman, Haven, Baig & McKenna, 1996; Rose, 2000; Figulla, 2004). (1,2, 10, 14-16).

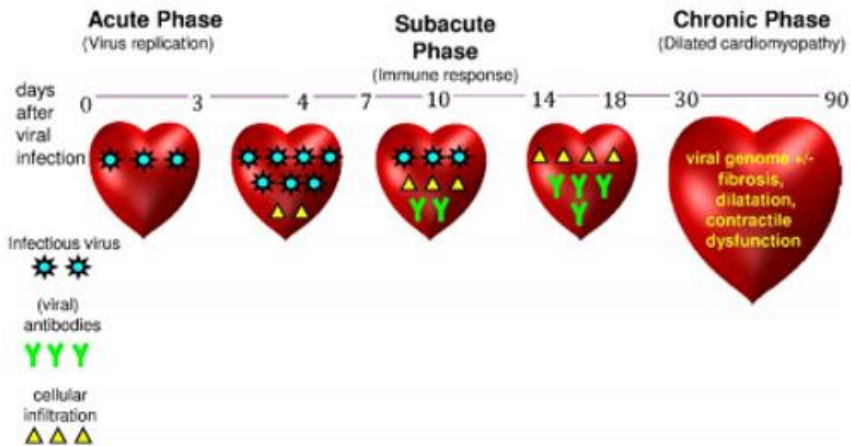


Imagen 1: Curso de miocarditis viral en 3 fases (derivado de modelos murinos) La fase aguda de miocarditis toma unos pocos días, mientras que la fase subaguda y crónica ocupa de semanas a varios meses. Tomado de Kindermann et al 2012.

La presentación clínica varía en un amplio espectro, una gran proporción de los pacientes cursa asintomático; algunos solo manifiestan astenia, adinamia; otros presentan manifestaciones similares a síndrome coronario agudo como son dolor torácico agudo y diaforesis; otros presentan datos de insuficiencia cardíaca destacando disnea y edema, en los casos más severos datos de choque cardiogénico; entre otros síntomas se encuentran palpitaciones, arritmias cardíacas. Frecuentemente se asocia a infecciones respiratorias o gastrointestinales 1 a 4 semanas previas (Caforio et al., 2013; Kindermann, 2012; JCS Joint Working Group, 2009; Sagar, Liu & Cooper, 2012; Feldman, 2001; Schultz, Hilliard, Cooper & Rihal, 2009; Mason, Trehan & Renlund, 2007; Cooper, 2009) (1-4, 8, 10, 17-19). En el *European Study of the Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases* (ESETCID) se analizaron 3055 pacientes con sospecha de miocarditis aguda o crónica de los cuales el 72% tuvo disnea, 32% dolor torácico y 18% arritmias (Hufnagel, Pankuweit, Richter, Schonian & Maisch, 2000) (20). Un estudio de la Universidad de Cheng Kung analizó 35 pacientes en lo que se refirió síncope en el 20%, dolor torácico en 37%, fiebre en 7% y edema pulmonar en 57%.

En una serie de casos en México por Guillén-Ortega (2005) reportan 49 pacientes de los cuales el 70% tuvo disnea, 47% ortopnea, dolor precordial 49%, 51% cursó con taquicardia, edema 41%, plétora yugular 37%, estertores 37% y ascitis 12% (22). Debido a la heterogeneidad de los síntomas o a que el curso puede ser asintomático, el diagnóstico basado solo en la clínica no es posible e incluso muchos de los casos son subdiagnosticados (Caforio et al., 2013; Familiar-López & Herrera, 2006, Shauer et al., 2013; Bastarrika et al., 2009, García de Castro et al., 2013; Millán-Iturbe et al., 2011). (1, 23-27).

El electrocardiograma usualmente es anormal, pero los signos no son sensibles ni específicos, la elevación del segmento ST es típicamente cóncavo y difuso sin cambios



recíprocos, la elevación del segmento ST puede simular infarto agudo de miocardio (Wang, Asnger & Marrito, 2003; Sandra, et al., 2001). <sup>(32, 33)</sup>; puede haber bloqueo AV en presencia de dilatación ventricular izquierda que puede ser sugestivo de Enfermedad de Lyme, Sarcoidosis o miocarditis de células gigantes, puede haber también onda Q y alteraciones en repolarización no relacionadas a hallazgos inmunohistológicos ni biopsia endomiocárdica (BEM); (Caforio et al., 2013; Kindermann, 2012; Ukena, Mahfound, Kindermann, Kandolf, Kindermann & Bohm, 2011; Punja, Mark, McCoy, Javan, Pines & Brady, 2010; Morgera et al., 1992; Nakashima, Katayama, Ishzaki, Takeno, Honda & Yanok, 1998) <sup>(1,2, 28-31)</sup>. La presencia de onda Q o un nuevo bloqueo de rama izquierda se asocia con altas tasas de muerte súbita o trasplante cardiaco (Nakashima, Katayama, Ishzaki, Takeno, Honda & Yanok, 1998); <sup>(31)</sup> si hay prolongación de QRS se ha sugerido como predictor negativo de supervivencia (Cheng-Han, Wei-Chuan, Chih-Hsin, Ping-Yen, Li-Jen & Jyh-Hong, 2006; Nakashima, Katayama, Ishzaki, Takeno, Honda & Yanok, 1998). <sup>(21, 31)</sup>. Los biomarcadores como troponina y creatinina cinasa fracción miocárdica (CK MB) ayudan a confirmar el diagnóstico, la troponina suele estar más elevada que la CKMB y niveles más altos de troponina han demostrado un valor pronóstico; la troponina I tiene especificidad de 89% y sensibilidad de 34% (Cheng-Han, Wei-Chuan, Chih-Hsin, Ping-Yen, Li-Jen & Jyh-Hong, 2006; Lauer et al., 1997; Smith et al., 1997; Kuhl et al., 2003), <sup>(21, 34-36)</sup>, otros marcadores séricos de inflamación se han asociado a miocarditis VSG, PCR, aunque niveles normales no excluyen miocarditis (Caforio et al., 2013; Cheng-Han, Wei-Chuan, Chih-Hsin, Ping-Yen, Li-Jen & Jyh-Hong, 2006) <sup>(1, 21)</sup>.

El ecocardiograma transtorácico (ECOTT) ayuda a descartar enfermedad cardiaca no inflamatoria, a la monitorización de modificación de cavidades cardiacas, grosor de la pared, función ventricular y derrame pericárdico; orienta a la disfunción ventricular global, anomalías de la movilidad segmentaria, disfunción diastólica con fracción de eyección de VI (FEVI) preservada, es destacable que la MA puede simular Cardiopatía isquémica. La miocarditis fulminante suele presentarse: No dilatada, pared engrosada y VI hipocontráctil (Caforio et al., 2013; Kindermann, 2012; Shauer et al., 2013; García de Castro et al., 2013; Millán-Iturbe et al., 2011; Skouri, Dec, Friedrich & Cooper, 2006). <sup>(1, 2, 24, 26, 27, 37)</sup>. Los estudios isotópicos se utilizan raramente por su escasa resolución espacial, dosis de radiación que implican y disponibilidad limitada; no se recomiendan, excepto en sarcoidosis (Caforio et al., 2013; García de Castro et al., 2013; Skouri, Dec, Friedrich & Cooper, 2006). <sup>(1,26,37z)</sup>. En cuanto a los anticuerpos virales una serología positiva no implica infección miocárdica, la prevalencia de anticuerpos IgG para virus cardiotrópicos es alta en población general, no se correlacionan con hallazgos en BEM (Caforio et al., 2013; JCS Joint Working Group, 2009; Sagar, Liu & Cooper, 2012; Firman, 1999; Kindermann et al., 2008). <sup>(1, 3-5,10)</sup>. Se han descrito autoanticuerpos para varios autoantígenos músculo-específicos y cardiacos encontrados en pacientes con miocarditis y MCD. Los anticuerpos de clase IgG los cuales han mostrado ser

cardioespecíficos y específicos de la enfermedad para miocarditis y MCD pueden ser usados como biomarcadores autoinmunes para identificar riesgo relativo y en aquellos pacientes en quienes en ausencia de infección activa del miocardio, inmunosupresión y/o inmunomodulación pueden ser benéficos (Caforio, Goldman, Haven, Baig & McKenna, 1996; Caforio, et al., 2006; Li, Heuser, Cunningham, Kosanke & Cunningham, 2006; Neumann, Burek, Baughman, Rose & Herskowitz, 1990; Staudt et al., 2004) <sup>(14, 38-41)</sup>.

La resonancia magnética aporta información diagnóstica y monitoreo de progresión de enfermedad, ha demostrado una buena correlación con la BEM con troponinas positivas sin enfermedad arterial coronaria (EAC) (Caforio et al., 2013;) <sup>(1)</sup>, ha emergido como una herramienta altamente sensible y específica para el diagnóstico de miocarditis (Abdel-Aty et al., 2005), <sup>(42)</sup>, es capaz de visualizar cambios en los tejidos y detectar cambios característicos en miocarditis incluyendo edema intracelular e intersticial, fuga capilar, hiperemia, necrosis celular y fibrosis (Kindermann et al., 2008; Friedrich et al., 2009) <sup>(43, 44)</sup>. El edema tisular puede demostrarse por T2 pesado. El contraste intravenoso Gadolinio es excluido del espacio intracelular de los miocitos por la membrana sarcolémica. En miocarditis aguda, la ruptura de membranas miocíticas incapacita al gadolinio a difundir dentro de las células, resultando en un incremento en su concentración tisular y un subsecuente reforzamiento del contraste. Las secuencias eco de espín rápida (FSE fast spin echo) de sangre negra potenciadas en T2 (doble inversión recuperación, triple inversión recuperación o *short.tau inversión recovery*) en el eje corto ventricular valoran el edema miocárdico; el edema miocárdico se produce por un aumento de la permeabilidad de la membrana celular con salida del agua intracelular, se manifiesta como áreas de intensidad de señal aumentada en las secuencias potenciadas en T2, de localización subepicárdica o transmural, parcheadas o difusas (Shauer et al., 2013; García de Castro et al., 2013) <sup>(24, 26)</sup>. La secuencia potenciada en T1 con y sin gadolinio para estudiar el realce precoz valora el grado de hiperemia y aumento de la permeabilidad capilar, que en la miocarditis aguda se deben a vasodilatación en el tejido inflamado, con mayor volumen sanguíneo y acumulación de mayor cantidad de contraste en la fase vascular precoz; debido a que el Gadolinio pasa rápidamente al espacio extracelular, esta fase se realiza durante los primeros 3 minutos después de la inyección de contraste; la mayoría de las veces se utiliza una secuencia de FSE de sangre negra (García de Castro et al., 2013; Goitein et al., 2009) <sup>(26,45)</sup>. La necrosis y fibrosis, las cuales resultan de daño tisular irreversible, son demostradas por reforzamiento tardío de Gadolinio. Un abordaje combinado utilizando T2 pesado, reforzamiento temprano y tardío de Gadolinio provee una alta exactitud diagnóstica. La RMN puede ayudar a diferenciar entre infarto al miocardio; en miocarditis los infiltrados están característicamente localizados en la pared media y tienden a respetar el subendocardio; mientras que en el infarto lo principalmente afectado es el subendocardio (Abdel-Aty et al., 2005; Kindermann et al., 2008; Friedrich et al., 2009) <sup>(42-44)</sup>; en las miocarditis frecuentemente

