



---

---

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

TESIS

**EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE MIOCARDITIS DIAGNOSTICADA  
POR BIOPSIA ENDOMIOCÁRDICA EN EL HOSPITAL DE  
CARDIOLOGÍA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
DURANTE EL PERIODO 2009-2019**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

**CARDIOLOGÍA**

PRESENTA:

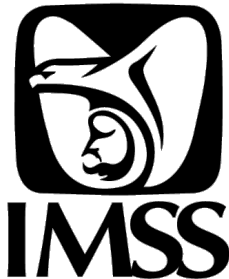
**DR. JUAN CARLOS ESPINOZA COBOS**

**TUTORES DE TESIS:**

**DR. ANIBAL EDUARDO CRUZ MONTALVO**

**DR. LUIS ANTONIO MORENO RUÍZ**

**CIUDAD DE MEXICO, AGOSTO DEL 2019**





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.

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**Título:**

Experiencia en el manejo de miocarditis diagnosticada por biopsia endomiocárdica en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo 2009-2019.

**Tesista:**

- Dr. Juan Carlos Espinoza Cobos

Médico Residente de Cardiología

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Avenida Cuauhtémoc #330, Colonia Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México

Teléfono: (55) 56276900 Extensión 22164

Correo Electrónico: [jc\\_link13@hotmail.com](mailto:jc_link13@hotmail.com)

**Tutores de tesis:**

- Dr. Anibal Eduardo Cruz Montalvo

Médico Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Avenida Cuauhtémoc #330, Colonia Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México

Teléfono: (55) 56276900 Extensión 22100

Correo Electrónico: [anibal\\_ecm@yahoo.com.mx](mailto:anibal_ecm@yahoo.com.mx)

- Dr. Luis Antonio Moreno Ruíz

Jefe de segundo Piso de Hospitalización Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Avenida Cuauhtémoc #330, Colonia Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México

Teléfono: (55) 27 37 41 63 Extensión 22164

Correo Electrónico: [luismorenomd@hotmail.com](mailto:luismorenomd@hotmail.com)

Título: Experiencia en el manejo de miocarditis diagnosticada por biopsia endomiocárdica en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo 2009-2019.

---

DR. GUILLERMO SATURNO CHIU  
Director General  
UMAE Hospital de Cardiología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

DR. SERGIO RAFAEL CLAIRE GUZMÁN  
Director Médico  
UMAE Hospital de Cardiología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

DR. EDUARDO ALMEIDA GUTIÉRREZ  
Director de Educación e Investigación en Salud  
UMAE Hospital de Cardiología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

DRA. KARINA LUPERCIO MORA  
Jefa de la División de Educación en Salud  
UMAE Hospital de Cardiología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

DRA. ROSALBA CAROLINA GARCÍA  
MÉNDEZ  
Jefa de división de Investigación en Salud  
UMAE Hospital de Cardiología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

DR. ANIBAL EDUARDO CRUZ  
MONTALVO  
Tutor de Tesis  
UMAE Hospital de Cardiología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

DR. LUIS ANTONIO MORENO RUIZ  
Tutor de Tesis  
UMAE Hospital de Cardiología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Distancia de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud No. 5804,  
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 118

Fajeta CONSISTICA COMBIOETICA 09 CIE 011 2018073

FECHA Viernes, 14 de Junio de 2019

M.E. ANBAL EDUARDO CRUZ MONTALVO

PRESENTE

Trigo el agua de notificación, que el profesor de investigación con título Experiencia en el manejo de miocarditis diagnóstica por biopsia endomiocárdica en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo 2009-2019 que sometió a consideración para evaluación de este Comité de Aprobación con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que se APROBADO

Numero de Registro Institucional  
N-2013-3804-010

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en un día de cada año un informe de seguimiento (artículo acerca del desarrollo del ambulatorio a su cargo. Este informe será vigencias de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá edición y reproducción en el Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia correspondiente.

ATENCIÓN  
  
Guadalupe Saldaña Ojeda  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 5804

IMSS  
SECRETARÍA DE SALUD

#### Datos del Alumno

Apellido Paterno Espinoza  
Apellido Materno Cobos  
Nombre (s) Juan Carlos  
Teléfono 55 13 84 56 33  
Universidad Universidad Nacional Autónoma de México  
Título Especialista en Cardiología  
Número de cuenta 51521670-7

#### Datos del asesor

Apellido paterno Cruz Moreno  
Apellido materno Montalvo Ruíz  
Nombre (s) Anibal Eduardo Luis Antonio

#### Datos de la Tesis

Título Experiencia en el manejo de miocarditis diagnosticada por biopsia endomiocárdica en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo 2009-2019.  
Número de páginas 76  
Año 2019  
Número de registro R-2019-3604-010

## AGRADECIMIENTOS:

*“ Sólo se ve bien con el corazón. Lo esencial es invisible a los ojos”*

A Dios, por guiarme en este largo camino.

A mi tía Rufina y mi primo Gerardo quienes me abieron las puertas de su casa y me han dado su apoyo incondicional a lo largo de éstos años de la Especialidad, sin su ayuda el camino habría sido mucho más difícil. Gracias por todo.

A mi familia nuclear, mamá, papá y mis dos hermanos quienes siempre han creído en mí, me han apoyado, me han impulsado y motivado para seguir adelante. Sin ustedes no estaría aquí.

Al resto de mi familia, mi abuelita, mi abuelo que me cuida desde el cielo, mis tíos y primos, mis sobrinos y mi cuñada. Sin todo lo que me han dado no habría llegado tan lejos, soy lo que soy gracias a ustedes.

Al Dr. Aníbal quien siempre ha creído en mí, me ha impulsado e inspirado para ser mejor y quien me apoyó de principio a fin en este proyecto tan apasionante. Gracias!

Al Dr. Moreno quien me ha inspirado y cuyo ejemplo me ha servido de motivación, por su apoyo en este proyecto. Gracias!

A la Dra. Lupita Cárdenas por su entusiasmo, su paciencia y sus enseñanzas, por su apoyo en este proyecto. Gracias!

A mis amigos que han sido mi segunda familia.

A Shei, quien siempre me ha dado su apoyo incondicional, cree en mí y siempre ha estado en todo momento. Gracias!

## Índice

---

I. Resumen .....	7
II. Marco teórico .....	9
III. Justificación.....	27
IV. Planteamiento del problema.....	29
A. Pregunta de Investigación.....	30
V. Objetivo.....	31
A. Objetivo General .....	31
B. Objetivos Específicos .....	31
VI. Hipótesis de trabajo.....	32
VII. Material y métodos .....	33
A. Diseño del estudio.....	33
B. Universo de trabajo .....	33
C. Tamaño muestral .....	34
D. Criterios de selección .....	35
E. Descripción de variables de estudio .....	37
F. Procedimientos .....	46
VIII. Análisis estadístico .....	49
IX. Consideraciones éticas .....	50
X. Consideraciones de bioseguridad.....	51
XI. Resultados... ..	52
XII. Discusión .....	59
XIII. Conclusiones.....	65
XIV. Referencias .....	66
XVII. Anexos .....	75



**Antecedentes:** La miocarditis afecta principalmente a pacientes jóvenes, económicamente activos, por lo que su progresión a miocardiopatía dilatada y/o muerte representa un gran impacto. Las recomendaciones actuales para tratamiento están basadas en consensos de expertos del grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología. Actualmente no existen estudios multicéntricos controlados aleatorizados que investiguen las diferentes categorías de tratamiento, siendo la opción más frecuentemente implementada el tratamiento sintomático de insuficiencia cardíaca. En México no hay estudios encaminados a conocer el tratamiento otorgado a pacientes con diagnóstico confirmado de miocarditis mediante biopsia endomiocárdica. Hasta el momento se desconocen las estrategias de tratamiento empleadas en nuestro Hospital y el comportamiento clínico ante el mismo.

**Objetivo:** Describir el tratamiento empleado en los pacientes con miocarditis diagnosticada mediante biopsia endomiocárdica en el Hospital de Cardiología del CMN S XXI durante el periodo comprendido entre el año 2009 y 2019.

**Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, transversal. Por tratarse de un estudio descriptivo, no requiere de hipótesis de investigación.

**Población:** Pacientes del Hospital de Cardiología del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN- SXXI) con diagnóstico histopatológico de miocarditis confirmado por el departamento de Patología en el periodo comprendido de 2009 a 2019. Los datos fueron obtenidos del expediente clínico de los pacientes, proporcionado por el Departamento de archivo del Hospital.

**Análisis estadístico:** Posterior a la recolección de datos se realizó el análisis estadístico de los mismos en el programa estadístico SPSS versión 21 para Mac OS utilizando estadística descriptiva para variables cualitativas; cuantitativas medidas de tendencia central y dispersión, posteriormente se empleó estadística inferencial a través de análisis bivariado para las variables categóricas con chi cuadrada o exacta de Fisher para muestras pequeñas. La significancia de la diferencia entre dos variables cuantitativas con distribución no normal fué determinada por U de Mann-Whitney. Para contrastar dos muestras relacionadas se utilizó la prueba de Wilcoxon. Se consideró significativo un valor  $p < 0.05$  bimarginal.

**Resultados:** Se analizaron un total de 49 casos diagnosticados histopatológicamente por biopsia endomiocárdica con la enfermedad a estudiar de los cuales los pacientes respondedores fueron 26 (65% con miocarditis linfocítica y 35% con miocarditis limítrofe) y del grupo no respondedores un total de 23 (61% con miocarditis linfocítica y 39% miocarditis limítrofe).

**Conclusiones:** Existe una mejoría en parámetros ecocardiográficos (FEVI, DDVI, DSVI) entre los pacientes respondedores y no respondedores, no siendo así en la clase funcional. No hay diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento de pacientes respondedores y no respondedores.

La miocarditis se define como inflamación del músculo cardíaco que puede ser diagnosticada por criterios clínicos o histopatológicos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define miocarditis en 1995 como la enfermedad inflamatoria del músculo cardíaco, diagnosticada por biopsia endomiocárdica (EMB) con criterios histológicos, inmunológicos e inmunohistoquímicos ya establecidos (1).

Las manifestaciones clínicas varían ampliamente desde pacientes asintomáticos cardiovascularmente hasta escenarios con falla cardíaca fulminante; pasando por arritmias, bloqueos cardíacos y síndromes que asemejan al infarto agudo del miocardio. Con frecuencia el cuadro clínico se inicia entre una y cuatro semanas posteriores a una infección, habitualmente respiratoria o gastrointestinal. Una variedad afortunadamente poco frecuente es la “*fulminante*”, de etiología viral, que presenta infiltrado linfocítico y tiene una rápida progresión clínica hasta el choque cardiogénico, representando una mortalidad superior al 80% (2).

Debido a este amplio espectro clínico la miocarditis se encuentra subdiagnosticada, por lo cual es difícil estimar su incidencia; sin embargo se considera que en México se presenta un caso por cada 1000 ingresos/año (3). Como referencia en población europea tiene una incidencia del 0.12 al 12% en autopsias de población general (4); y se ha identificado en 8.6 a 12% de los casos de muerte súbita en adultos jóvenes (5), incluso se reporta en el 20% de los casos de muerte súbita en atletas jóvenes (6). Mundialmente se estima una prevalencia de 1-9 % y una incidencia de 0.46-0.72 por 100,000 habitantes al año (2). Debido a que el mayor porcentaje de pacientes permanece asintomático y/o con síntomas leves, se favorece el subdiagnóstico. Clínicamente las

manifestaciones más frecuentes son: disnea 72%, dolor torácico 32% y arritmias 18% (7).

En lo que respecta a la etiología la miocarditis puede ser causada por una gran variedad de enfermedades infecciosas y no infecciosas (autoinmunitaria, toxinas, hipersensibilidad, patógenos físicos), siendo las de origen infeccioso del tipo viral las más frecuentes (8). Existe coinfección en 25-30% de los casos, lo cual se sabe modifica aún más la respuesta inmunológica del paciente induciendo así mayor remodelación cardíaca (9). En la Tabla 1 se enlistan los virus de mayor frecuencia aislados en estudios contemporáneos.

Es importante señalar en cuanto a la etiología viral que dependiendo de la población, geografía, idiosincrasia, e incluso el periodo de estudio, se tiene distinta prevalencia. La prevalencia de Coxsackievirus en pacientes con miocarditis activa varía de 14-32.6%, Adenovirus 8.1-23%, Parvovirus B19 <1-36.6% y Virus Herpes Humano 6 10.5% (9). En América del Norte y Europa Occidental, los virus más frecuentemente identificados fueron enterovirus (incluyendo al Coxsackievirus) hasta la década de 1990. En los estudios publicados recientemente el Parvovirus B-19 y el Virus Herpes Humano 6 son los agentes etiológicos que se encuentran con mayor frecuencia. En población mexicana dicha prevalencia no ha sido abordada de forma sistemática, por lo que no se podría aseverar una mayor asociación con Parvovirus B19.

En este sentido y para una correcta tipificación viral, técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la hibridación *in situ*, permiten la detección directa de los genomas virales en los corazones de pacientes con miocarditis aguda y miocardiopatía dilatada.

**Tabla 1. Prevalencia etiológica en miocarditis viral**

<b>ESTUDIO</b>	<b>PAIS</b>	<b>GENOMA VIRAL/MUESTRA*</b>	<b>DISTRIBUCIÓN DE GENOMA VIRAL (%)</b>
<b>2001-2003 Kühl, Circulation. 2005; 111: 887-893 (10).</b>	Alemania	165 / 245	PVB19: 126 (51.4%) HHV-6: 53 (21.6%) EV: 23 (9.4%) ADV: 4 (1.6%) EBV: 5 (2.0%) CMV: 2 (0.8%)
<b>1988-2000 Bowles, J Am Coll Cardiol 2003; 42: 466-72 (11).</b>	Estados Unidos	239 / 624	ADV: 142 (23%) EV: 85 (14%) CMV: 18 (3%) PVB19: 6 (<1%) IAV: 5 (<1%) HSV: 5 (<1%) EBV: 3 (<1%) RSV: 1 (<1%)
<b>1994-2007 Kindermann, Circulation. 2008; 118: 639-648 (12).</b>	Alemania	79 / 181	PVB19: 52 (28.7%) HHV-6: 20 (11.0%) EV: 11 (6.1%) EBV: 6 (3.3%) ADV: 4(2.2%)
<b>2002-2005 Breinholt, J Heart Lung Transplant 2010; 29: 739-746 (13).</b>	Estados Unidos	121 / 700	ADV: 1 (0.8%) CMV: 3 (2.5%) PVB19: 100 (82.6%) EBV: 24 (19.8%)
<p>* La tercera columna resume el número de muestras en las cuales fue posible el aislamiento de un agente viral con respecto al número total de muestras procesadas. PVB19: Parvovirus B19, EV: Enterovirus, ADV: Adenovirus, CMV: Citomegalovirus, HHV-6: Virus Herpes 6, EBV: Virus Epstein-Barr, IAV: Virus Influenza A, HSV: Virus Herpes Simple, RSV: Virus Sincitial Respiratorio.</p>			

Fuente: Cruz M, et al. (70)

Fisiopatológicamente la miocarditis viral se suele dividir en 4 fases: Fase 0 o Preinfección (Factores que determinan susceptibilidad a la infección viral), Fase 1 o Aguda (3-4 días, caracterizada por replicación activa del virus vivo dentro del miocardio), Fase 2 o Subaguda (5-15 días, caracterizada por la respuesta inmunológica del huésped con persistencia del genoma viral en ausencia de una replicación viral detectable) y Fase 3 o Crónica (más de 1 mes; caracterizado por remodelación miocárdica en ausencia de replicación viral o genoma viral) (14).

La comprensión de la patogenia en la miocarditis viral se ha dado a partir de modelos experimentales de infección aguda por virus Coxsackie B. El cambio inicial es el daño de los miocitos en ausencia de una respuesta inmune celular (15). La entrada viral al miocito está mediada por receptores de superficie celular. CAR es un receptor común para el tipo de virus Coxsackie B y para los subgrupos de adenovirus A, C, D, E y F; con raras excepciones, se requiere la expresión de CAR para la entrada del virus en las células. Co-receptores, incluyendo el Factor acelerador de degradación (DAF, CD55) para algunas cepas de virus Coxsackie B y las integrinas ayudan a determinar la eficacia de la infección (16).

El Receptor Adenovirus-Coxsackievirus (CAR) es una molécula multifuncional inicialmente descubierta por su participación como receptor viral en la patogenia de la miocarditis, función a la cual se atribuye su nombre; sin embargo con el devenir del tiempo se ha revelado que interactúa con otras proteínas implicadas en la señalización celular, adhesión e incluso en la transducción de señales (17,18).

La lesión miocárdica se produce por la infección directa del cardiomiocito o por la inmunidad antiviral. Después de la infección aguda, el 60-70% de los pacientes presentan una recuperación completa, sin que queden lesiones residuales debido a una inmunidad eficiente que es capaz de

eliminar el virus.

Sin embargo, si la lesión inicial es ya sustancial, con pérdida importante de tejido contráctil y remodelado, los pacientes no se recuperan por completo aunque se elimine el virus o desaparezca la inflamación (19). Cuando persisten tanto la inflamación como la infección viral, el diagnóstico es de miocardiopatía viral crónica (20). Los factores que determinan susceptibilidad para infección viral del corazón y desarrollo de cardiomiopatía no son completamente conocidos, sin embargo se han identificado algunos predisponentes, dentro de los que destacan: el género masculino, la inmunosupresión, así como la desnutrición, el embarazo y la deficiencia de selenio. La inflamación puede mantenerse aun cuando se haya eliminado el patógeno. Los estudios genéticos en humanos con miocarditis son escasos, sin embargo, en dos se ha demostrado una asociación entre miocarditis y factores genéticos tales como locus HLA-DQ y polimorfismos CD45 (17).

Con la finalidad de mejorar el reconocimiento de la miocarditis en la práctica clínica y seleccionar a los pacientes que requieren una evaluación diagnóstica adicional y tratamiento, el grupo de trabajo de enfermedades del miocardio y pericardio de la sociedad europea de cardiología propuso criterios diagnósticos para la sospecha clínica de miocarditis en los cuales el análisis con biopsia endomiocárdica es recomendado. Estos criterios están basados en consenso de expertos y requieren validación en registros multicéntricos y ensayos aleatorizados en pacientes que han sido sometidos a biopsia endomiocárdica (Tabla 2) (21).

Los auxiliares de diagnóstico tienen además implicaciones pronósticas de acuerdo a los hallazgos en los mismos. Los signos electrocardiográficos incluyen alteraciones de la onda T y del segmento ST semejante a un infarto agudo de miocardio, alargamiento del QRS, anomalías de la

conducción siendo éstos inespecíficos. Los signos ecocardiográficos comprenden desde disfunción ventricular, anomalías segmentarias de la contractilidad y disfunción diastólica. Las troponinas cardíacas indican miocarditis aguda tras haberse descartado otras posibles causas de necrosis miocárdica como los síndromes coronarios agudos. La resonancia magnética cardíaca puede ser útil para confirmar el diagnóstico de miocarditis sobre todo en la fase aguda de la enfermedad si se cumplen al menos dos de los criterios de Lake Louise que incluyen: a) aumento de la señal focal o difusa en las secuencias potenciadas en T2; b) realce precoz con gadolinio, midiendo el realce absoluto total o el realce total relativo del miocardio, y c) al menos un foco de realce tardío focal no isquémico describiéndose una sensibilidad del 76% y una especificidad del 96% sin embargo con un valor diagnóstico inferior en la miocarditis crónica con una sensibilidad del 63% y especificidad del 40% (21,22).

**Tabla 2. Criterios diagnósticos para sospecha clínica de miocarditis.**

Criterios diagnósticos para sospecha clínica de miocarditis
<b>- Presentaciones clínicas*</b>
Dolor torácico agudo, pericardítico o pseudo isquémico
Nuevo inicio (días hasta 3 meses) o empeoramiento de: disnea en reposo o al esfuerzo, y/o fatiga con o sin signos de insuficiencia cardíaca izquierda y/o derecha
Sub agudo/crónico (>3 meses) o empeoramiento de: disnea en reposo o al esfuerzo, y/o fatiga con o sin signos de insuficiencia cardíaca izquierda y/o derecha
Palpitación, y/o arritmia inexplicada y/o síncope y/o muerte súbita cardíaca abortada
Choque cardiogénico inexplicado
<b>- Criterios diagnósticos</b>
<b>1. Características en ECG/Holter/Prueba de estrés</b>
Anormalidades nuevas en ECG/Holter/Prueba de estrés consistentes en cualquiera de los



siguientes: Bloqueo AV de I-III grado o bloqueo de rama, cambios en la onda T/segmento ST, paro sinusal, taquicardia ventricular o fibrilación y asistolia, fibrilación auricular, disminución de la altura de la onda R, retardo en la conducción intraventricular (complejo QRS ancho), ondas Q anormales, bajo voltaje, latidos prematuros frecuentes, taquicardia supra ventricular

## **2. Marcadores de daño miocárdico**

Elevación de Troponina T/Troponina I

## **3. Anormalidades estructurales y funcionales en imagen cardiaca (ECOTT,AngioTC,RMI)**

Nuevo, inexplicable de otra manera, anormalidad funcional o estructural del VI y/o VD: alteraciones de la movilidad parietal regional ó función sistólica ó anormalidad en la función diastólica con o sin dilatación ventricular con o sin incremento en el espesor de la pared con o sin derrame pericárdico con o sin trombo endocavitario

## **4. Caracterización del tejido por RMI**

Edema y/o realce tardío con Gadolinio de patrón miocárdico clásico

Sospecha clínica de miocarditis si  $\geq 1$  criterio de presentación clínica y  $\geq 1$  criterio diagnóstico de diferentes categorías en ausencia de: (1) enfermedad arterial coronaria detectada por angiografía; (2) enfermedad cardiovascular pre existente conocida o causas extra cardíacas que podrían explicar el síndrome. La sospecha es mayor con cumplimiento de un mayor número de criterios.\*Si el paciente está asintomático  $\geq 2$  criterios diagnósticos deben ser cumplidos.

Fuente: Traducido de Caforio ALP, Pankewit S, Arbustini E, et al. (21)

La biopsia endomiocárdica es el “estándar de oro” de las pruebas diagnósticas en la miocarditis, al permitir cuantificar células inflamatorias y el tipo de inflamación así como también la etiología subyacente y el grado de necrosis producida lo cual implica diferentes pautas terapéuticas y pronóstico. De acuerdo al documento de consenso del Grupo de Trabajo sobre Enfermedades Miocárdicas y Pericárdicas de la Sociedad Europea de Cardiología la miocarditis linfocítica activa se caracteriza por una necrosis celular aguda, además de un infiltrado celular focal o difuso de linfocitos o macrófagos según los Criterios de Dallas, pues cuando sólo está

presente una se cataloga como miocarditis limítrofe (miocarditis borderline). Debido a que las zonas de miocarditis pueden ser heterogéneas en la pared miocárdica, se deben tomar varias biopsias (se recomiendan 5-10 muestras como mínimo cada una de 1-2mm<sup>3</sup> de tamaño) para poder tener una sensibilidad del 80% (21,23,24). Es claro el papel de los signos histológicos y sus implicaciones pronósticas y en algunos casos pueden añadirse terapias específicas al tratamiento sintomático de la insuficiencia cardíaca de acuerdo a los hallazgos. El riesgo de perforación miocárdica, al igual que el de mortalidad por este método diagnóstico es <1% (25,26).