se localiza en la cara inferolateral del ventrículo izquierdo, pero también en los segmentos anteroseptales o septales o de forma multifocal o difusa (Abdel-Aty et al., 2005; Mahrholdt et al., 2004; Gahide et al., 2010; Shehata, Turkbey, Vogel-Claussen & Bluemke, 2008). (42, 46-48).

La combinación de las secuencias aumenta la precisión diagnóstica, si 2 o más son positivas la precisión diagnóstica es del 78%, la sensibilidad del 76% y la especificidad del 95.5%; si solo se utiliza la secuencia de realce tardío, la precisión diagnóstica es del 68-71% con una sensibilidad del 44-54% y una especificidad del 64- 100% -criterios de Lake Louise [ tabla 1]- (Friedrich et al., 2009) (44). Algunos estudios sugieren que es mejor hacer la RM cardiaca a partir del séptimo día del comienzo del cuadro clínico, ya que en los primeros días puede ser menos sensible; esto parece deberse a la afectación focal en los primeros días de la enfermedad que se hace más difusa a partir del séptimo día y persiste hasta la tercera o cuarta semanas (Goitein et al., 2009). (45).

**Tabla 1. Criterios en RM Cardiaca diagnósticos de miocarditis (criterios de consenso de Lake Louise)**

**Ante la sospecha clínica de miocarditis, los hallazgos en la RM cardiaca son compatibles con inflamación miocárdica si están presentes al menos 2 de los siguientes criterios:**

- 1. Aumento de la señal focal o difusa en las secuencias potenciadas en T2**
- 2. Realce precoz con Gd (midiendo el realce global relativo del miocardio)**
- 3. Al menos un foco de realce tardío focal no isquémico**

**Un estudio de RM cardiaca es compatible con daño del miocito y/o cicatriz por inflamación miocárdica si el tercer criterio está presente**

**Si el estudio inicial con RM es normal, se recomienda repetir la RM entre la primera y segunda semana si la sospecha clínica es muy alta y el comienzo de la clínica ha sido muy reciente**

- La presencia de disfunción del ventrículo izquierdo o derrame pericárdico son datos adicionales que favorecen la presencia de miocarditis**

**Fuente: Tomado de Friedrich et al., 2009**

El estándar de oro es la BEM ya que permite identificar etiología subyacente por medio de análisis de histología, inmunohistoquímica y PCR viral (Leone et al., 2011; Angelini et al., 2000) (49, 50). Otros datos asociados: fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  en los 30 días previos, periodo periparto, historia familiar de enfermedades autoinmunes, de miocarditis y MCD. Pronóstico, resuelve en 50% de los casos en 2 a 4 semanas, aproximadamente el 25% desarrolla falla cardiaca crónica y un 12-25% tiene deterioro agudo y puede progresar a MCD; se ha sugerido la disfunción biventricular como principal predictor de muerte (Caforio et al., 2013; Kindermann, 2012; Kindermann et al., 2008; Figulla, 2004; Cheng-Han, Wei-Chuan, Chih-Hsin, Ping-Yen, Li-Jen & Jyh-Hong, 2006). (1,2, 10, 16, 21).

Por otro lado, la miocarditis fulminante (MF), Es una entidad rara, más comúnmente causada por infecciones virales. Se desconoce la incidencia de MF, pero se ha calculado que representa aproximadamente el 10% de los casos de miocarditis diagnosticados por biopsia. Se caracteriza por un deterioro rápidamente progresivo, resultando en falla cardiaca aguda de reciente inicio, choque cardiogénico, arritmias, colapso hemodinámico fulminante y muerte súbita. Pueden tener un mejor pronóstico con manejo apropiado en fases tempranas. Se han descrito factores predictivos de curso fulminante como hipotensión, taquicardia, elevación de marcadores séricos, onda Q patológica y elevación del segmento ST, aunque los predictores más fuertemente asociados son QRS ancho ( $\geq 120$  ms) y disminución de la FEVI  $< 45\%$  (Kindermann et al., 2008; Cheng-Han, Wei-Chuan, Chih-Hsin, Ping-Yen, Li-Jen & Jyh-Hong, 2006; McCarthy RE 3rd et al., 2000; Kato et al., 2004). (10, 21, 51, 52).

El tratamiento de estos pacientes está dirigido principalmente para falla cardiaca (diurético, IECA o ARA, BB. Si es persistente considerar antagonista de aldosterona), tratamiento del dolor; los AINES específicamente AAS, se han asociado a incremento de mortalidad en modelos experimentales; se requiere también tratamiento de arritmias; el choque cardiogénico puede requerir dispositivos de asistencia ventricular u oxigenación por membrana extracorpórea para soporte hemodinámico además de terapia farmacológica agresiva con inotrópicos y vasopresores, incluso puede requerirse trasplante cardiaco. El DAI no se recomienda en la fase aguda. En cuanto a la terapia inmunomoduladora para terapia antiviral aún no está aprobada en los datos preliminares el Interferón beta sugiere eliminar genoma enteroviral y adenoviral con pacientes con disfunción de VI, asociado a mejoría de clase funcional; mejora pronóstico a 10 años (Caforio et al., 2013; Kindermann, 2012; JCS Joint Working Group, 2009; Sagar, Liu & Cooper, 2012; Schultz, Hilliard, Cooper & Rihal, 2009; Hufnagel, Pankuweit, Richter, Schonian & Maisch, 2000; Guillén-Ortega, Soto & Reyes, 2005; Shauer et al 2013; Schultheiss, Kühl & Cooper, 2011) (1-4, 17, 20, 22, 24, 53).

Se ha recomendado también altas dosis de inmunoglobulina la cual modula la respuesta inmune e inflamatoria en enfermedades sistémicas, mejora función ventricular e IC y puede ser usada en miocarditis refractaria a tratamiento convencional; para la terapia inmunosupresora hay estudios con esteroides, azatioprina, ciclosporina A y Azatioprina con esteroides en los que se recomienda solo cuando se descarta infección viral, miocarditis de células gigantes, miocarditis autoinmune y en miocarditis idiopática.+ (Guillén-Ortega, Soto & Reyes, 2005; Shauer et al 2013; Schultheiss, Kühl & Cooper, 2011; Mason et al., 1995) (22, 24, 53, 54). El pronóstico depende de la presentación clínica y la etiología, los pacientes con miocarditis aguda y FEVI preservada tienen un buen pronóstico con una alta tasa de mejoría espontánea sin secuelas; los pacientes con miocarditis viral fulminante y compromiso hemodinámico tienen un excelente pronóstico a largo plazo y tienen más probabilidad de completa recuperación si el tratamiento farmacológico agresivo y/o soporte mecánico circulatorio es iniciado tempranamente durante la fase fulminante; si no es así en el curso agudo los pacientes pueden morir de

choque cardiogénico y falla orgánica múltiple o de arritmias ventriculares refractarias a tratamiento. En pacientes con sarcoidosis o miocarditis de células gigantes el pronóstico depende de un tratamiento iniciado tempranamente (terapia inmunosupresiva o trasplante cardiaco). (Caforio et al., 2013; Kindermann, 2012; JCS Joint Working Group, 2009; Sagar, Liu & Cooper, 2012; Schultz, Hilliard, Cooper & Rihal, 2009; Hufnagel, Pankuweit, Richter, Schonian & Maisch, 2000; Guillén-Ortega, Soto & Reyes, 2005; Shauer et al 2013; Millán-Iturbe et al., 2011; Schultheiss, Kühl & Cooper, 2011; Mason et al., 1995) (1-4, 17, 20, 22, 24, 27, 53, 54).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La miocarditis aguda es una entidad subdiagnosticada, resultado de una amplia gama de etiologías y un amplio espectro de presentación clínica, a pesar de los avances en los últimos años aún faltan estrategias de diagnóstico para identificar a los pacientes que tienen peor pronóstico en agudo, se han descrito factores asociados a peor pronóstico entre los que destacan  $QRS \geq 120$  ms y FEVI  $< 45\%$ ; a nivel sérico con elevación de marcadores de inflamación (PCR, VSG) y biomarcadores de daño miocárdico (Troponina I y CKMB) con menor asociación al pronóstico; estos factores no son específicos de la miocarditis aguda.

Debido a la dificultad para realizar el diagnóstico en el contexto clínico además de los pocos datos en estudios realizados en la población mexicana, se planteó realizar un estudio de carácter descriptivo donde se caracterice de manera clínica y bioquímica a los pacientes con miocarditis aguda con y sin disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, así como caracterizar los segmentos más afectados en RNM. Es de especial interés de la investigadora conocer el desenlace clínico de los pacientes y de esta manera realizar un perfil de dichos pacientes con la finalidad de conocer esta población en base a la experiencia recabada en INC y delimitar los pacientes de alto riesgo para complicaciones y en un futuro plantear investigaciones para mejorar la atención en el grupo estudiado.