La contribución de la biopsia endomiocárdica es potenciada con el análisis molecular con extracción de ADN/ARN y por la amplificación del genoma viral con PCR-TR. Con la finalidad de excluir infección sistémica se deben tomar muestras de sangre periférica en paralelo con la biopsia endomiocárdica, además, la cuantificación de la carga viral y la determinación de la replicación viral puede agregar valor diagnóstico. En la tabla 3 se muestran las indicaciones de biopsia endomiocárdica (21, 24, 27).

En lo referente a los criterios inmunohistoquímicos, el diagnóstico se establece atendiendo a la presencia en el miocardio de al menos 14 leucocitos/mm<sup>2</sup>, entre ellos hasta 4 monocitos/mm<sup>2</sup> y con detección de 7 o más linfocitos T CD3-positivos (21). Los signos inmunohistológicos de inflamación se han relacionado también con mala evolución en casos de sospecha de miocarditis. De hecho, la inmunohistoquímica positiva para células implicadas en la inflamación y la expresión de HLA-DR-a, pero no la sola presencia de criterios de Dallas, se asoció a mayor riesgo de muerte de causa cardíaca o trasplante en pacientes con miocarditis aguda y crónica (28).

**Tabla 3. Indicaciones de biopsia endomiocárdica**

<b>INDICACIONES DE BIOPSIA ENDOMIOCÁRDICA</b>	
<b>Escenario clínico</b>	<b>Clase de recomendación/nivel de evidencia</b>
Insuficiencia cardiaca de nueva aparición inexplicada de menos de 2 semanas de evolución asociada a deterioro hemodinámico	<b>I/B</b>
Insuficiencia cardiaca de nueva aparición inexplicada de 2 semanas a 3 meses de evolución asociada a dilatación del VI y aparición de nuevas arritmias ventriculares o alteraciones de la conducción	<b>I/B</b>
Pacientes con una presentación clínica tipo «seudoinfarto» tras haber descartado la enfermedad coronaria	<b>I/B</b>
Insuficiencia cardiaca asociada con miocardiopatía dilatada de cualquier duración asociada con reacción alérgica y/o eosinofilia	<b>IIa/C</b>
Insuficiencia cardiaca de >3 meses de duración asociada con dilatación ventricular izquierda y nuevas arritmias ventriculares, bloqueo AV de segundo o tercer grado o falla al tratamiento usual dentro de 1 a 2 semanas	<b>IIa/C</b>
Insuficiencia cardiaca asociada con sospecha de cardiomiopatía por antraciclina	<b>IIa/C</b>
Sospecha de tumores cardiacos	<b>IIa/C</b>
Miocardiopatía inexplicable en niños	<b>IIa/C</b>
Insuficiencia cardiaca asociada con cardiomiopatía restrictiva inexplicable	<b>IIa/C</b>
Arritmias ventriculares inexplicables	<b>IIb/C</b>
Insuficiencia cardiaca de >3 meses de duración asociada con dilatación ventricular izquierda sin nuevas arritmias ventriculares o bloqueo AV de segundo tercer grado que responde al tratamiento usual dentro de 1-2 semanas	<b>IIb/C</b>

Fuente: Cooper L, Baughman K, Feldman A, et al. (24)

### **Pronóstico de la miocarditis.**

La miocarditis aguda tiene un buen pronóstico en el 76% de los casos a 6 meses (29-31); se resuelve en alrededor del 50% de los casos en las primeras 2-4 semanas pero alrededor del 25% de los casos desarrollarán disfunción cardíaca persistente y 12-25% de los pacientes progresarán hacia la muerte o hacia la fase final de la enfermedad que es la miocardiopatía dilatada con necesidad de trasplante cardíaco (21,27,32).

La persistencia del virus en el miocardio ha sido asociada con disfunción ventricular y el aclaramiento del genoma viral con mejoría en la función ventricular y mejor pronóstico a 10 años (33). En la Tabla 4 se enumeran factores predictores de mortalidad.

**Tabla 4. Factores predictores de mortalidad en miocarditis aguda.**

<b>FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD</b>
1. Síncope no demostrable por otra causa.
2. Disfunción ventricular derecha.
3. Hipertensión arterial o venosa pulmonar (mPAP >25 o PCWP >15)
4. Clase funcional de la NYHA avanzada (III-IV).
5. Hipotensión sistólica, diastólica y PAM baja.
6. Taquicardia.
7. QRS $\geq$ 120 ms.
8. Niveles elevados de Fas, Fas ligando, TNF, IL-10.
9. Signos inmunohistológicos de inflamación (CD3 y/o CD68).
10. Tratamiento sin beta-bloqueadores.

NYHA: New York Heart Association, PAM: Presión arterial media, TNF: Factor de necrosis tumoral, mPAP: Presión arterial pulmonar media, PCWP: Presión de enclavamiento capilar pulmonar.

Fuente: Cruz M, et al. (70)

## **Tratamiento de la miocarditis**

A la fecha no existen estudios multicéntricos controlados aleatorizados que investiguen las diferentes categorías de tratamiento por lo que las recomendaciones del mismo están basadas en consenso de expertos del grupo de trabajo (21,34)

### Tratamiento en la fase aguda

El tratamiento de la miocarditis se basa en 3 pilares fundamentales: a) terapia médica convencional para insuficiencia cardíaca, b) terapia inmunomoduladora, c) terapia inmunosupresora (21).

#### a) Terapia médica convencional:

##### I. Pacientes con inestabilidad hemodinámica

Los pacientes que cursan con inestabilidad hemodinámica deben ser manejados en la unidad de cuidados intensivos con capacidad de soporte cardiopulmonar. En los casos con presentación fulminante con choque cardiogénico o disfunción ventricular severa los dispositivos de asistencia ventricular o dispositivos de oxigenación con membrana extracorpórea pueden ser requeridos para proveer un puente a trasplante o recuperación. El trasplante cardíaco debe ser diferido en la fase aguda ya que se espera recuperación del cuadro pero puede ser considerado para pacientes con inestabilidad hemodinámica si no es posible mejorar las condiciones del paciente con el tratamiento farmacológico óptimo y asistencia mecánica (35-37).

## II. Pacientes con estabilidad hemodinámica

La miocarditis viral aguda mejora en más del 60% de los pacientes que reciben tratamiento convencional para la insuficiencia cardíaca. El tratamiento para insuficiencia cardíaca debe ser implementado a base de diuréticos, IECA ó ARA-II y B-bloqueadores. En pacientes con persistencia de síntomas de insuficiencia cardíaca a pesar del tratamiento óptimo debe ser considerado el uso de antagonistas de aldosterona (38).

## III. Arritmias

Las recomendaciones de tratamiento son las establecidas por la guía de tratamiento de terapia con dispositivos en insuficiencia cardíaca de la sociedad Europea de cardiología. La bradicardia sinusal, alargamiento del complejo QRS, hipocinesia ventricular izquierda, niveles de troponina cardíaca persistentemente elevados o fluctuantes pueden preceder a una arritmia cardíaca letal. El uso de marcapaso temporal puede ser requerido en presentaciones con Bloqueo AV completo.

La indicación del desfibrilador automático implantable (DAI) es controversial por que la miocarditis puede resolverse por completo; en términos generales el implante del mismo debe ser diferido hasta la resolución del evento agudo siendo el desfibrilador portable “LifeVest” una alternativa para estos pacientes (39-42).

## IV. Restricción física

La actividad física debe ser restringida durante la fase aguda de la miocarditis y por al menos 6 meses en atletas y no atletas (21,43).

b) Terapia inmunomoduladora:

- 1) Antivirales: El tratamiento con antivirales como Aciclovir, ganciclovir y valaciclovir puede ser considerado en pacientes con infección por virus herpes sin embargo su eficacia no ha sido probada en miocarditis (44). Datos preliminares de estudios sugieren que el tratamiento con beta-interferón elimina el genoma enteroviral y adenoviral en paciente con disfunción ventricular izquierda, se asocia con mejoría de la clase funcional de la NYHA con un mejor pronóstico a 10 años (45).
- 2) Inmunoglobulina intravenosa: Su uso se ha asociado con mejoría de la función ventricular izquierda en insuficiencia cardíaca crónica sintomática de varias causas sin embargo su uso en pacientes con diagnóstico de miocarditis no ha sido comprobado en estudios controlados por lo que no existe una indicación para su uso en esta patología (46).

c) Terapia inmunosupresora:

La mayoría de la información acerca de la eficacia de la terapia inmunosupresora en miocarditis ha sido en estudios que han probado su utilidad con esteroide en monoterapia, azatioprina en combinación con esteroides o ciclosporina A. La respuesta a esta terapia ha sido reportada principalmente en las presentaciones crónicas virus negativo, miocarditis de células gigantes y miocarditis auto inmune (47,48,49). La recomendación actual emitida por el grupo de trabajo de la sociedad europea de cardiología es el inicio del tratamiento inmunosupresor posterior a descartar infección activa mediante reacción en cadena de polimerasa (RCP) obtenida del tejido de biopsia endomiocárdica en formas de miocarditis autoinmune incluyendo miocarditis de células gigantes, sarcoidosis cardíaca y miocarditis asociada con enfermedad auto inmune extra cardíaca.

La pauta de tratamiento más frecuente es la de cortisona y azatioprina, con reducción de la cortisona cada 2 semanas en 10 mg respecto a la dosis inicial de 1 mg/kg hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 10 mg que se mantiene durante 6 meses (19). La mayoría de los intentos para aliviar la miocarditis aguda usando terapia anti inflamatoria o inmunosupresora han fallado, con efecto positivo mínimo o incluso efectos adversos (18,49). En la tabla 5 se muestran los estudios controlados que han evaluado el tratamiento con inmunosupresión en miocarditis y miocardiopatía dilatada (21).

#### Tratamiento en la fase crónica

En el seguimiento mediante biopsia endomiocárdica 6 meses posterior al inicio de la enfermedad se ha demostrado que en algunos pacientes la inflamación persiste a pesar de eliminar el virus atribuyéndose a un estado postinfeccioso o a la autoinmunidad. Algunos ensayos aleatorizados han evidenciado que en este grupo de pacientes el tratamiento inmunosupresor junto con el tratamiento convencional es superior al tratamiento convencional sólo, con mejoría de la FEVI y la clase funcional de la NYHA (47,49).



**Tabla 5. Estudios controlados de inmunosupresión en miocarditis y miocardiopatía dilatada.**

ESTUDIOS CONTROLADOS DE INMUNOSUPRESION EN MIOCARDITIS Y MIOCARDIOPATIA DILATADA							
Estudio	Año	Tipo	Pacientes (n)	Diagnóstico	Desenlace primario	Resultados	Autor
<i>Prednisone trial for DCM</i>	1989	CA: prednisona	102	MCD "reactiva"(60) y "no reactiva"(42)	Mayor FEVI a los 3 meses o menor diámetro diastólico final del VI y mejor tolerancia al ejercicio	Favorable	Parrillo
<i>MTT</i>	1995	CA: prednisona y ciclosporina o azatioprina	111	Biopsia confirmatoria de miocarditis (etiología desconocida)	FEVI a los 6 meses	Neutral	Mason
<i>Giant cell myocarditis treatment trial</i>	2008	Prospectivo: prednisona y ciclosporina	11	Miocarditis de células gigantes (autoinmune)	Sobrevida a 1 año	Favorable	Cooper
	2003	Prospectivo: prednisona y azatioprina	41	Miocarditis activa e ICC	FEVI a 1 año	Favorable en formas auto inmunes	Frustaci

	2001	CA: prednisona y azatioprina	84	MCD inflamatoria (etiología desconocida)	FEVI a 3 meses sostenida a los 2 años	Favorable	Wojnicz
<b>TIMIC</b>	2009	CA: prednisona y azatioprina	85	MCD inflamatoria virus negativa	FEVI a 6 meses	Favorable	Frustaci

CA: Controlado aleatorizado, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, ICC: Insuficiencia cardiaca crónica, MCD: Miocardiopatía dilatada, VI: ventrículo izquierdo.

Fuente: Caforio ALP, Pankewit S, Arbustini E, et al. (21)

El primer estudio aleatorizado, controlado por placebo sobre prednisona en miocarditis fue conducido por Parrillo et al. quienes trataron una cohorte de 102 pacientes con miocardiopatía dilatada con prednisona 60 pacientes (reactivos) y 42 paciente (no reactivos): 67% de los pacientes reactivos quienes recibieron prednisona presentaron mejoría dela FEVI mayor del 5% en comparación con 28% de los controles reactivos (p=0.004); los pacientes no reactivos no mejoraron significativamente con prednisona (p=0.51). Sin embargo los pacientes reactivos, posterior a 3 meses de tratamiento diario con esteroide fueron modificados a un esquema que alternaba 1 día de tratamiento y 1 día sin el mismo y posterior a 6 meses la mejoría presentada inicialmente no se presentó en el seguimiento. Estos datos sugieren que en pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática se puede presentar mejoría cundo se implementa un esquema de tratamiento con esteroide a dosis alta diariamente sin embargo la mejoría con el tratamiento fue mínima, con un mantenimiento de la misma durante un periodo corto y con importantes efectos secundarios por lo que los autores no recomendaron su uso como terapia estándar en miocardiopatía dilatada (50).

En 1995 Mason et al. diseñaron un estudio prospectivo aleatorizado (Myocarditis Treatment Trial) para determinar si la terapia inmunosupresora mejoraba la función ventricular izquierda en pacientes con miocarditis sin etiología conocida incluyendo a un total de 111 pacientes con diagnóstico histológico de miocarditis y FEVI <45% dividiéndolos en dos grupos: grupo 1 de tratamiento médico convencional (n=35) y grupo 2 de tratamiento médico convencional combinado con un régimen de tratamiento inmunosupresor (n=54) durante 24 semanas siendo el desenlace primario el cambio en la FEVI a las 28 semanas sin observarse diferencia significativa entre el grupo de pacientes que recibió terapia inmunosupresora ( ganancia de 0.10; 95% intervalo de confianza, 0.07 a 0.12) y el grupo control (ganancia de 0.07; 95 % intervalo de confianza, 0.03 a 0.12) cuyos resultados no apoyan el uso rutinario de tratamiento inmunosupresor en pacientes con miocarditis (29).

Frustaci et al. en un estudio retrospectivo que incluyó 41 pacientes con miocardiopatía inflamatoria confirmada por biopsia endomiocárdica que recibieron tratamiento inmunosupresor mostraron una alta prevalencia (90%) de ausencia de genoma viral en pacientes respondedores y una alta prevalencia de genoma viral (85%) en aquellos no respondedores concluyendo que aquellos pacientes con ausencia de genoma viral en el miocardio son los que responden más probablemente a la terapia inmunosupresora (51).

Wojnicz et al. aleatorizaron 84 pacientes con miocardiopatía dilatada e incremento en expresión del antígeno leucocitario humano (ALH) para ser tratados con azatioprina y prednisona o placebo por 3 meses. En el grupo de tratamiento la FEVI mejoró y la supervivencia fue comparable entre el grupo placebo y el de tratamiento (52).

Más tarde, Frustaci A, et al. (47) en su estudio Tailored Immosuppression in Inflammatory Cardiomyopathy (TIMIC) evaluaron un total de 85 pacientes con miocarditis crónica negativos para virus que tenían FEVI <45% y habían recibido un tratamiento convencional para la insuficiencia cardiaca durante un mínimo de 6 meses con pobre respuesta al mismo y los asignaron aleatoriamente a recibir tratamiento convencional para insuficiencia cardiaca y placebo (42 pacientes) o una terapia combinada con tratamiento médico convencional para insuficiencia cardiaca y cortisona más azatioprina (43 pacientes). El desenlace primario fue la mejoría de la FEVI a los 6 meses.

La FEVI mejoró en el 88% de los pacientes del grupo de tratamiento inmunosupresor y en ninguno de los del grupo de placebo confirmando la eficacia de la inmunosupresión en miocarditis crónica negativa para virus sin embargo solo 26.7% de los pacientes fueron virus positivos comparados con reportes previos donde el genoma viral fue detectado en alrededor del 45% de los pacientes.

### **Seguimiento:**

Todos los pacientes con miocarditis tienen que tener un seguimiento con evaluación clínica, electrocardiográfica y ecocardiográfica. Los pacientes con miocarditis pueden tener recuperación parcial o total; algunos de ellos pueden recaer muchos años posterior al primer evento; las recaídas deben ser manejadas de la misma manera que en el evento inicial. En aquellos pacientes en los cuales no se presenta resolución del cuadro puede presentarse una evolución progresiva hasta la miocardiopatía dilatada. Los casos en los cuales se presenta persistencia de elevación de enzimas cardiacas con reducción progresiva de la función ventricular izquierda y/o derecha deben ser re ingresados y llevar a cabo una nueva biopsia endomiocárdica (21).

La miocarditis es una patología con gran espectro clínico, que evoluciona desde un fase asintomática hasta una fase fulminante. La incidencia reportada en México es de 1/1,000 ingresos/año, y como causa de insuficiencia cardiaca de 10 casos/100,000 personas, siendo uno de los diagnósticos más frecuentes en pacientes que se someten a trasplante cardiaco (3) (INCICH). Afecta principalmente a pacientes jóvenes, económicamente activos, por lo que su progresión a miocardiopatía dilatada y/o muerte representa un gran impacto.

En México no hay estudios encaminados a conocer el tratamiento otorgado a pacientes con diagnóstico confirmado de miocarditis mediante biopsia endomiocárdica. Como precedente, en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez se realizó un estudio que comprendió el periodo de 1992 a 2003 cuyo objetivo fue revisar la incidencia y el enfoque de estudio de la miocarditis (3). Este ha sido hasta el momento el único intento por caracterizar a pacientes con dicha patología.

En nuestro Hospital algunos trabajos de tesis han incluido este tema como objetivo de estudio, proyectos que fueron liderados por el grupo de trabajo de la Clínica de Insuficiencia Cardiaca, sin embargo se han centrado en describir el comportamiento clínico y bioquímico posterior a recibir tratamiento con inmunosupresores en pacientes con sospecha diagnóstica de miocarditis (Tabla 2), sin existir confirmación mediante biopsia endomiocárdica la cual continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico, lo cual pudiese tener implicación en la respuesta al tratamiento y explicar aspectos clínicos de la enfermedad (53-55).

Las recomendaciones actuales para tratamiento están basadas en consensos de expertos del grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología. Actualmente no existen estudios multicéntricos controlados aleatorizados que investiguen las diferentes categorías de tratamiento, siendo la opción más frecuentemente implementada el tratamiento sintomático de insuficiencia cardíaca (21,34).

Hasta el momento se desconocen las estrategias de tratamiento empleadas en nuestro Hospital y el comportamiento clínico ante el mismo. Tomando en consideración el contexto previo, se procedió a realizar una descripción del tratamiento de miocarditis. En el presente estudio se reseñó el tratamiento médico de los pacientes diagnosticados con miocarditis por biopsia endomiocárdica en el Hospital de Cardiología del CMNSXXI y la respuesta al mismo de acuerdo al comportamiento clínico, considerando el manejo médico convencional y la terapia inmunosupresora. El conocimiento de las estrategias de tratamiento empleadas permitió describir la respuesta al mismo y compararlo con el empleado a nivel internacional y con ello dar pauta a nuevos protocolos que evalúen la respuesta al tratamiento en nuestra población.

La miocarditis es una patología con gran espectro clínico, que va desde cursar asintomática hasta cursar con falla cardiaca fulminante. Afecta principalmente a pacientes jóvenes, económicamente activos, por lo que su progresión a miocardiopatía dilatada y/o la muerte representa un gran impacto económico y social. Actualmente no existen estudios con alto poder estadístico que investiguen las diferentes categorías de tratamiento en pacientes con miocarditis por lo que las recomendaciones del mismo están basadas en consenso de expertos del grupo de trabajo.

Varios reportes han enfatizado el rol negativo de la persistencia del genoma viral en el tejido miocárdico así como el beneficio en la FEVI del aclaramiento de este. La detección y eliminación del genoma viral del miocardio parece ser un punto clave en el tratamiento de la miocarditis virus positiva. La inflamación cardiaca inicial facilita la eliminación del virus lo antes posible para prevenir que se produzcan lesiones miocárdicas irreversibles mientras que el tratamiento antiinflamatorio o inmunosupresor puede favorecer su persistencia y, consecuentemente, empeorar la situación clínica del paciente. Aún se desconoce si éstos pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento específico temprano (33,47,56).

Existe debate clínico sobre el uso de terapia inmunosupresora ya que los resultados obtenidos han sido controversiales. La evidencia científica apoya el tratamiento con inmunosupresores en aquellos casos en los cuales se descarta la presencia del genoma viral (virus negativo) con mejoría de clase funcional y parámetros ecocardiográficos respecto al estado basal. La pauta de tratamiento más frecuente es cortisona con azatioprina, con reducción de la cortisona

cada 2 semanas en 10 mg respecto a la dosis inicial de 1 mg/kg hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 10 mg que se mantiene durante 6 meses (19).

Nosotros hemos observado que en el Hospital de Cardiología del CMN S XXI la conducta terapéutica inicial es muy variable, desde el empleo de tratamiento convencional para insuficiencia cardíaca hasta el uso de tratamiento inmunosupresor, esto basado en la sospecha de etiología viral de acuerdo a la prevalencia de la misma así como de los hallazgos en la biopsia endomiocárdica, sin determinarse previamente la presencia o ausencia de genoma viral. Dado lo anterior, conocer la terapéutica empleada en los pacientes diagnosticados con miocarditis y el comportamiento clínico ante dicho tratamiento es de gran relevancia; así mismo nos ayudará a generar nuevas hipótesis y líneas de investigación encaminadas a determinar si la conducta terapéutica empleada es adecuada y se encuentra acorde a lo referido en estudios internacionales.

Con base a lo anterior, el presente estudio se centró en contestar la siguiente pregunta:

**A) Pregunta de investigación:**

¿Cuáles son las pautas de tratamiento empleadas en los pacientes diagnosticados con miocarditis mediante biopsia endomiocárdica en el Hospital de Cardiología del CMN S XXI durante el periodo comprendido entre el año 2009 y 2019?



**A)Objetivo general**

Describir el tratamiento empleado en los pacientes con miocarditis diagnosticada mediante biopsia endomiocárdica en la UMAE Hospital de Cardiología del CMNSXXI en el periodo comprendido de 2009 a 2019.

**B)Objetivos específicos.**

1. Reseñar las características clínicas de los pacientes diagnosticados con miocarditis mediante biopsia endomiocárdica en el Hospital de Cardiología del CMN S XXI.
2. Describir el tratamiento empleado en pacientes diagnosticados con miocarditis.
3. Especificar los diferentes abordajes terapéuticos utilizados en relación con la clasificación histopatológica de la miocarditis.
4. Identificar los criterios de severidad presentes en la población de pacientes con diagnóstico de miocarditis.
5. Describir la evolución clínica y ecocardiográfica de los pacientes diagnosticados con miocarditis en su seguimiento posterior al tratamiento.
6. Detallar los casos de miocarditis en relación con su respuesta o no al tratamiento recibido.