## **HIPÓTESIS:**

Por ser un estudio descriptivo no se planteará realizar hipótesis

## JUSTIFICACIÓN

### **Administrativas:**

Es importante mencionar que de manera administrativa el presente trabajo ayudará a conocer los pacientes con miocarditis y sus características y de esta manera poder fomentar la promoción de protocolos para su abordaje y ahorrar costos en tratamientos y diagnóstico innecesarios. Contar con datos de las patologías que se abordan es importante para el Instituto Nacional de Cardiología para fines epidemiológicos y las decisiones que se toman a la luz de estas bases.

### **Académicas:**

Se plantea realizar un estudio comparativo de pacientes con diagnóstico de miocarditis aguda diagnosticada con criterios clínicos, bioquímicos y por imagen de resonancia magnética. Se separaron los grupos en aquellos con FEVI >45% y <45% con el fin de compararlos y así tener un panorama de la población con dicha enfermedad que se está tratando. Se justifica realizar éste trabajo ya que los datos aquí obtenidos generaran nuevas interrogantes sobre las características, diagnóstico y pronóstico para compararlos con los datos reportados a nivel mundial y así plantear nuevas investigaciones.

### **Políticas:**

En base a las políticas de salud y en búsqueda de mejorar la calidad de vida de la población, realizar un diagnóstico oportuno y reducir las complicaciones en la terapéutica para Miocarditis aguda.



## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Describir las características clínicas, bioquímicas y de imagen a través de resonancia magnética nuclear de los pacientes con miocarditis aguda que ingresaron al Instituto Nacional de Cardiología de febrero 2006 a junio 2016 con y sin disfunción ventricular izquierda

### **Objetivos específicos:**

Describir las características demográficas y comorbilidades de pacientes con diagnóstico de miocarditis aguda que ingresaron al Instituto Nacional de Cardiología de febrero 2006 a junio 2016 con y sin disfunción ventricular izquierda

Describir las características clínicas y bioquímicas de pacientes con diagnóstico de miocarditis aguda que ingresaron al Instituto Nacional de Cardiología de febrero 2006 a junio 2016 con y sin disfunción ventricular izquierda

Detallar la mortalidad y complicaciones en pacientes con diagnóstico de miocarditis aguda que ingresaron al Instituto Nacional de Cardiología de febrero 2006 a junio 2016 con y sin disfunción ventricular izquierda

Relacionar los hallazgos de resonancia magnética nuclear a través de descripción del segmento o segmentos afectados en pacientes con diagnóstico de miocarditis aguda que ingresaron al Instituto Nacional de Cardiología de febrero 2006 a junio 2016 con y sin disfunción ventricular izquierda

## METODOLOGÍA:

### E. Diseño de estudio.

Se realizó un estudio comparativo con análisis retrospectivo de casos documentados de miocarditis aguda entre paciente con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo disminuida y con fracción de expulsión preservada. Se definió como disfunción del ventrículo izquierdo cuando ésta era <45% medida por Resonancia Magnética Nuclear

### F. Variables

Variable	Definición conceptual	Definición Operativa	Función dentro del Protocolo	Tipo de Variable	Unidades de Medición
Fracción de expulsión ventricular izquierda (FEVI)	Porcentaje de sangre expulsada de un ventrículo con cada latido	Se anotará de acuerdo a lo reportado en Resonancia Magnética nuclear	Independiente	Cualitativa nominal	FEVI>45% FEVI<45%
<b>Variables Demográficas</b>					
Edad	Tiempo que una persona ha vivido, contada desde el nacimiento.	Tiempo que ha vivido una persona, medido en años, y obtenido por manifestación del paciente, y/o tomada del expediente clínico.	Descriptor	Cuantitativa	Edad en años
Genero	Conjunto de caracteres anatómofisiológicos que distinguen masculino de femenino entre los individuos de una misma especie.	Se anotará de acuerdo a lo reportado en el expediente y características fenotípicas observadas.	Descriptor	Cuantitativa discreta	mujer hombre
Índice de masa corporal	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo.	Se anotará de acuerdo a lo reportado en el expediente	Descriptor	Cuantitativa	Kg/m2
<b>ANTECEDENTES</b>					
Tabaquismo	Intoxicación aguda o crónica por tabaco	Lo reportado por el paciente en el expediente clínico	Descriptor	Cualitativa nominal	Si/no
Consumo de alcohol	Consumo de sustancias alcohólicas de manera crónica sin discriminar el abuso	Lo reportado por el paciente en el expediente clínico	Descriptor	Cualitativa nominal	Su/no
Consumo de Cocaína	Uso de de alcaloide tropano cristalino (benzoilmetilecgonina)	Lo reportado por el paciente en el expediente clínico	Descriptor	Cualitativa nominal	Si/no
Dislipidemia	serie de diversas condiciones patológicas cuyo único elemento común es una alteración del metabolismo de los lípidos	Lo reportado por el paciente en el expediente clínico	Descriptor	Cualitativa nominal	Si/no
Hipertension arterial sistémica	es una enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea en las arterias	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Descriptor	Cualitativa nominal	Si/no
Diabetes mellitus	La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común principal es la presencia de concentraciones	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Descriptor	Cualitativa nominal	Si/no

	elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente o crónica				
Presencia de infarto previo	Antecedente de patología que se caracteriza por la muerte de una porción del músculo cardíaco que se produce cuando se obstruye completamente una arteria coronaria	Lo reportado por el paciente en el expediente clínico	Descriptor	Cualitativa nominal	Si/no
Lupus eritematoso sistémico (LES)	Enfermedad crónica, autoinmune y sistémica que puede afectar a prácticamente cualquier parte del cuerpo humano. El LES, prototipo de las enfermedades autoinmunes, se caracteriza por una alteración de la respuesta inmunológica con producción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos celulares, cuyo resultado final es la afectación de múltiples órganos y sistemas	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Descriptor	Cualitativa nominal	Si/no
Síndrome anti fosfolípido	Es un estado autoinmune de hipercoagulabilidad causado por anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos de las membranas celulares	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Descriptor	Cualitativa nominal	Si/no
<b>Variables Clínicas</b>					
Disnea	dificultad respiratoria que se suele traducir en falta de aire. Deriva en una sensación subjetiva de malestar que frecuentemente se origina en una respiración deficiente, englobando sensaciones cualitativas distintas variables en intensidad	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Dependiente	Cualitativa nominal	Si/no
Dolor torácico	Se define como dolor torácico cualquier molestia o sensación anómala presente en la región del tórax situada por encima del diafragma	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Dependiente	Cualitativa nominal	Si/no
Fiebre	Aumento en la temperatura corporal por encima de lo que se considera normal, y que es causado por un evento fisiopatológico	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Dependiente	Cualitativa nominal	Si/no
Dolor atípico	Se define como dolor torácico cualquier molestia o sensación anómala presente en la región del tórax situada por encima del diafragma. Las características del dolor se señalan con características distintas a las clásicas referidas durante un infarto al miocardio.	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Dependiente	Cualitativa nominal	Si/no
Presión sistólica	Corresponde al valor máximo de la presión arterial en sístole (cuando el corazón se contrae). Se refiere al efecto de presión que ejerce la sangre eyectada del corazón sobre la pared de los vasos.	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Dependiente	Cuantitativa continua	mmHg
Frecuencia cardíaca	La frecuencia cardíaca es el número de contracciones del corazón o pulsaciones por unidad de tiempo	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Dependiente	Cuantitativa discreta	Latidos por minuto
Frecuencia respiratoria	La frecuencia respiratoria es el número de respiraciones que efectúa un ser vivo en un lapso específico (suele expresarse en respiraciones por minuto)	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Dependiente	Cuantitativa discreta	respiraciones por minuto
Temperatura corporal	La temperatura es una magnitud referida a las nociones comunes de calor medible mediante un termómetro. En el caso de la temperatura corporal se refiere al calor medido en uno o varios sitios del cuerpo	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Dependiente	Cuantitativa continua	Grados Celsius
Insuficiencia cardíaca	La insuficiencia cardíaca (IC) es la incapacidad del corazón de bombear sangre en los volúmenes más	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la	Dependiente	Cualitativa nominal	Si/no

	adecuados para satisfacer las demandas del metabolismo	base de datos consultada.			
Clase funcional según New York Heart Association	<p>Método para la clasificación funcional de pacientes con insuficiencia cardíaca, fue propuesta en 1928 y revisada en varias ocasiones.</p> <p>Se clasifica en 4 clases:</p> <p>I: No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso</p> <p>II: Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.</p> <p>III: Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.</p> <p>IV: Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta.</p>	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Dependiente	Cualitativa ordinal	Grado I, II, III, IV
Cardiomegalia	<p>Grado de crecimiento del corazón determinado por radiografía de tórax, comúnmente se mencionan 4 grados:</p> <p>I: Relación entre tórax y corazón es del 51%.</p> <p>II: Intermedio entre I y III</p> <p>III: Suficientemente crecido pero no hace contacto con pared costal</p> <p>IV: Cuando el borde del corazón hace contacto con la pared costal.</p>	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Dependiente	Cualitativa ordinal	Grado I, II, III, IV
Congestión pulmonar	La congestión pulmonar se define como la acumulación de líquido en los pulmones, que da lugar a deterioro del intercambio gaseoso e hipoxemia arterial. Existen varios mecanismos para su determinación.	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada. Esta variable se midió a través de radiografía de tórax.	Dependiente	Cualitativa nominal	Si/no
Derrame pleural	El derrame pleural es una acumulación patológica de materia prima en el espacio pleural. Existen varios mecanismos para su determinación.	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada. Esta variable se midió a través de radiografía de tórax.	Dependiente	Cualitativa nominal	Si/no
<b>VARIABLES BIOQUIMICAS</b>					
Hemoglobina	Es un examen de sangre que mide la cantidad de hemoglobina sanguínea. La hemoglobina es una proteína en los glóbulos rojos que transporta oxígeno	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Dependiente	Cuantitativa continua	g/dL
Leucocitos	Los leucocitos o glóbulos blancos son células que están principalmente en la sangre y circulan por ella con la función de combatir las infecciones o cuerpos	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la	Dependiente	Cuantitativa continua	Mil/mm3