Por tratarse de un estudio descriptivo, no requirió de hipótesis de investigación.

### **1. Lugar donde se realizará el estudio.**

El estudio se llevará a cabo con pacientes del Hospital de Cardiología del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN- SXXI) con diagnóstico histopatológico de miocarditis confirmado por el departamento de Patología en el periodo comprendido de Enero 2009 a Abril 2019. Los datos clínicos, estudios complementarios, tratamiento empleado y evolución fueron obtenidos del expediente clínico de los pacientes proporcionado por el Departamento de Archivo Clínico del Hospital.

### **2. Diseño de la Investigación.**

#### **2.1 Tipo de estudio.**

- a) Por el control de la maniobra: Observacional
- b) Por el alcance de la investigación: Descriptivo
- c) Por la captación de la información: Retrolectivo
- d) Por la medición del fenómeno en el tiempo: Transversal

#### **2.2 Diseño.**

Estudio observacional, descriptivo, transversal.

### **3. Diseño de la muestra.**

**3.1 Poblaciones de estudio.** La población en estudio fue constituida por pacientes de cualquier género, con edad mayor de 18 años, los cuales son derechohabientes del Instituto Mexicano del

Seguro Social y fueron valorados y diagnosticados con miocarditis en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de acuerdo a los hallazgos histológicos de biopsias endomiocárdicas. A su vez éstos fueron clasificados en subgrupos: 1) pacientes con miocarditis activa (de acuerdo a criterios de Dallas) y 2) pacientes con miocarditis limítrofe, o también considerada borderline (de acuerdo a criterios de Dallas). Dentro de éstos sub grupos se dividieron en aquellos que recibieron tratamiento médico convencional de insuficiencia cardiaca y aquellos que recibieron dicho tratamiento en combinación con terapia inmunosupresora. Se contó con los expedientes clínicos de todos los pacientes; además éstos forman parte de una cohorte que se encuentra en vigilancia y seguimiento por la consulta externa de nuestro hospital.

**3.2 Muestra.** La presencia de miocarditis fue diagnosticada por criterios morfológicos histológicos a través de microscopía óptica de acuerdo a los Criterios de Dallas, aunado a la determinación de marcadores inmunohistoquímicos. Se recabaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico confirmado de miocarditis. Técnica de muestreo: por conveniencia de todos los casos sospechosos atendidos en el Hospital de Cardiología del CMNSXXI que fueron confirmados mediante biopsia endomiocárdica.

**3.3 Grupos de estudio.** Para su análisis los pacientes se clasificaron en dos grupos:

**a) Grupo con miocarditis activa (linfocítica):** Pacientes que fueron clasificados como hallazgos compatibles con miocarditis activa.

**b) Grupo con miocarditis limítrofe:** Pacientes que fueron clasificados como hallazgos compatibles con miocarditis limítrofe.

Dicha clasificación se lleva a cabo por el grupo de patólogos del hospital tomando en cuenta los criterios establecidos en 1995 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) / Sociedad y Federación Internacional de Cardiología (SFIC) (1).

### **3.4 Criterios de selección.**

#### **3.4.1 Criterios de inclusión para la muestra.**

1. Hombres y mujeres de edad mayor o igual a 18 años con diagnóstico de miocarditis por criterios histológicos e inmunohistoquímicos en muestras de biopsia endomiocárdica.
2. La toma de muestra se realizó durante el inicio del horizonte clínico de la enfermedad.
3. Derechohabiente al Instituto Mexicano del Seguro Social.
4. Pacientes con expediente clínico completo de acuerdo a los datos necesarios para el análisis de nuestro estudio

#### **3.4.2 Criterios de inclusión para los pacientes con miocarditis activa.**

1. Iguales que los criterios de inclusión para la muestra en los incisos 1 a 4. 2. Haber sido clasificado **con** miocarditis activa.

**3.4.3 Criterios de inclusión para los pacientes con miocarditis limítrofe** 1. Iguales que los criterios de inclusión para la muestra en los incisos 1 a 4. 2. Haber sido clasificados con miocarditis limítrofe.

#### **3.4.4 Criterios de exclusión.**

1. Pacientes cuyo diagnóstico histopatológico fue incierto.

### **3.4.5 Criterios de no inclusión.**

Los criterios de no inclusión considerados fueron los siguientes (estos criterios aplican para el objetivo planteado en el presente estudio):

1. Muestras de pacientes con tratamiento a base de fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores por cualquier motivo al momento de la toma de biopsia.
2. Pacientes con historia cardiovascular de cardiopatía isquémica.
3. Pacientes portadores de infecciones virales sistémicas (Hepatitis B, Hepatitis C, Infección por VIH, etc).
4. Pacientes con enfermedades inmunológicas e inmunodeficiencias congénitas o adquiridas.
5. Pacientes con enfermedades oncológicas activas
6. No haber obtenido en forma completa la información clínica y los resultados de laboratorio e histopatológicos necesarios para el análisis del estudio.

### **3.4.6 Criterios de severidad de la enfermedad.**

En un intento por identificar a pacientes con mal pronóstico a mediano o largo plazo, en una patología con amplio espectro clínico, abarcando desde el paciente asintomático hasta el que cursa con presentación fulminante, considerando como punto final primario muerte cardiaca o trasplante cardiaco, se han realizado múltiples ensayos clínicos en los cuales se han podido identificar características clínicas las cuales traducen mala evolución. Dentro de éstas destacan: FEVI <45%, valor elevado de troponinas, clase funcional NYHA avanzado (III-IV), QRS  $\geq$ 120 mseg, presencia de síncope, disfunción ventricular derecha, hipertensión arterial pulmonar (mPAP

>25 mmHg) o hipertensión venosa pulmonar (PCWP >15 mmHg), e hipotensión arterial.

Para objetivo de nuestro estudio consideramos variables cuya obtención no requirió de estudios invasivos, y se catalogó como mayor severidad de la enfermedad de acuerdo al número de características previas presentes en los pacientes.

#### **4. Tamaño de muestra.**

Por la naturaleza del estudio no se requirió un cálculo de tamaño de muestra.

#### **5. Definición de las variables.**

##### **5.1 Variables.**

##### **5.1.1 Miocarditis.**

Definición conceptual. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) / Sociedad y Federación Internacional de Cardiología (SFIC) la definición de miocarditis incluye criterios histológicos (Dallas) así como criterios inmunológicos e inmunohistoquímicos (1).

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) definió criterios inmunohistoquímicos como un infiltrado inflamatorio anormal definido como  $\geq 14$  leucocitos/mm<sup>2</sup> incluyendo por lo menos 4 monocitos/mm<sup>2</sup> con la presencia de linfocitos T CD3+  $\geq 7$  células/mm<sup>2</sup>.

Los criterios de Dallas clasifican la miocarditis en los siguientes espectros:

- *Miocarditis linfocítica*: Definida como un infiltrado inflamatorio del miocardio con necrosis y/o degeneración de miocitos adyacentes no típicos de daño isquémico asociado a enfermedad arterial coronaria. Los infiltrados son usualmente mononucleares, pero pueden ser neutrófilos y, ocasionalmente, eosinófilos.

- *Miocarditis limitrofe*: Término utilizado cuando el infiltrado inflamatorio es escaso o el daño de los miocitos no es demostrado.

Definición operativa: Clasificación de las muestras de acuerdo a la conclusión obtenida por el patólogo certificado que analizó la muestra.

Tipo de variable: Nominal.

Escala de medición: Presente o ausente.

### **5.1.2 Tratamiento médico convencional de insuficiencia cardíaca.**

Definición conceptual: El tratamiento médico convencional de insuficiencia cardíaca se encuentra conformado por una combinación de diferentes grupos de medicamentos que se definen de acuerdo al comportamiento hemodinámico del paciente, dentro de estos se encuentran los IECAS, ARA II, B-bloqueadores, diuréticos de asa y antagonistas de aldosterona. La dosis empleada de diurético de asa (furosemide) varía en rangos que oscilan entre los 20 a los 200mg/día, el tratamiento con IECA (Enalapril 2.5mg hasta 40mg al día) ó ARA II (Losartán 50 a 100mg v.o. al día) fue determinado por la dosis tolerada de acuerdo a las cifras tensionales de cada paciente, el tratamiento con B-bloqueadores (metoprolol a dosis de 25 a 400mg v.o. al día) fue determinado por la frecuencia cardíaca tolerada por el paciente con objetivo de mantenimiento de la misma en rango de 55 a 70lpm. El tratamiento con antagonistas de aldosterona (Espironolactona de 25 a 50mg v.o. al día) fue implementado de acuerdo a la persistencia de síntomas a pesar del tratamiento previamente mencionado en aquellos pacientes con FEVI <35%.

Definición operacional: El tratamiento para insuficiencia cardíaca debe ser implementado a base de diuréticos, IECA ó ARA-II y B-bloqueadores. En pacientes con persistencia de síntomas



de insuficiencia cardiaca a pesar del tratamiento óptimo debe ser considerado el uso de antagonistas de aldosterona. Para fines de análisis del estudio se hará el registro de cada uno de los medicamentos de este rubro que recibió el paciente sin importar la dosis empleada. El empleo de uno o más de estos medicamentos se considerará como positivo para dicha variable.

Tipo de variable: Dicotómica, nominal.

Escala de medición: Presente o ausente.

### **5.1.3 Tratamiento inmunosupresor**

Definición conceptual: El tratamiento inmunosupresor consiste en la administración de fármacos vía oral o intravenosa entre los que destacan los corticoides, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato, entre otros, con el objetivo de disminuir la respuesta inmunológica y con ello el proceso inflamatorio que conlleva la activación del mismo.

Definición operacional: La pauta de tratamiento es la de cortisona y azatioprina, con reducción de la cortisona cada 2 semanas en 10 mg respecto a la dosis inicial de 1 mg/kg hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 10 mg que se mantiene durante 6 meses. La dosis de azatioprina recomendada es de 50mg vía oral c/12 horas durante 6 meses (19). Para fines de análisis del estudio se hará el registro de cada uno de los medicamentos de este rubro que recibió el paciente sin importar la dosis empleada. El empleo de uno o más de estos medicamentos se considerará como positivo para dicha variable.

Tipo de variable: Dicotómica, nominal.

Escala de medición: Presente o ausente

## **2. Variables de interés.**

### **5.2.1 Mortalidad:**

Definición conceptual: Efecto terminal que resulta de la extinción del proceso homeostático y con ello el fin de la vida en un sujeto que es sometido a cirugía de revascularización.

Definición operacional: Tasa de defunciones evaluada de acuerdo a los registros médicos en el periodo comprendido de 30 días posteriores a la cirugía.

Tipo de variable: Dicotómica, nominal.

Escala de medición: Presente o ausente

### **5.2.2 Fracción de Expulsión del Ventrículo Izquierdo (FEVI).**

Definición conceptual: La función sistólica del ventrículo izquierdo es usualmente valorada por la FEVI en reposo. La FEVI es expresada como la proporción del volumen latido del ventrículo izquierdo (volumen diastólico final menos volumen sistólico final) dividido por el volumen diastólico final, el valor final se refiere en porcentaje. Su medición es generalmente realizada usando métodos no invasivos, tales como ecocardiograma bidimensional o tridimensional, ventriculografía con radionúclidos, resonancia magnética, etc. Entre los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, el pronóstico varía inversamente con la FEVI (57).

Definición operacional: FEVI obtenida por ecocardiograma transtorácico de acuerdo a la conclusión del ecocardiografista que realizó el estudio. Para su análisis dividimos a pacientes con FEVI <45% y pacientes con FEVI >45%, tomando dichos puntos de corte de acuerdo a resultados referidos en estudios previos (29).

Tipo de variable: Dicotómica nominal.

Escala de medición: Presente o ausente.

### **5.2.3 Troponinas.**

Definición conceptual: Las troponinas cardíacas I (cTnI) y T (cTnT) son proteínas cardíacas reguladoras que controlan la interacción mediada por el calcio de la actina y la miosina (45). Ambos tienen grupos citosólicos (liberables primeramente) y estructurales, con la mayor concentración de troponina en el grupo estructural. Tanto cTnI y cTnT son marcadores específicos de daño miocárdico. El grupo de trabajo de la definición universal de infarto 2012 (46) afirma que los laboratorios deben utilizar un valor de corte del percentil 99 de una población normal de referencia para definir la presencia de lesión cardíaca. Dado que los niveles de cTnT y cTnI son indetectables en la mayoría de los sujetos normales, el percentil 99 es muy bajo (por ejemplo, 0.01 a 0.5 mcg/L).

Definición operacional: Se graduó mediante las unidades reportadas por el laboratorio, tomando como valores normales los determinados por el mismo. Tomamos en cuenta dicho parámetro por resultados obtenidos en estudios previos (58).

Tipo de variable: Numérica cuantitativa continua.

Escala de medición: ng/ml.

### **5.2.4 Clase funcional.**

Definición conceptual: El sistema de clasificación que se utiliza con mayor frecuencia para cuantificar el grado de limitación funcional impuesta por falla cardíaca es el desarrollado por la New York Heart Association (NYHA) (59). Este sistema asigna a los pacientes a una de las cuatro clases funcionales, dependiendo del grado de esfuerzo necesario para provocar síntomas:

- Clase I - Pacientes con enfermedad cardiaca sin limitación de la actividad física. La actividad física habitual no causa síntomas de insuficiencia cardiaca tales como fatiga o disnea.
- Clase II - Pacientes con enfermedad cardiaca con ligera limitación de la actividad física. Los síntomas de insuficiencia cardiaca se presentan con la actividad normal, pero no hay síntomas en reposo.
- Clase III - Pacientes con enfermedad cardiaca con una marcada limitación de la actividad física. Los síntomas de insuficiencia cardiaca se presentan con menos que la actividad física normal, pero no hay síntomas en reposo.
- Clase IV - Pacientes con enfermedad cardiaca con incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin molestias. Los síntomas de falla cardiaca pueden ocurrir incluso en reposo.

Definición operacional: Se graduó con la escala desarrollada por la NYHA. Para su análisis dividimos a pacientes con clase funcional I-II y pacientes con clase funcional III-IV, tomando dichos grupos de acuerdo a resultados referidos en estudios previos (28).

Tipo de variable: Dicotómica nominal.

Escala de medición: Presente o ausente.

### **5.2.5 Duración del QRS.**

Definición conceptual: La duración del QRS mayor o igual a 120 mseg es considerado como prolongado (60).

Definición operacional: Se analizó el registro electrocardiográfico de superficie de 12 derivaciones obtenido del expediente clínico de acuerdo a las recomendaciones para la

estandarización e interpretación del electrocardiograma de AHA/ACCF/HRS. Para su análisis se clasificó a pacientes con QRS prolongado ( $\geq 120$  mseg) o QRS normal.

Tipo de variable: Dicotómica nominal.

Escala de medición: Presente o ausente.

### **5.2.6 Síncope.**

Definición conceptual: El síncope es la pérdida brusca y transitoria de la conciencia asociada con la ausencia de tono postural, seguida de una recuperación espontánea completa y usualmente rápida (61).

Definición operacional: Se determinó su presencia o ausencia como manifestación clínica de miocarditis de acuerdo a lo referido en expediente clínico, tomando como referencia los resultados obtenidos en estudios previos (62,63).

Tipo de variable: Dicotómica nominal.

Escala de medición: Presente o ausente.

### **5.2.7 Disfunción ventricular derecha.**

Definición conceptual: El movimiento predominante del ventrículo derecho (VD) es el acortamiento longitudinal, visible como descenso sistólico de la pared libre basal hacia el ápice. Un movimiento secundario es el engrosamiento radial, visible (aunque menos fácilmente) como engrosamiento sistólico del miocardio. Los parámetros ecocardiográficos cuantitativos utilizados para medir la función sistólica del VD (64) son:

- Excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE): Refleja el acortamiento longitudinal

del VD, se mide en el plano apical de cuatro cámaras mediante la colocación del cursor en modo M en el anillo tricuspídeo lateral y midiendo la distancia pico recorrida por este punto de referencia durante la sístole. Una mayor distancia recorrida durante la sístole implica una mayor función sistólica, el límite de referencia normal es  $\geq 1.6$  cm.

- Velocidad tricuspídea anular (S'): Refleja el desplazamiento longitudinal del VD. S' refleja la velocidad longitudinal del anillo tricuspídeo durante la sístole, se mide en la vista apical de cuatro cámaras mediante la colocación de un cursor Doppler tisular en el anillo tricuspídeo lateral y la medición de la velocidad pico de este punto de referencia durante la sístole. Una mayor velocidad durante la sístole implica una mayor función sistólica del VD, el límite de referencia normal es  $\geq 10$  cm/s.

- Cambio de área fraccional (FAC): Es el porcentaje de cambio en el área del VD de la diástole a la sístole, un sustituto de dos dimensiones para la fracción de eyección. FAC toma en cuenta el acortamiento longitudinal, así como el engrosamiento radial y la contribución del tabique interventricular. Se mide en la vista de cuatro cámaras apical trazando manualmente el contorno del VD al final de la diástole y al final de la sístole. La FAC se calcula restando el área telesistólica del VD al área telediastólica del VD y su resultado dividiéndole entre el área telediastólica del VD, expresado en porcentaje. El límite normal de referencia es  $\geq 35\%$ .

Definición operacional: Cualquiera de los parámetros de función ventricular derecha previamente descritos obtenidos por ecocardiograma transtorácico de acuerdo a la conclusión del ecocardiografista que realizó el estudio. Para su análisis se dividió a pacientes con presencia o ausencia de disfunción ventricular derecha (de acuerdo a límites normales de referencia) (65).

Tipo de variable: Dicotómica nominal.

Escala de medición: Presente o ausente.

### **5.2.8 Hipotensión arterial.**

Definición conceptual: La hipotensión arterial es considerada con valores de presión arterial sistólica (PAS) menores a 90 mmHg y/o presión arterial media (PAM) menor a 70 mmHg; o una disminución de la PAS  $>40$  mmHg en adultos o menor de dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad (66).

Definición operacional: Se tomó en cuenta el valor de TAS o TAM registrada al ingreso. Para su análisis se clasificó a pacientes con presencia o ausencia de hipotensión arterial, de acuerdo a los resultados obtenidos en estudios previos (67).

Tipo de variable: Dicotómica nominal.

Escala de medición: Presente o ausente.

### **5.2.9 Respondedor al tratamiento**

Definición conceptual: Se clasifica a un paciente como respondedor al tratamiento si tiene una disminución de al menos una clase funcional de la NYHA y una mejoría en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo  $>10\%$  comparado con el estado basal (68).

Definición operacional: Con base en los criterios mencionados se clasificó a paciente como respondedor con la evaluación clínica y ecocardiográfica posterior al tratamiento.

Tipo de variable: Dicotómica nominal

Escala de medición: Presente o ausente

### **5.2.10 No Respondedor al tratamiento**

Definición conceptual: Se clasifica a un paciente como no respondedor al tratamiento si este no presenta disminución en al menos una clase funcional de la NYHA y mejoría en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo >10% comparado con el estado basal, o existe mayor deterioro o eventos mayores como trasplante cardiaco o muerte de etiología cardiaca (68).

Definición operacional: Con base en los criterios mencionados se clasificó a paciente como no respondedor al no cumplir con cualquiera de los dos datos clínicos o ecocardiográficos.

Tipo de variable: Dicotómica nominal

Escala de medición: Presente o ausente

### **6. Procedimientos :**

El estudio se llevó a cabo en pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social pertenecientes al Hospital de Cardiología del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN- SXXI) de ambos sexos, de edad mayor o igual a 18 años con diagnóstico de miocarditis activa y limítrofe por criterios histológicos e inmunohistoquímicos en muestras de biopsia endomiocárdica realizado por el Departamento de Patología en el periodo comprendido del 01 de Enero 2009 al 30 de Abril 2019.

Los datos fueron obtenidos del expediente clínico de los pacientes, proporcionado por el Departamento de archivo del Hospital de Cardiología del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN- SXXI).

Una vez obtenido el expediente clínico se recabaron los datos en la hoja de recolección de datos (ver anexo A) que incluye los siguientes rubros:



Datos generales: nombre del paciente, edad, género, número de seguridad social, datos de localización.

Datos de patología: disponibilidad de biopsia (si/no), folio de biopsia de patología, fecha de realización de biopsia, diagnóstico histopatológico (miocarditis linfocítica/miocarditis limítrofe).

Antecedentes: Diabetes mellitus 2 (si/no), Hipertensión arterial sistémica (si/no), Dislipidemia (si/no), Tabaquismo (si/no), Obesidad ó sobrepeso (si/no), infección reciente (si/no), tipo de infección reciente (infección de vías respiratorias, infección gastrointestinal), historia cardiovascular.

Cuadro clínico: Disnea (Grado I-IV NYHA), Dolor torácico (presente/ausente), Palpitaciones (presente/ausente), Síncope (presente/ausente), Número de síntomas (1-4).

Exploración física: Hipotensión arterial (si/no), frecuencia cardiaca, presencia de estertores (si/no)

Estudios de laboratorio a su ingreso: troponinas, BNP, CPK y CPKMB, otros estudios de laboratorio y/o gabinete, reporte de cateterismo cardiaco.

Electrocardiograma de 12 derivaciones: duración del QRS, presencia de bloqueo auriculo ventricular y tipo de bloqueo, presencia de taquiarritmia y tipo de la misma.

Ecocardiograma inicial: FEVI, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, diámetro sistólico del ventrículo izquierdo, TAPSE, onda S tricuspídea, fracción de acortamiento, presión sistólica de la arteria pulmonar.

Tratamiento: Tratamiento de insuficiencia cardiaca (si/no), tipo de tratamiento de insuficiencia cardiaca empleado (diurético de asa, b- bloqueador, IECA ó ARA II, diurético ahorrador de

potasio), tratamiento inmunomodulador (si/no), tipo de tratamiento inmunomodulador empleado (esteroide oral, esteroide intravenoso, azatioprina), dispositivo de asistencia ventricular (si/no)

Seguimiento: Clase funcional (NYHA I-IV), síntomas (disnea, dolor torácico, palpitaciones, síncope), trasplante cardíaco (si/no), defunción (si/no), ecocardiograma de seguimiento: FEVI, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, diámetro sistólico del ventrículo izquierdo, TAPSE, onda S tricuspídea, fracción de acortamiento, presión sistólica de la arteria pulmonar. Tiempo de seguimiento.

Severidad de la enfermedad: criterios presentes: FEVI <45%, troponinas elevadas, clase funcional III-IV, QRS prolongado, síncope, disfunción del VD, hipotensión arterial. Número de criterios de severidad presentes.

De acuerdo a los datos clínicos y ecocardiográficos referidos en el seguimiento los pacientes fueron clasificados en 2 grupos, grupo 1 de los pacientes respondedores y grupo 2 de los pacientes no respondedores.

A su vez, los pacientes del grupo 1 y 2 fueron sub divididos en aquellos en quienes se otorgó tratamiento médico convencional de insuficiencia cardíaca (subgrupo de tratamiento médico convencional) o aquellos en los que se utilizó tratamiento médico convencional de insuficiencia cardíaca en combinación con terapia inmunosupresora (subgrupo de tratamiento médico convencional más terapia inmunosupresora).