	extraños; pero en ocasiones pueden atacar los tejidos normales del propio cuerpo. Es una parte de las defensas inmunitarias del cuerpo humano.	base de datos consultada.			
Glucosa	Es un examen que mide la cantidad de un azúcar llamado glucosa en una muestra de sangre	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Dependiente	Cuantitativa continua	mg/dL
Creatinina	La creatinina es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina (que es un nutriente útil para los músculos). Se trata de un producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que habitualmente produce el cuerpo en una tasa muy constante (dependiendo de la masa de los músculos), y que normalmente filtran los riñones excretándola en la orina	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Dependiente	Cuantitativa continua	mg/dL
Proteína C reactiva PCR	La PCR es producida por el hígado y por las células grasas (adipocitos). Se trata de un miembro de la clase de reactivantes de fase aguda que aumentan los niveles de manera espectacular durante los procesos inflamatorios que ocurren en el cuerpo	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Dependiente	Cuantitativa continua	mg/L
NT proBNP	El péptido natriurético cerebral o péptido natriurético tipo B (BNP) es un polipéptido de 32 aminoácidos secretado por los ventrículos cardíacos en respuesta a un alargamiento excesivo de las células del músculo cardíaco	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Dependiente	Cuantitativa continua	Pg/ml
Creatina quinasa (CK Total)	La creatina quinasa (CK), también conocida como creatinquinasa, creatina fosfoquinasa (CPK) o fosfocreatín quinasa, es una enzima expresada por varios tejidos y tipos celulares.  La creatina quinasa cataliza la producción de fosfocreatina a través de la fosforilación de una molécula de creatina, consumiendo una molécula de ATP en el proceso. La molécula de ADP formada para crear una molécula de fosfocreatina se convierte inmediatamente en ATP por las mitocondrias.  En la miofibrilla, al inicio de la contracción muscular, la concentración de ADP aumenta a medida que disminuye los niveles de ATP. En esta situación la enzima cataliza la reacción inversa, transfiriendo un radical	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Dependiente	Cuantitativa continua	UI/L
Mioglobina	La mioglobina es una hemoproteína muscular, estructuralmente y funcionalmente muy parecida a la hemoglobina. Es una proteína relativamente pequeña constituida por una cadena polipeptídica de 153 residuos aminoácidos y por un grupo hemo que contiene un átomo de hierro.	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Dependiente	Cuantitativa continua	mg/dL
Troponina I (maxima)	La troponina es una proteína que colabora en el acoplamiento actina-miosina que se produce durante la contracción muscular. Comprende tres subunidades denominadas troponina T, troponina I y troponina C	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Dependiente	Cuantitativa continua	ng/mL
<b>VARIABLES POR IMAGEN</b>					
Segmentos cardíacos	Porciones del miocardio divido según los datos anatómicos, para los diferentes tipos de imagen, y consiste en dividir la cavidad cardíaca, según la masa de cada uno de los tercios,		Dependiente	Cualitativa nominal	AB, ASB, ISB, IB, ILB, ALB, AM, ASM, ISM,

	haciendo que sea lo más similar a los hallazgos anatomopatológicos Esta variable se realizó a través de resonancia magnética nuclear.				IM, ILM, ALM, AA, SA, IA, LA, AP
<b>VARIABLES PRONOSTICAS</b>					
Mortalidad	Número de defunciones por lugar, intervalo de tiempo y causa.	En el caso de esta variable se midió la muerte por miocarditis aguda.	Descriptor	Cuantitativa nominal	Vivos Muertos
Hospitalizados por insuficiencia cardíaca	Aquellos pacientes que permanecieron internados por datos de insuficiencia cardíaca congestiva.	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Descriptor	Cualitativa nominal	Presente/ ausente
Edema pulmonar	La congestión pulmonar se define como la acumulación de líquido en los pulmones, que da lugar a deterioro del intercambio gaseoso e hipoxemia arterial. Existen varios mecanismos para su determinación.	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.. Esta variable (previamente definida, difiere de la previa en su determinación clínica)	Descriptor	Cualitativa nominal	Presente/ ausente
Evento cerebrovascular	El accidente cerebrovascular o ataque cerebral es un tipo de enfermedad cerebrovascular, es decir, una enfermedad que afecta a los vasos sanguíneos que riegan el cerebro	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Descriptor	Cuantitativa nominal	Presente/ ausente
Fibrilación atrial	La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente en la práctica clínica. La FA es una enfermedad que se caracteriza por latidos auriculares descoordinados y desorganizados, produciendo un ritmo cardíaco rápido e irregular (es decir, latidos cardíacos irregulares)	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Descriptor	Cuantitativa nominal	Presente/ ausente
Aleteo auricular	Trastorno del ritmo cardíaco caracterizado por un ritmo cardíaco anormal que ocurre en la aurícula cardíaca	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Descriptor	Cuantitativa nominal	Presente/ ausente
Taquicardia supraventricular	Es uno de los trastornos del ritmo cardíaco caracterizada por una frecuencia cardíaca acelerada cuya señal eléctrica se origina por encima del haz de His.	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Descriptor	Cuantitativa nominal	Presente/ ausente
Taquicardia ventricular	Tipo de arritmia que se caracteriza por la existencia de taquicardia originada en las cámaras inferiores del corazón (ventrículos).	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Descriptor	Cuantitativa nominal	Presente/ ausente
Fibrilación ventricular	Trastorno del ritmo cardíaco que presenta un ritmo ventricular rápido (más de 250 latidos por minuto), irregular, de morfología caótica y que lleva irremediablemente a la pérdida total de la contracción cardíaca, con una falta total del bombeo sanguíneo y por tanto a la muerte del paciente.	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Descriptor	Cuantitativa nominal	Presente/ ausente
Angiotomografía coronaria	Estudio multiplanar no invasivo que evalúa la anatomía cardíaca y de las arterias coronarias	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Descriptor	Cuantitativa nominal	Realizada/ no realizada
Coronariografía	Estudio diagnóstico mínimamente invasivo que permite conocer la anatomía coronaria y la presencia de posibles obstrucciones a través de inyección de medio de contraste intravascular coronario.	Hallazgo reportado por médicos en diagnósticos en la base de datos consultada.	Descriptor	Cuantitativa nominal	Realizada/ no realizada

## **G. Universo de trabajo y muestra.**

### **Universo de trabajo**

Se realizó una revisión de expedientes clínicos en la base de datos de la Unidad de Cuidados Coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de miocarditis aguda, confirmado por resonancia magnética y se encontraron 196 pacientes de los cuales se excluyeron 67 por no contar con estudio de imagen de resonancia magnética nuclear. Posteriormente se separaron en dos grupos para el análisis de interés del presente trabajo. Se dividieron en aquellos con fracción de eyección mayor a 45% y menor a 45%.

### **Tamaño de la muestra**

Se analizaron todos los pacientes hospitalizados en la UCC del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" del periodo comprendió entre febrero de 2006 y junio de 2016. No hubo selección de muestra.

## **D. Criterios De Selección**

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años ingresados a la Unidad de Cuidados Coronarios con diagnóstico de miocarditis aguda.
- Pacientes con diagnóstico confirmado por métodos de imagen (resonancia magnética).

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico no confirmado según los criterios descritos de miocarditis aguda

## **E. Procedimiento del proyecto.**

### **Adquisición de datos.**

Los pacientes incluidos fueron aquellos cuyo cuadro clínico era compatible de miocarditis aguda. El diagnóstico de miocarditis aguda se estableció con los siguientes criterios: cuadro clínico sugestivo, ECG anormal, elevación de biomarcadores de daño miocárdico, confirmación por resonancia magnética donde se observó captación tardía de contraste con patrón parcheado subepicárdico e intramiocárdico que respetó el subendocardio (patrón propio de miocarditis).

Los datos demográficos, clínicos, bioquímicos y de pronóstico se enlistaron para el análisis estadístico, separado por conveniencia de la investigadora en dos grupos según la función ventricular sistólica izquierda.

### **F. Límite de tiempo y espacio.**

El estudio se realizó durante el periodo de febrero de 2006 a junio de 2016. Los registros correspondieron a la base de datos de la Unidad de Cuidados Coronarios del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



## **IMPLICACIONES ÉTICAS:**

El presente estudio, se fundamenta en las investigaciones previas realizadas en otros países. Se contempló de acuerdo a los lineamientos éticos de la declaración de Helsinki, las pautas para una buena práctica clínica. Como los de índole nacional: la constitución política de los Estados Unidos Mexicanos: artículo 4, párrafo 4, la ley general de salud (título 5to: artículos 98 a 103), reglamento de la ley general de salud, reglamento de la ley general de salud en materia de prestación del servicio de atención médica, como el reglamento de la comisión federal para protección de riesgos sanitarios (COFEPRIS): Artículo 14, fracción 8, así como la norma oficial Mexicana del expediente clínico 004.

Una vez aprobada la investigación por el comité de ética e investigación del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez; se informó a los pacientes y se autorizó para la utilización de los datos correspondientes para esta investigación

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Se utilizó SPSS versión 13 y 24. Para las variables demográficas se utilizó estadística descriptiva con media y desviación estándar para variables cuantitativas. Para comparar los grupos de interés se utilizó Chi-cuadrado y T de Student según la variable aplicada, la significancia estadística se alcanzó con valor  $p < 0.05$  pues se utilizó un nivel de confianza del 95%.

## **ORGANIZACIÓN**

- Recursos humanos y materiales
  - a) Humanos: Dra. Paulette Marisol Fuentes Espinosa
  - b) E. en C. C. Héctor González Pacheco.
  
- Materiales
  - Expedientes clínicos
  - Hojas de recolección de datos
  - Equipo de computación y papelería
  - Programa estadístico SPSS13 y 24.
  
- Presupuesto y financiamiento

Los recursos humanos y materiales, los costos de papelería, la elaboración de fotocopias e impresión de tesis se llevaron a cabo por los investigadores.

La resonancia magnética como parte de abordaje de estudio de la enfermedad, fue costeada por los pacientes. Los expedientes clínicos fueron proporcionados por el archivo clínico de la institución. Para este estudio no se contó con el apoyo de ningún laboratorio u otro particular.