Posterior a la recolección de datos se realizó el análisis estadístico de los mismos.

El análisis se realizó utilizando SPSS versión 13 para Windows (SPSS Inc, Chicago, III).

El análisis de los datos consistió en las siguientes etapas:

### **7.1 Análisis exploratorio y descriptivo.**

Se revisó la base de datos en búsqueda de valores perdidos y ajuste de la misma. Se aplicó prueba de normalidad para verificar distribución de las variables. Se realizó estadística descriptiva de las variables de interés, medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la distribución.

### **7.2 Análisis inferencial.**

Se aplicó análisis bivariado para las variables categóricas con chi cuadrada o exacta de Fisher para muestras pequeñas. La significancia de la diferencia entre dos variables cuantitativas con distribución no normal fué determinada por U de Mann-Whitney. Para contrastar dos muestras relacionadas se utilizó la prueba de Wilcoxon. Se calculó R de Pearson para la correlación entre la respuesta al tratamiento y fracción de expulsión. Se consideró significativo un valor  $p < 0.05$  bimarginal.

Debido al carácter observacional, los pacientes no estuvieron sometidos a algún riesgo por la sola participación en el registro ya que no se contempló obtención de nuevas muestras por lo que la realización de este estudio no presentó conflictos éticos. Por tal motivo este protocolo debe ser considerado como *investigación sin riesgo*, así clasificado por el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título segundo De los Aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Artículo 17.

Si durante la realización del estudio o como parte de los resultados se hubieran encontrado datos que pudiesen tener implicación en el tratamiento o evolución de la enfermedad, inmediatamente se harían del conocimiento de la persona en estudio. Todo el tiempo se mantuvo en anonimato los datos personales de los pacientes implicados; tanto los datos personales como los datos clínicos de los pacientes en estudio se mantuvieron en archivos individuales siendo resguardados por el equipo investigador responsable.

Los pacientes contaron con consentimiento informado para la realización de biopsia endomiocárdica como parte de su protocolo diagnóstico – terapéutico. Por el enfoque del estudio no se requirió realización de un nuevo consentimiento informado.

Los aspectos de bioética se llevaron a cabo de acuerdo a los lineamientos dictados por el Código de Bioética para el personal de salud 2002, Capítulo VII, Bioética en la investigación en salud; del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título segundo De los Aspectos éticos de la investigación en seres humanos; así como a la Declaración de Helsinki vigente.

El estudio presentado consistió en recolección de datos de expedientes clínicos, debido a su carácter observacional no se contempló obtención de nuevas muestras por lo que la realización de este estudio no tuvo implicaciones de bioseguridad.

**Descripción general de la población estudiada.**

Se analizaron un total de 49 casos diagnosticados histopatológicamente por biopsia endomiocárdica con la enfermedad a estudiar en un periodo comprendido del 2009 al 2019, de los cuales los pacientes respondedores fueron 26 (65% con miocarditis linfocítica y 35% con miocarditis limítrofe) y del grupo no respondedores un total de 23 (61% con miocarditis linfocítica y 39% miocarditis limítrofe) (Gráfico 1).

El grupo de pacientes respondedores está conformado por 35% de género femenino y 65% de sexo masculino con un promedio de edad de 34 años (rango de 17-58 años). El grupo de pacientes no respondedores está conformado por 44% de sexo femenino y 56% de sexo masculino con un promedio de edad de 37 años (rango de 17-70 años)

En el grupo de pacientes respondedores 3 pacientes eran diabéticos (12%), 3 tenían hipertensión arterial sistémica (12%), 7 contaban con dislipidemia (27%), 11 con antecedente de tabaquismo (42%) y 17 tenían sobrepeso (65%) ; mientras tanto en el grupo de pacientes no respondedores se observó 1 caso con Diabetes Mellitus (4%), 4 casos con hipertensión arterial sistémica (17%), ningún caso tenía dislipidemia, 10 casos tenían antecedente de tabaquismo (43%) y 19 de ellos contaban con sobrepeso (82%).

De la población estudiada 49% (24 casos) tenían antecedente de infección de vías respiratorias o gastrointestinal reciente, de los cuales 16 fueron respondedores (62% de dicho grupo) y 8 no respondedores (35% de dicho grupo). En la tabla 6 se resumen las características generales de la población estudiada.

El cuadro clínico de presentación al momento del diagnóstico comprendió la presencia de los siguientes síntomas principales: disnea (78%), dolor torácico (55%), palpitaciones (35%) y síncope (22%) que se presentaron de manera aislada o en combinación máxima de 4, con una mediana de dos síntomas siendo la combinación más frecuente dolor torácico con disnea (45%). El síntoma principal tanto en el grupo de respondedores como no respondedores fué disnea (81 y 74% de los casos respectivamente). Sólo el 18% del total de casos presentaron hipotensión arterial en la presentación inicial, 40% presentaron arritmia cardíaca y hasta el 61% tenían datos compatibles con insuficiencia cardíaca con similares presentaciones entre los respondedores y no respondedores.

Del total de la población objetivo en este estudio la mediana de la duración del QRS en el electrocardiograma fue de 100 ms. (rango 80-170ms.) con similar presentación en ambos grupos; 7 pacientes (14%) presentaron algún tipo de bloqueo AV siendo 4 en el grupo de respondedores (15%) y 3 en el de no respondedores (13%). Mientras que 45% del total de la población presentó taquiarritmia (22 casos) de los cuales 9 pertenecieron al grupo de respondedores (35) y 13 al de no respondedores (57%). En cuanto a los estudios de laboratorio el 54% de los pacientes presentaron elevación de troponina con una mediana de 3.6 pg/ml de la concentración de dicho biomarcador (rango 0-716.4) con similares niveles entre el grupo respondedor y no respondedor mientras que el BNP se encontró elevado en 35% de los casos estudiados con una mediana de 200pg/ml observándose una mayor concentración en el grupo de no respondedores (5643pg/ml) sin representar una diferencia estadísticamente significativa. En la tabla 7 se resúmen las principales características clínicas, bioquímicas y electrocardiográficas al momento del diagnóstico.

Ecocardiográficamente el 71% de la población en ambos grupos presentaron una FEVI <45% sin diferencia significativa entre respondedores y no respondedores. El 41% de la población mostró datos de disfunción ventricular derecha correspondiendo un 50% en ambos grupos.

En cuanto al tratamiento que recibieron nuestros pacientes, éste se basa principalmente en una combinación de medidas generales y fármacos destinados al manejo sintomático dictado por la presencia o no de falla cardiaca, así como fármacos inmunosupresores. El tratamiento convencional para insuficiencia cardiaca fue empleado en el 100% de la población, con uso de tratamiento inmunomodulador en el 88% de los pacientes correspondiendo a un 87% del grupo respondedor y a un 87% en el grupo no respondedor, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Notamos que los medicamentos más utilizados fueron B. Bloqueadores en el 88% de los pacientes, correspondiendo a un 77% en el grupo respondedor y un 100% en el no respondedor, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p 0.02$ ); IECA o ARA II en el 80%, antagonista de aldosterona 74%, diurético de asa en el 71%, esteroide oral 86%, esteroide I.V. 78% y Azatioprina 84% sin mostrar una diferencia estadísticamente significativa. En el gráfico 2 se resume el tratamiento empleado y la respuesta al mismo.

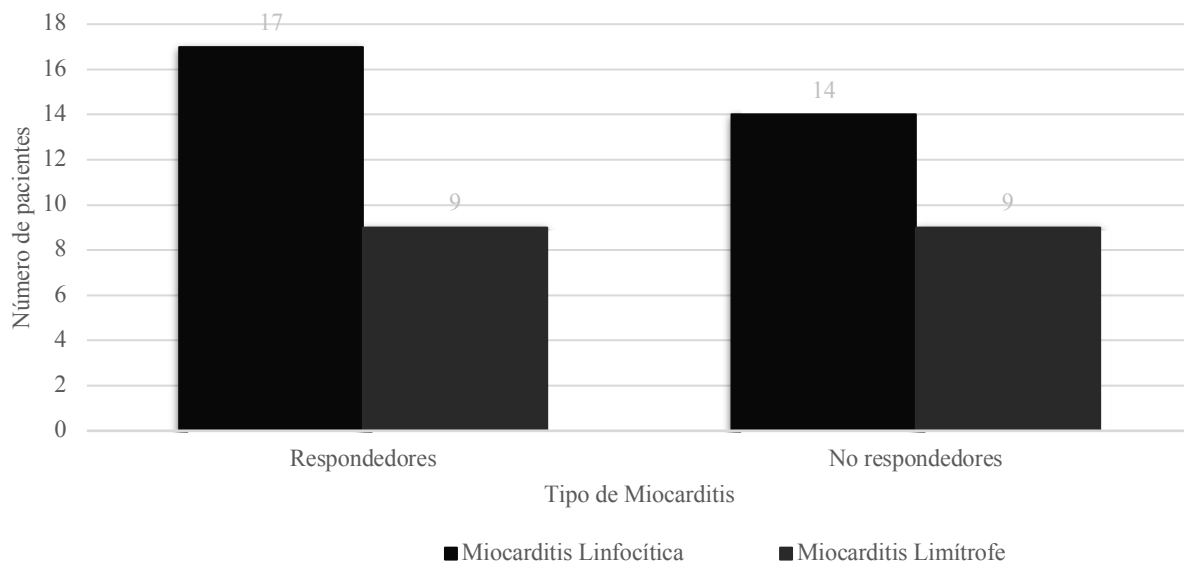
El 53% de los pacientes mostraron respuesta satisfactoria al tratamiento, confirmada a través de variables ecocardiográficas y clínicas antes y después del tratamiento médico; de ellos 65% correspondieron a miocarditis linfocítica y 35% correspondieron a miocarditis limítrofe. El 47% de los pacientes fueron no respondedores al tratamiento de los cuales 61% correspondieron al grupo de miocarditis linfocítica y el 39% al de miocarditis limítrofe, sin mostrarse diferencia estadísticamente significativa entre grupos.

En el análisis de sub grupos tomando en cuenta la definición de dichos grupos previamente realizada por Frustaci et al., encontramos que en el grupo de pacientes respondedores existió una



mejoría significativa en la FEVI (%) posterior al tratamiento con una mediana de 19 puntos porcentuales ( $p < 0.001$ ) así como una disminución en el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo con una mediana de disminución de 6mm. ( $p < 0.001$ ), una disminución en el diámetro sistólico del ventrículo izquierdo con una mediana de disminución de 9mm. ( $p < 0.001$ ), esto con una diferencia estadísticamente significativa; mientras que en el grupo de pacientes no respondedores mostraron deterioro de su FEVI inicial (mediana de disminución de 4 puntos porcentuales), así como un incremento en la presión sistólica de la arteria pulmonar y el diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. En la tabla 8 se resumen las principales características del comportamiento ecocardiográfico y clase funcional en relación con la respuesta al tratamiento.