## RESULTADOS:

**Tabla 1**

“Datos demográficos de los pacientes con miocarditis aguda con y sin disfunción sistólica del ventrículo izquierdo”

	FEVI		
	Mayor 45%	Menor 45%	P
<b>EDAD ~X±DS</b>	38.3±12.1	36.08±13	0.49
<b>IMC~X±DS</b>	27.4±4.1	26.8±4.2	0.5
<b>GENERO</b>			0.32
<b>HOMBRES~ F(%)</b>	76 (83.5)	29 (78.4)	
<b>MUJERES~ F(%)</b>	15 (16.5)	8 (21.6)	
<b>TABAQUISMO ACTUAL~ F(%)</b>	28 (30.8)	12 (31.6)	0.54
<b>TABAQUISMO PREVIO~ F(%)</b>	24 (26.4)	9 (23.7)	0.46
<b>ALCOHOLISMO~ F(%)</b>	9 (9.9)	7 (18.4)	0.14
<b>COCAÍNA~ F(%)</b>	6 (6.6)	3 (7.9)	0.52
<b>DISLIPIDEMIA~ F(%)</b>	16 (17.6)	6 (15.8)	0.51
<b>HAS*~ F(%)</b>	14 (15.4)	3 (7.9)	0.19
<b>DIABETES MELLITUS~ F(%)</b>	8 (8.8)	5 (13.2)	0.32
<b>INFARTO PREVIO~ F(%)</b>	Si	0 (0)	0.29
<b>LUPUS~ F(%)</b>	1 (1.1)	0 (0)	0.7
<b>SAAF~ F(%)</b>	0 (0)	0 (0)	NA

\*HAS: Hipertensión arterial sistémica / \*\*SAAF: Síndrome anti fosfolípido/NA: no aplica

Los datos demográficos del grupo de estudio mostraron que la media de edad oscila entre 36 y 38 años, ambos grupos en sobrepeso, la mayoría de los pacientes eran hombres. Respecto a antecedentes un tercio de los pacientes consumían tabaco al momento del ingreso y un cuarto de ellos tenían antecedentes de ser fumadores.

Se encontró que menos de un cuarto de los pacientes presentaban consumo de alcohol y cocaína. De las comorbilidades asociadas la dislipidemia y la hipertensión arterial sistémica representó menos de un cuarto de los pacientes, cabe mencionar que en el grupo con FEVI <45% la hipertensión arterial fue menor sin representar significancia estadística.

En cuanto a la diabetes mellitus se encontró en poca proporción en ambos grupos y solo un paciente con antecedente de infarto. Las enfermedades autoinmunes como lupus y SAAF se encontraron ausentes. Al realizar la comparación estadística entre ambos grupos ninguna variable mencionada presentó significancia estadística.

**Tabla 2**

“Presentación clínica de los pacientes con miocarditis aguda con y sin disfunción sistólica del ventrículo izquierdo”

	FEVI		
	Mayor 45%	Menor 45%	P
<b>DISNEA ~ F(%)</b>	20 (22)	15 (39.5)	0.36
<b>DOLOR TORÁCICO~ F(%)</b>	72 (79.1)	25 (65.8)	0.86
<b>FIEBRE ~ F(%)</b>	5 (5.5)	8 (21.1)	0.12
<b>DOLOR ATÍPICO ~ F(%)</b>	7 (7.7)	4 (10.5)	0.41
<b>PRESIÓN SISTÓLICA ~X±DS</b>	126.4±16.4	114.45±15.9	0.94
<b>FRECUENCIA CARDIACA ~X±DS</b>	85.1±23.6	96.2±25.7	0.24
<b>FRECUENCIA RESPIRATORIA~X±DS</b>	17.8±2.4	18.4±3.9	<0.001
<b>TEMPERATURA ~X±DS</b>	36.3±0.4	36.4±0.4	0.89
<b>INSUFICIENCIA CARDIACA ~ F(%)</b>	6 (6.6)	13 (34.2)	<0.001
<b>CLASE FUNCIONAL</b>			0.001
<b>CF I ~ F(%)</b>	85 (93.4)	25 (65.8)	
<b>CF II ~ F(%)</b>	4 (4.4)	6 (15.8)	
<b>CF III ~ F(%)</b>	2 (2.2)	6 (15.8)	
<b>CF IV ~ F(%)</b>	0 (0)	1 (2.6)	
<b>CARDIOMEGALIA~ F(%)</b>	11 (12)	12 (31.6)	0.01
<b>GRADO DE CARDIOMEGALIA</b>			0.81
<b>GRADO I ~ F(%)</b>	6 (54.5)	6 (50)	
<b>GRADO II ~ F(%)</b>	4 (36.4)	4 (33.4)	
<b>GRADO III ~ F(%)</b>	1 (9.1)	1 (8.3)	
<b>GRADO IV ~ F(%)</b>	0 (0)	1 (8.3)	
<b>CONGESTIÓN PULMONAR ~ F(%)</b>	8 (8.8)	10 (26.3)	0.012
<b>DERRAME PLEURAL ~ F(%)</b>	1 (1.1)	0 (0)	0.7

Al analizar los datos clínicos se mostró que la disnea y fiebre fueron más frecuentes en el grupo con disfunción sistólica, sin presentar diferencia estadística. El dolor torácico se presentó ligeramente más frecuente en pacientes con FEVI>45% y el dolor torácico atípico se presentó igual en ambos grupos.

En lo que respecta a signos clínicos la presión arterial sistólica fue mayor en los pacientes con función sistólica conservada (126.4±16.4 contra 114.45±15.9, p=0.94), en lo que respecta a frecuencia cardiaca ambos grupos no mostraron diferencia estadística sin embargo vale la pena mencionar que los pacientes con disfunción sistólica presentaron tendencia a la taquicardia (85.1± 23.6 contra 96.2±25.7, p=0.24). La frecuencia respiratoria y temperatura se mostró similar en ambos grupos. De los pacientes con disfunción sistólica el 34% presentó insuficiencia cardiaca contra el 6% de los pacientes con función sistólica conservada (p=<0.001). La mayoría de los pacientes se presentaron en clase funcional I en ambos grupos. En el grupo con disfunción sistólica una gran proporción se presentaron en clase funcional II o III y al comparar ambos grupos presentó diferencia estadística (p=0.01). La cardiomegalia y congestión pulmonar fueron más frecuentes en pacientes con FEVI<45%.

**Tabla 3**

“Perfil bioquímico de los pacientes con miocarditis aguda con y sin disfunción sistólica del ventrículo izquierdo”

PARÁMETRO	FEVI		
	Mayor 45%	Menor 45%	P
HEMOGLOBINA ~X±DS	15.4 ±1.58	15.08 ±1.86	0.27
LEUCOCITOS ~X±DS	9.25 ±3.06	10.52 ±4.97	0.002
GLUCOSA ~X±DS	110.4 ±27.65	119.85 ±46.58	0.018
CREATININA ~X±DS	0.88 ±0.21	0.93 ±0.45	0.36
PCR ~X±DS	38.31 ±52.2	40.9 ±66.75	0.61
BNP ~X±DS	989.13 ±2152	3449.43 ±6798	0.001
CK TOTAL ~X±DS	701.47 ±794	993.79 ±914.67	0.21
MIOGLOBINA ~X±DS	197.55 ±351	88.7 ±110.72	0.25
TROPONINA I (MÁXIMA) ~X±DS	13.41 ±13.7	29.53 ±35.35	<0.001

En los análisis bioquímicos el nivel de leucocitosis (9.25±3.06 contra 10.52 contra 4.97; p=0.002) y glucosa (110.4±27.65 contra 119.85±46.5; P=0.018) se encontraron más elevados en el grupo con FEVI<45%. En cuanto a los biomarcadores miocárdicos, el NT-proBNP se encontró alrededor de 3.5 veces más alto en los pacientes con FEVI<45% con un valor p=0.001, al igual que el valor máximo de troponina I que fue dos veces más alto en el grupo con disfunción sistólica (13.4±13.7 contra 29.5±35; p=0.001).

**Tabla 4**

“Segmentos afectados en los pacientes con miocarditis aguda con y sin disfunción sistólica del ventrículo izquierdo”

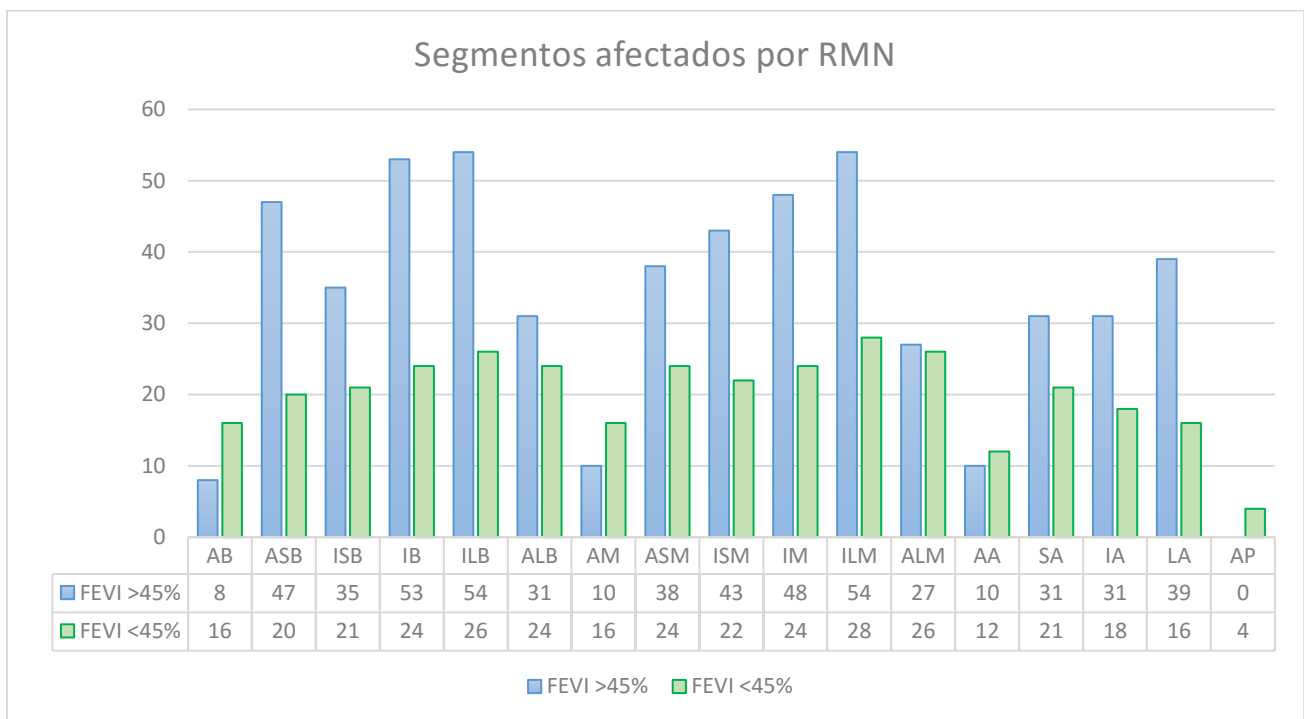
NO. SEGMENTOS AFECTADOS	FEVI		
	Mayor 45%	Menor 45%	P
	6.14±2.87	9±3.89	<0.001
AB (ANTEROBASAL) ~ F(%)	8(8.8)	16(42.1)	<0.001
ASB (ANTEROSEPTAL BASAL) ~ F(%)	47(51.6)	20(52.6)	0.53
ISB (INFEROSEPTAL BASAL) ~ F(%)	35(38.5)	21(55.2)	0.06
IB (INFEROBASAL) ~ F(%)	53(58.2)	24(63.2)	0.37
ILB (INFEROLATERALBASAL) ~ F(%)	54(59.3)	26(68.4)	0.22
ALB (ANTEROLATERALBASAL) ~ F(%)	31(34.1)	24(63.2)	0.002
AM (ANTEROMEDIAL) ~ F(%)	10(11)	16(42)	<0.001
ASM (ANTEROSEPTALMEDIAL) ~ F(%)	38(41.8)	24(63.2)	0.21
ISM (INFEROSEPTALMEDIAL) ~ F(%)	43(47.3)	22(57.9)	0.182
IM (INFEROMEDIAL) ~ F(%)	48(52.7)	24(63.2)	0.18
ILM (INFEROLATERALMEDIAL) ~ F(%)	54(59.3)	28(73.7)	0.08
ALM (ANTEROLATERAL MEDIAL) ~ F(%)	27(29.7)	26(68.4)	<0.01
AA (ANTEROAPICAL) ~ F(%)	10(11)	12(31.6)	0.006
SA (SEPTALAPICAL) ~ F(%)	31(34.1)	21(55.3)	0.02
IA (INFEROAPICAL) ~ F(%)	31(34.1)	18(47.4)	0.11
LA (LATERAL APICAL) ~ F(%)	39(42.9)	16(42.1)	0.54
AP (ÁPEX) ~ F(%)	0(0)	4(10.5)	0.007

- El número de segmentos afectados en el grupo de FEVI>45% fue menor con respecto al grupo con FEVI <45% ( $6.14 \pm 2.87$  vs  $9 \pm 3.89$ ,  $p < 0.001$ ).

-Los segmentos más afectados en pacientes con FEVI>45% son ASB, IB, ILB, IM e ILM

-En pacientes con FEVI<45% la afectación de los segmentos es similar con la excepción que se afecta el ápex.

**Gráfica 1: Comparativa de segmentos afectados**



**Tabla No. 5**

“Hallazgos electrocardiográficos de los pacientes con miocarditis aguda con y sin disfunción sistólica del ventrículo izquierdo”

	FEVI		
	Mayor 45%	Menor 45%	P
Electrocardiograma anormal~ f(%)	37 (97.3)	78 (85.7)	0.052

- **Tabla 5a:** Alteraciones en el segmento ST, Onda T y onda Q.

CAMBIOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS	N	%
ST ASCENDENTE > 1MM ANTERIOR	30	15.3%
ST DESCENDENTE > 1MM ANTERIOR	6	3.1%
ONDA Q PATOLÓGICA ANTERIOR	4	2.0%
ONDA T INVERTIDA ANTERIOR	7	3.6%
ST ASCENDENTE > IGUAL 1MM INFERIOR	56	28.6%
ST DESCENDENTE > IGUAL 1MM INFERIOR	3	1.5%
ONDA Q PATOLÓGICA INFERIOR	12	6.1%
ONDA T INVERTIDA INFERIOR	15	7.7%
ST ASCENDENTE > IGUAL 1MM LATERAL ALTA	25	12.8%
ST DESCENDENTE > 1MM LATERAL ALTA	5	2.6%
ONDA Q PATOLÓGICA LATERAL ALTA	1	0.5%
ONDA TINVERTIDA LATERAL ALTA	6	3.1%
ST ASCENDENTE > IGUAL 1MM LATERAL BAJA	37	18.9%
ST ASCENDENTE > IGUAL 1MM LATERAL BAJA	2	1.0%
ONDA T INVERTIDA LATERAL BAJA	7	3.6%
ST ASCENDENTE > 1MM DORSAL	6	3.1%
ONDA T INVERTIDA DORSAL	1	0.5%
ST ASCENDENTE > 1MM DERIVACIONES DERECHAS	1	0.5%
ONDA Q PATOLÓGICA DERIVACIÓN DERECHA	1	0.5%

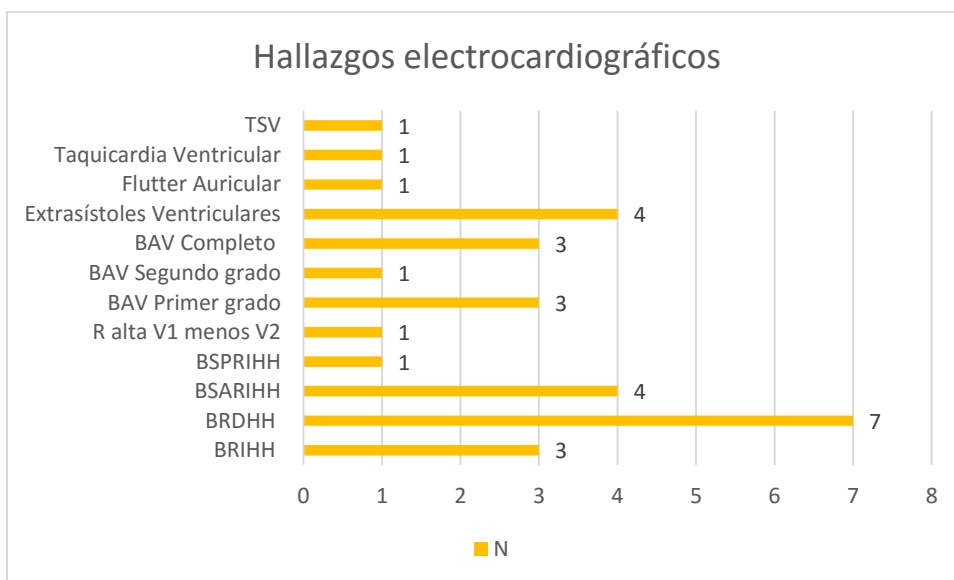
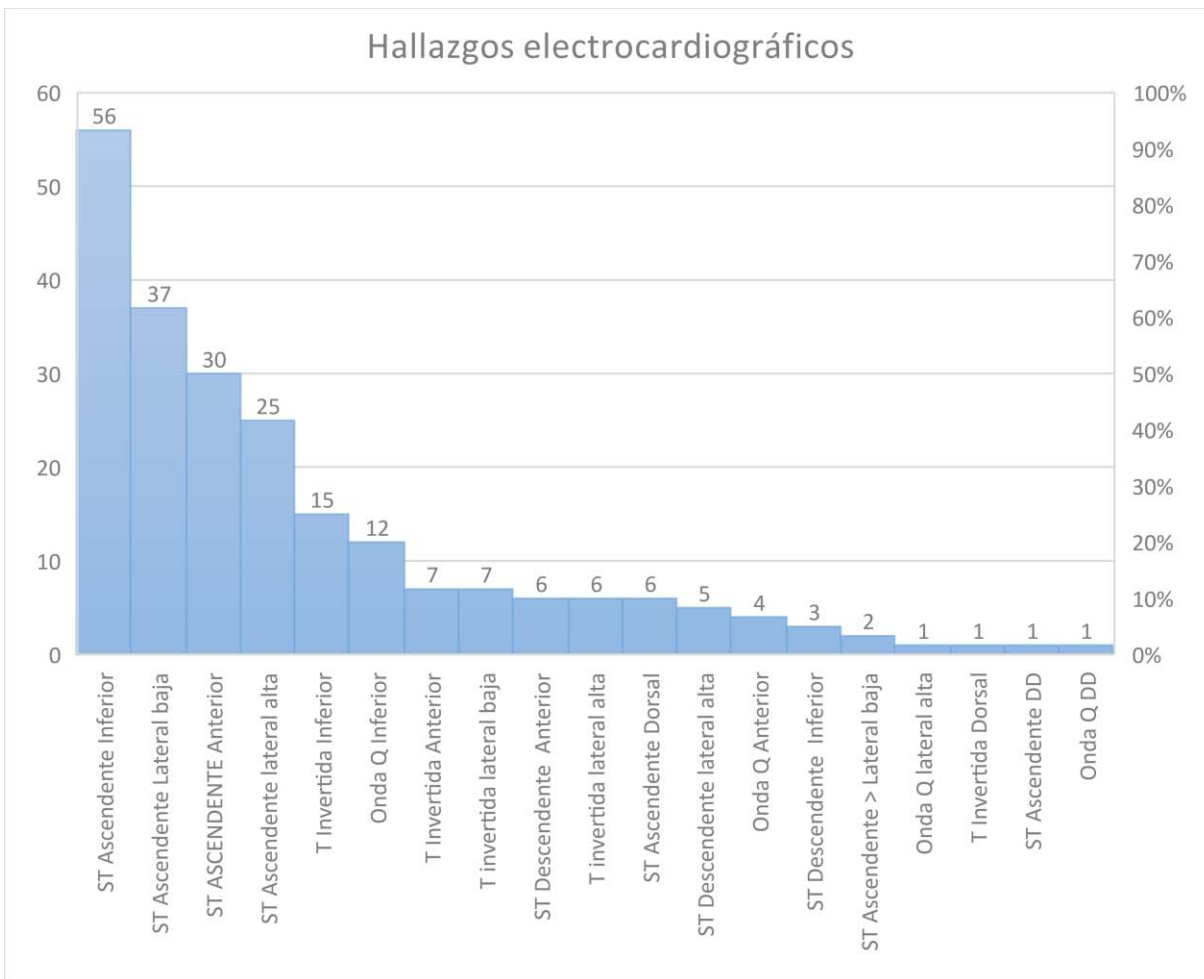
- **Tabla 5b:** Trastornos de la conducción y alteraciones del ritmo.

CAMBIOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS	N	%
BRIHH	3	1.5%
BRDHH	7	3.6%
BSARIHH	4	2.0%
BSPRIHH	1	0.5%
R ALTA V1 MENOS V2	1	0.5%
BAV PRIMER GRADO	3	1.5%
BAV SEGUNDO GRADO	1	0,5%
BAV COMPLETO	3	1.5%
EXTRASISTOLES VENTRICULARES	4	2.0%
FLUTTER AURICULAR	1	0.5%
TAQUICARDIA VENTRICULAR	1	0.5%
TSV	1	0.5%

El 97.3% de los pacientes con FEVI conservada presentaron un ecg anormal contra un 85.7% de los pacientes con FEVI baja (p 0.052).

En análisis global se encontró elevación del segmento ST de predominio inferior, cara lateral baja, en tercer lugar localización anterior y en menor proporción cara lateral alta. Aproximadamente 6-7% tuvieron onda q patológica y onda T invertida e región inferior. En trastornos de la conducción, predominó el bloqueo de rama derecha del haz de His; cabe señalar que no hubo significancia estadística.

### Gráfica 2 y 3: Hallazgos electrocardiográficos





**Tabla No. 6**

“Mortalidad y eventos durante la hospitalización de los pacientes con miocarditis aguda con y sin disfunción sistólica del ventrículo izquierdo”

EVENTO	FEVI		
	Mayor 45%	Menor 45%	P
<b>MORTALIDAD</b>			0.54
<b>VIVOS ~ F(%)</b>	90(98.9)	37(97.4)	
<b>MUERTOS ~ F(%)</b>	1(1.1)	1(2.6)	
<b>HOSPITALIZADO POR ICC ~ F(%)</b>	0(0)	1(2.6)	0.29
<b>AUSENCIA DE EDEMA PULMONAR ~ F(%)</b>	91(100)	38(100)	NA
<b>NO ECV ~ F(%)</b>	91(100)	38(100)	NA
<b>NO FA/FLUTTER ~ F(%)</b>	91(100)	38(100)	NA
<b>TSV ~ F(%)</b>	91(100)	38(100)	NA
<b>TV/FV ~ F(%)</b>	1(1.1)	2(5.3)	0.207
<b>TAC ~ F(%)</b>	12(13.2)	6(15.8)	0.44
<b>CORONARIOGRAFÍA ~ F(%)</b>	58(63.7)	17(44.7)	

Respecto a la mortalidad en ambos grupos falleció una persona respectivamente. En cuanto a las complicaciones durante el internamiento se encontró que ningún paciente presentó edema pulmonar, fibrilación atrial o flutter, EVC o taquicardia supraventricular. Un paciente en el grupo de FEVI>45% y dos pacientes en el grupo de FEVI<45% presentaron Taquicardia ventricular.

Durante el abordaje de los pacientes al 72% de ellos se les realizó estudio de anatomía coronaria, de ellos el 58% fue por coronariografía y 14% por angiotomografía coronaria.

## DISCUSIÓN:

La miocarditis aguda es una entidad subdiagnosticada, representa un reto diagnóstico resultado de una amplia gama de etiologías y un amplio espectro de presentación clínica, corresponde al 9-16% de pacientes con Miocardiopatía dilatada idiopática, se ha demostrado que hasta 30% de miocarditis confirmada por biopsia puede progresar a MCD y es más frecuente en sexo masculino, jóvenes en la tercera década de la vida. Se define como una enfermedad miocárdica inflamatoria diagnosticada por criterios histológicos, inmunohistoquímicos e inmunológicos. La etiología es variable siendo las infecciones virales la causa más frecuente <sup>(1-5)</sup>.

Existen numerosas publicaciones sobre la miocarditis aguda, sus características clínicas y métodos diagnósticos y algunas otras publicaciones para establecer factores de peor pronóstico en la etapa aguda <sup>(1-5, 8-10, 12, 21, 22, 28, 30, 31, 34, 35, 43)</sup>. En los últimos años se ha dado especial importancia a la resonancia magnética como método para confirmar el diagnóstico, además de su utilidad pronóstica <sup>(1, 2, 25, 26, 31, 42, 44, 45, 47, 48)</sup>. Hay pocos estudios realizados en nuestro país.

La presentación clínica varía en un amplio espectro que va desde asintomáticos hasta diversos síntomas y cuadros sugestivos de infarto al miocardio incluso insuficiencia cardíaca aguda (IC) y choque cardiogénico. Existen diversas herramientas de ayuda diagnóstica como el electrocardiograma, biomarcadores de inflamación (PCR, VSG) y de daño miocárdico (troponinas y creatinina cinasa fracción miocárdica CK MB), ecocardiograma transtorácico (ECOTT), medicina nuclear, anticuerpos virales, resonancia magnética (RM) y biopsia endomiocárdica (BEM) <sup>(1-10)</sup>.

A pesar de los avances en los últimos años aún faltan estrategias de diagnóstico para identificar a los pacientes que tienen peor pronóstico en agudo, por lo que se planteó la necesidad de conocer las características clínicas, bioquímicas y electrocardiográficas de los pacientes con miocarditis aguda así como describir los segmentos afectados en imagen de resonancia magnética nuclear de pacientes diagnosticados en INC para delimitar este grupo de pacientes en la población mexicana.

Solo existe un estudio previo en México, también realizado en el Instituto Nacional de Cardiología, de características clínicas de 49 pacientes con esta enfermedad <sup>(22)</sup>.

Los 129 pacientes analizados; se dividieron en pacientes con FEVI >45% y <45%, tomando ese punto de corte por ser el reportado en la literatura como asociado a peor pronóstico <sup>(21, 30, 31, 10, 51)</sup>.

Los datos demográficos del grupo de estudio mostraron que la media de edad oscila entre 36 y 38 años, con mayor afección a hombres; coincidente con lo reportado en la

literatura (1-5, 8-10). En nuestra población además se encontró sobrepeso y tabaquismo dentro de sus comorbilidades.

En cuanto a presentación clínica se mostró que la disnea y fiebre fueron más frecuentes en el grupo con disfunción sistólica, el dolor torácico se presentó ligeramente más frecuente en pacientes con FEVI>45%; en la literatura universal de igual forma se reporta predominantemente la disnea (1-5, 8-10, 22, 24). La presión arterial sistólica fue mayor en los pacientes con función sistólica conservada, y los pacientes con disfunción sistólica presentaron tendencia a la taquicardia, lo cual es relevante ya que no se ha establecido como un factor de peor pronóstico; además de que en los pacientes con disfunción sistólica el 34% presentó insuficiencia cardiaca y la mayoría se presentaron en clase funcional II o III ( $p=0.01$ ). Además de que la cardiomegalia y congestión pulmonar fueron más frecuentes en este grupo.

En los análisis bioquímicos de forma interesante encontramos que el nivel de leucocitosis y descontrol glucémico ( $p=0.002$  y  $p=0.018$ , respectivamente) se encontraron más elevados en el grupo con FEVI<45%, en el estudio de Lee C.H (2005), también encontraron mayor cuenta leucocitaria aunque sin significancia estadística.

De los biomarcadores miocárdicos, el NT-proBNP y la Troponina I se encontraron significativamente más altos en los pacientes con FEVI<45% con un valor  $p=0.001$ ; en diversos estudios se ha reportado también los niveles de troponina asociados a peor pronóstico (21, 24, 33, 34, 35); aunque no se reportan los niveles de BNP.

De los hallazgos en resonancia magnética destaca que en el grupo con función sistólica conservada los segmentos mayormente afectados los correspondientes a cara inferolateral, como tradicionalmente se reporta (25, 26, 31, 42, 44, 45, 47, 48) y anteroseptal a nivel basal y medial y de modo interesante los pacientes con FEVI<45% tuvieron una afección más difusa; en la cantidad de segmentos afectados fue de 6 para el grupo de FEVI conservada y 9 segmentos para el grupo de FEVI deprimida.

En electrocardiograma el 97.3% de los pacientes con FEVI conservada presentaron un trazo anormal contra un 85.7% de los pacientes con FEVI baja; en análisis de ambos grupos no hubo significancia estadística, pero destacó elevación del segmento ST de predominio inferior y cara lateral baja, seguidos por localización anterior y en menor proporción cara lateral alta. Hallazgos concordantes con los estudios previos (28-33).

En cuanto a mortalidad solo un paciente por grupo falleció; sin embargo, este dato no es confiable debido a que una gran parte de los pacientes que fallecen por miocarditis aguda, no son llevados a estudios confirmatorios del diagnóstico debido a su inestabilidad hemodinámica la cual culmina en el deceso del paciente.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO:**

Se debe tomar con cautela los resultados al tratarse de un estudio retrospectivo.

## CONCLUSIONES

Se encontraron 196 pacientes con diagnóstico clínico miocarditis de los cuales se analizaron 129 por tener diagnóstico confirmado por resonancia magnética.

La mayoría de los pacientes fueron hombres con una media de edad de 36 a 38 años, de los antecedentes solo destacó tabaquismo previo o actual y en menor proporción otras comorbilidades.

En la presentación clínica se observó mayor frecuencia cardiaca y datos clínicos de insuficiencia cardiaca en los pacientes con FEVI <45%, además de mayor deterioro de la clase funcional en el mismo grupo.

En perfil bioquímico de modo significativo entre ambos grupos se encontró en el grupo con disfunción sistólica mayor leucocitosis, mayor descontrol glucémico, 3.5 veces más NT-ProBNP y 2 veces más Troponina I; lo cual de modo indirecto nos ayuda a deducir que un paciente con miocarditis aguda que llegue con estos datos, probablemente tenga una FEVI disminuida.

En resonancia magnética los pacientes con FEVI >45% tuvieron una afección predominante inferolateral y anteroseptal basal y medio, los pacientes con FEVI <45% tuvieron una afección más difusa; además con mayor números de segmentos afectados para el grupo con disfunción sistólica.

En electrocardiograma el 97.3% de los pacientes con FEVI conservada presentaron un trazo anormal contra un 85.7% de los pacientes con FEVI baja; en análisis de ambos grupos no hubo significancia estadística, pero destacó elevación del segmento ST de predominio inferior y cara lateral baja, seguidos por localización anterior y en menor proporción cara lateral alta.

En cuanto a mortalidad solo un paciente por grupo falleció; sin embargo, este dato no es confiable debido a que una gran parte de los pacientes que fallecen por miocarditis aguda, no son llevados a estudios confirmatorios del diagnóstico debido a su inestabilidad hemodinámica la cual culmina en el deceso del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gemeno-Blanes J., Felix S.B...Elliott P. (2013). Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal* 34 (33), 2636-2648.
2. Kindermann I, Barth C., Mahfoud F., Ukena C., Lenksi M., Yilmaz A...Böhm M. (2012). Update on myocarditis. *Journal of American College of Cardiology* 59(9), 779-92.
3. Japanese Circulation Society. (2009), Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis. *Circulation Journal Official Journal of the Japanese Circulation Society.* 75, 734-743.
4. Sagar S., Liu P.P., Cooper L.T. (2012). Myocarditis. *Lancet.* 379 (11), 738–747
5. Firman G. (1999). The incidence and epidemiology of myocarditis. *European Heart Journal,* 20(15) 1063-5.
6. Aretz H.T. Myocarditis: the Dallas criteria. (1987).*Human Pathology.* 18(6), 619-24.
7. Baughman K.L. (2006). Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation.* 113(4). 593-5.
8. Feldman AM, McNamara D. (2001). Myocarditis. *New England Journal of Medicine.* 343(19), 1388-98.
9. Richardson P., McKenna W., Bristow M., Maisch B., Mautner B., O'Connell J... Nordet P. (1996). Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation,* 93 (5), 841–2
10. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R., Klingel K., Bültmann B, Müller T...Böm M. (2008). Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis *Circulation* 118 (6), 639-8.
11. Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A., Rose N.R., Baughman K.L. (1991). Clinicopathologic description of myocarditis. *Journal American College of Cardiology.* 18 (7), 1617-26.

12. Liu P. & Mason J. (2001). Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* 104(9),1076-1082.
13. Kawai C. (1999). From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 99 (8), 1091-100.
14. Caforio AL, Goldman JH, Haven AJ, Baig KM, McKenna WJ. (1996). Evidence for autoimmunity to myosin and other heart-specific autoantigens in patients with dilated cardiomyopathy and their relatives. *International Journal of Cardiology* 54(2), 157-63.
15. Rose N.R. (2000). Viral damage or ‘molecular mimicry’– placing the blame on myocarditis. *Natural Medicine* 6, 631-2.
16. Figulla H.R. (2004). Transformation of myocarditis and inflammatory cardiomyopathy to idiopathic dilated cardiomyopathy: facts and fiction. *Medical Microbiology Immunology* 193; 61-4.
17. Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT Jr., Rihal C.S. (2009). Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clinic proceedings*. 84(11), 1001–9.
18. Mason JW, Trehan S, Renlund D.(2007). Myocarditis. *Cardiovascular Medicine*. 6; 1313– 47.
19. Cooper LT Jr. (2009). Myocarditis. *New England of Journal of Medicine*. 360 (15), 1526 –38.
20. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schonian U, Maisch B. (2000). The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. *Herz*, 25 (3), 279-85.
21. Lee C.H, Tsai W.C., Hsu C.H., Liu P.Y., Lin L.J., Chen J.H. (2006). Predictive factors of a fulminant course in acute myocarditis. *International Journal of Cardiology*, 109(1), 142-145.
22. Guillén-Ortega F, Soto M, Reyes P.(2005). Miocarditis aguda primaria. Experiencia de diez años en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. *Archivos de Cardiología de México*. 75(3), 81-88.
23. Familiar L. & Herrera H. (2006). Miocarditis Viral. *Revista Médica Sur* 13 (3), 122-28.
24. Shauer A., Gotsman I., Keren A., Zwas D.R., Hellen Y., Durst R., Admon D. (2013). Acute Vital Myocarditis: Current concepts in diagnosis and treatment. *The Israel medical Association journal: IMAJ*. 15 (3), 180-185.

25. Bastarrika G, Azcárate P.M., Arias J., Pueyo J., Castaño J., Gavira J. (2009). Miocarditis aguda: Diagnóstico mediante resonancia magnética cardiaca. *Anales del sistema sanitario de Navarra*, 32(2), 275-278.
26. García de Castro B, Cabeza Martínez B., Ferreirós J., García C., Fernández-Golfín C. (2013). *Radiología* 55(44), 294-304.
27. Millán-Iturbe O, Padilla-Quiróz P. (2011). Miocarditis aguda. *Revista de Investigación Medica Sur*. 18 (1), 14-17.
28. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Bohm M. (2011). Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *European Journal of Heart Failure*. 13 (4), 398–405
29. Punja M, Mark DG, McCoy JV , Javan R, Pines JM, Brady W. (2010). Electrocardiographic manifestations of cardiac infectious-inflammatory disorders. *The American journal of emergency medicine*. 28 (3), 364-77.
30. Morgera T, Di Lenarda A, Dreas L., Pinamonti B., Humar F., Bussani T...Camerini F. (1992). *American heart Journal* 124 (2), 455–67.
31. Nakashima H, Katayama T, Ishizaki M, Takeno M, Honda Y, YanoK. (1998). Q wave and non-Q wave myocarditis with special reference to clinical significance. *Japanese heart journal*. 39 (6), 763–74.
32. Wang K, Asinger RW , Marrito H.J (2003). ST segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*. 349 (22), 2128-2135.
33. Sarda L, Colin P , Boccara F., Doumit D., Rachida L., Faraggi M...Le Guludec D. (2001). Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms. *Journal of the American College of Cardiology* 37(3), 786-792.
34. Lauer B, Niederau C, Kühl U., Schannwell M., Pauschinger M., Strauer B-E & Schultheiss H-P. (1997). Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 30 (5), 1354-1359.
35. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW & Jaffe A. (1997). Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. *Circulation* 95, 163-168.
36. Kuhl U, Pauschinger M, Bock T. Klingel K., Schwimmbeck C.P., Seeberg B...Kandolf R. (2003). Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation* 108 (8), 945-50.

37. Skouri HN, Dec GW, Friedrich MG, Cooper LT. (2006). Noninvasive imaging in myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 48 (10), 2085-93.
38. Caforio AL, Mahon NG, Baig MK, Tona F, Murphy RT, Elliott PM, McKenna WJ. (2007). Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy. Cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives. *115* (1), 76–83.
39. Li Y, Heuser JS, Cunningham LC, Kosanke SD, Cunningham MW. (2006). Mimicry and antibody-mediated cell signaling in autoimmune myocarditis. *Journal of Immunology* 177(1), 8234–8240.
40. Neumann DA, Burek CL, Baughman KL, Rose NR, Herskowitz A. Circulating heartreactive antibodies in patients with myocarditis or cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 16 (6), 839–846.
41. Staudt A, Staudt Y, Doerr M, Boehm M, Knebel F, Hummel A, Wunderle L, Tiburcy M, Wernecke KD, Baumann G, Felix SB. (2004). Potential role of humoral immunity in cardiac dysfunction of patients suffering from dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 44 (4), 829-836.
42. Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A., Wassmuth R., Kumar A., Messroghli D...Schulz-Menger J. (2005). Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *Journal of the American College of Cardiology* 45 (11), 1815-22.
43. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bültmann B, Müller T, Lindinger A, Böhm M. (2008). Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 108, 639-648.
44. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT... Liu P. (2009). Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper., *Journal of the American College of Cardiology* 53(17),1475-1487.
45. Goitein O, Matetzky S, Beinart R, Di Segni E, Hod H, Betancur A & Konen E. (2009). Acute myocarditis: noninvasive evaluation with cardiac MRI and transthoracic echocardiography. *AJR*. 192 (1), 254-8.
46. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H...Sechtem U. (2004). Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation*. 109(10), 1250-8.



47. Gahide G, Bertrand D, Roubille F, Tron C, Skaik S, Piot C...Dacher J.N. (2010). MR delayed enhancement imaging findings in suspected acute myocarditis. *European Radiology* 20(1), 65-72.
48. Shehata ML, Turkbey EB, Vogel-Claussen J, Bluemke DA. (2008). Role of cardiac magnetic resonance imaging in assessment of nonischemic cardiomyopathies. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*.19(1), 43-57.
49. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G...Winters G.L. (2012). 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovascular pathology* 21 (4), 245-274.
50. Angelini A, Calzolari V, Calabrese F. Boffa G.M, Maddalena F., Chioin R & Thiene G. (2000). Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart* 84 (3), 245-50.
51. McCarthy RE 3rd, Boehmer JP, Hruban R.H, Hutchins G. M., Kasper E.K. Hare J.M., Baughman K.L. (2000). Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *The New England Journal of Medicine*. 342(10), 690-5.
52. Kato S., Morimoto S., Hiramitsu S., Uemura A., Ohtsuki M., Kato Y...Hishida H. (2004). Risk factors for patients developing a fulminant course with acute myocarditis. *Circulation journal* 68(8), 734–9.
53. Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT. (2011). The management of myocarditis. *European Heart Journal*. 32 (21), 2616-2625.
54. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME. & Moon TE. (1995). A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis: The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *The New England Journal of Medicine* 333 (5),269-275.