**Gráfico 1. Tipo de miocarditis de acuerdo al diagnóstico histopatológico y respuesta al tratamiento**



**Tabla 6. Características generales de la población estudiada**

<b>Características</b>	<b>Total (n=49)</b>	<b>Respondedores (n= 26)</b>	<b>No respondedores (n =23)</b>	<b>Valor p*</b>
Mujeres, n (%)	19 (39)	9 (35)	10 (44)	0.366
Hombres, n (%)	30 (61)	17 (65)	13 (56)	0.569
Edad (años), mediana (rango)	36 (17-70)	34 (17-58)	37 (17-70)	0.513
DM2, n (%)	4 (8)	3 (12)	1 (4)	0.612
HAS, n (%)	7 (14)	3 (12)	4 (17)	0.692
Dislipidemia, n (%)	7 (14)	7 (27)	0 (0)	0.01
Tabaquismo, n (%)	21 (43)	11 (42)	10 (43)	1.00
Sobrepeso, n (%)	36 (73)	17 (65)	19 (82)	0.209
Infección reciente, n (%)	24 (49)	16 (62)	8 (35)	0.088

DM2: Diabetes mellitus 2. HAS: Hipertensión arterial sistémica. Valor de *p* obtenido por prueba exacta de Fisher

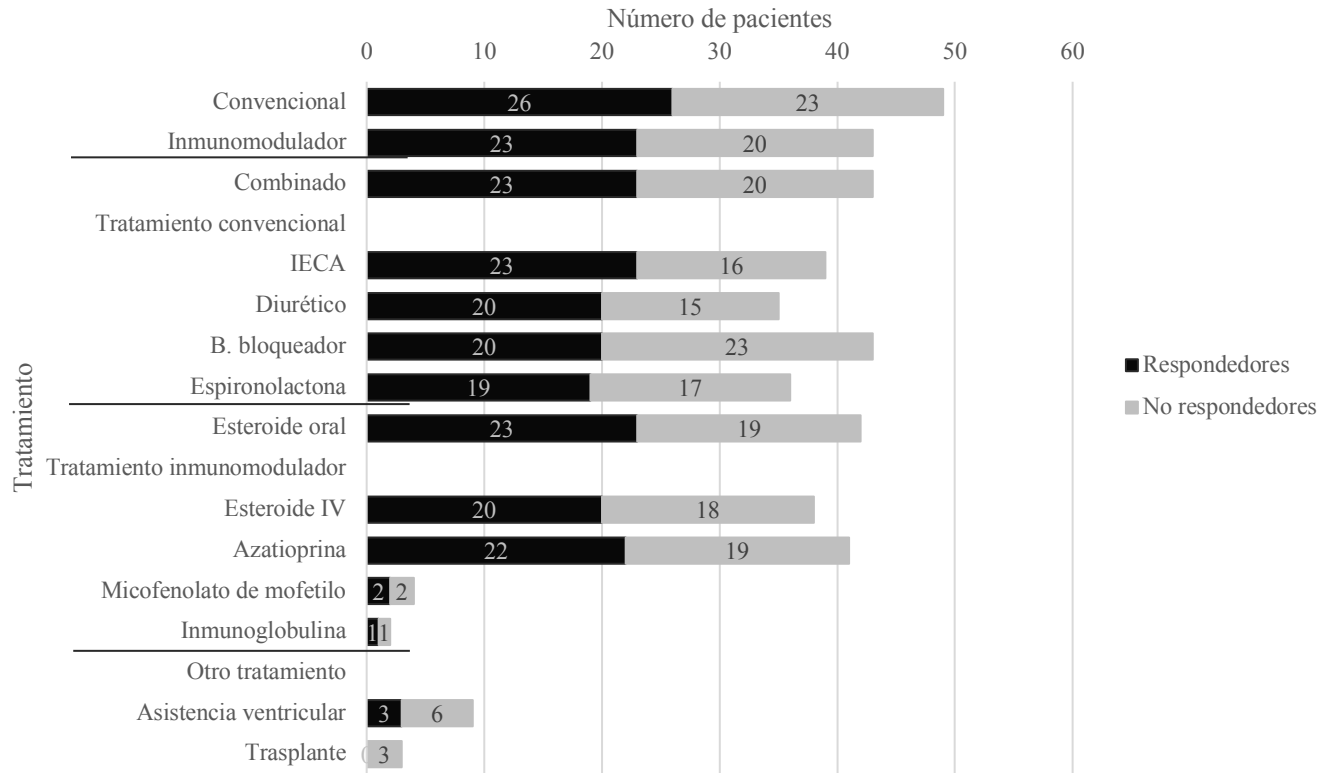
**Tabla 7. Características clínicas, bioquímicas y electrocardiográficas al momento del diagnóstico**

<b>Característica clínica</b>	<b>Total (n=49)</b>	<b>Respondedores (n= 26)</b>	<b>No respondedores (n =23)</b>	<b>Valor p*</b>
<b>Cuadro clínico</b>				
Disnea, n (%)	38 (78)	21 (81)	17 (74)	0.734
Dolor torácico, n (%)	27 (55)	17 (65)	10 (43)	0.157
Palpitaciones, n (%)	17 (35)	7 (27)	10 (44)	0.247
Síncope, n (%)	11 (22)	6 (23)	5 (22)	1.00
<b>Hallazgos físicos a la exploración</b>				
Hipotensión, n (%)	9 (18)	4 (15)	5 (22)	0.716
FC (lpm), mediana (rango)	80 (30-210)	90 (30-130)	80 (40-210)	
Arritmia, n (%)	20 (40)	8 (32)	12 (55)	0.157
Estertores, n (%)	30 (61)	15 (58)	15 (65)	0.770
<b>Hallazgos electrocardiográficos</b>				
QRS prolongado (>120ms.), mediana (rango)	100 (80-170)	100 (80-160)	100 (80-170)	0.640
Bloqueo AV, n (%)	7 (14)	4 (15)	3 (13)	0.420
Taquiarritmia, n (%)	22 (45)	9 (35)	13 (57)	1.00
<b>Hallazgos bioquímicos</b>				
Troponina (ng/ml), mediana (rango)	3.6 (0-716.4)	3.6 (0-518)	3.6 (0-716.4)	0.340
BNP (pg/ml), mediana (rango)	200 (0-25,000)	495.5 (0-25,000)	5643.5 (0-5855)	0.420

AV: Aurículo ventricular. Valor de *p* obtenido por prueba exacta de Fisher.

IECA: Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina. B. Bloqueador: Beta Bloqueador . IV: intravenoso.

Gráfico 7. Tratamiento empleado y respuesta al tratamiento



IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. IV: Intravenoso.

**Tabla 8. Comportamiento ecocardiográfico y clase funcional en relación con respuesta al tratamiento.**

<b>Variable ecocardiográfica</b>	<b>Total (n=49)</b>	<b>Respondedores (n= 26)</b>	<b>No respondedores (n =23)</b>	<b>Valor p*</b>
<b>FEVI (%) mediana (rango)</b>				
- Inicial	31 (13-70)	30 (13-57)	33 (15-70)	0.140
- Seguimiento	40 (10-75)	49 ( 26-75)	29 (10-66)	< 0.001
<b>DDVI (mm) mediana (rango)</b>				
- Inicial	57 (40-77)	54 (40-76)	59 (43-77)	0.210
- Seguimiento	52 (33-57)	48 (33-64)	57 (41-77)	< 0.001
<b>DSVI (mm) mediana (rango)</b>				
- Inicial	47 (28-70)	41 (30-70)	49(28-68)	0.880
- Seguimiento	38 (20-66) (4)	32 (20-51)	48 (20-66)	<0.001
<b>TAPSE (mm) mediana (rango)</b>				
- Inicial	18 (3-27)	18 (10-27)	18 (3-26)	0.320
- Seguimiento	20 (9-29)	21 (17-27)	20 (9-29)	0.420
<b>PSAP (mmHg) mediana (rango)</b>				
- Inicial	35 (17-92)	37 (17-57)	34 (20-92)	1.00
- Seguimiento	35 (22-73)	34 (22-46)	37 (22-73)	1.10
<b>Delta FEVI, mediana (rango)</b>	10 (-20-32)	19 (8-32)	-3 (-20- 5)	<0.001
<b>Delta en CF, n (%)</b>	45 (92)	25 (96)	20 (87)	0.650
<b>FEVI &lt;45%, n (%)</b>	35 (71)	18 (69)	17 (74)	0.340
<b>Disfunción de VD, n (%)</b>	20 (41)	10 (38)	10 (43)	0.310

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. DDVI: Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo.

DSVI: Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. TAPSE: Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo. PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar. Valor de *p* obtenido por prueba exacta de

Fisher.

La miocarditis es una entidad clínica con formas de presentación variable, en un espectro que incluye desde pacientes asintomáticos no diagnosticados hasta personas que debutan con muerte súbita cuyo diagnóstico se realiza post-mortem, pasando por cuadros clínicos compatibles con síndrome isquémico coronario agudo o falla cardíaca en diferentes grados. De forma similar a lo reportado por Hufnagel, et al (7), nosotros documentamos que las principales manifestaciones clínicas en pacientes sintomáticos son disnea, dolor torácico, palpitaciones y síncope, en dicho orden de frecuencia, con la diferencia de mayor presentación de disnea en nuestra población de estudio.

En la literatura mundial se reporta el antecedente de infección reciente como uno de los principales factores predisponentes para el desarrollo de miocarditis; nosotros documentamos que en aproximadamente la mitad de nuestra población se pudo identificar la presencia de dicho factor, principalmente de vías respiratorias, cifra muy similar a la obtenida por Guillén, et al (3).

La miocarditis se puede clasificar tomando en cuenta diversas características entre las que destacan agente causal, hallazgos histológicos (criterios de Dallas), tiempo de evolución, horizonte clínico-patológico, entre otros; sin embargo la clasificación histológica es la más utilizada y hasta la actualidad es el estándar de oro para su diagnóstico. En nuestro estudio no observamos diferencias clínicas estadísticamente significativas entre los dos grupos que incluye dicha clasificación, observando edades de presentación, factores de riesgo cardiovascular y factores predisponentes similares; de la misma manera no encontramos diferencia respecto a las

características iniciales de presentación y en su seguimiento coincidiendo con lo reportó por Angelini, et al; coincidimos en que la presencia de necrosis miocárdica no es un indicador de pronóstico desfavorable, como se podría esperar; por lo cual la expresión histológica de una miocarditis activa o una limitrofe no influye en la presentación clínica, evolución y severidad de la enfermedad, ni en la respuesta al tratamiento.

La miocarditis generalmente causa dilatación ventricular y falla cardíaca con sólo arritmias menores, sin embargo en algunos casos las arritmias son graves y pueden ser la única manifestación clínica de la enfermedad. Las arritmias más significativas asociadas a miocarditis son taquiarritmias ventriculares y bloqueo auriculoventricular. Los datos de series pequeñas sugieren que las arritmias menores se producen en la mayoría de los pacientes con miocarditis; arritmias graves, taquiarritmias ventriculares y bloqueo auriculoventricular (AV) de alto grado son poco frecuentes. Durante mucho tiempo se ha asociado a la miocarditis con muerte súbita en personas jóvenes y sanas; es una causa reconocida de taquicardia ventricular sostenida, y siempre se debe considerar en el diagnóstico diferencial de taquicardia ventricular inexplicable; además se ha sospechado como causa de ectopia ventricular no explicada por otras causas. Respecto a los trastornos de conducción Guillén, et al (3) comenta la presencia de bloqueo AV en 10% de su población estudiada, 41% de taquiarritmias, cifra similar a la reportada en nuestro estudio que fueron de 14 y 45% respectivamente, con requerimiento de asistencia ventricular en el 18% de la población.

De forma contraria al tratamiento habitual establecido para la miocarditis en otros centros hospitalarios, el 88% de nuestros pacientes recibieron alguna terapia con inmunomodulador

aunado al tratamiento convencional para insuficiencia cardiaca el cual fue empleado en el 100% de nuestra población sin embargo siendo sub óptimo encontrándose el uso de B. Bloqueador como el más frecuentemente empleado (88%) existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de respondedores y no respondedores (77 y 100% respectivamente,  $p$  0.02), sin existir una asociación en la literatura entre el uso de B. Bloqueador y la falta de respuesta al tratamiento. Una posible tendencia es la presentación de menor frecuencia cardiaca en los pacientes no respondedores (mediana 80lpm) en comparación con los respondedores (mediana 90lpm) lo cual sugiere una peor respuesta en pacientes con frecuencias cardiacas menores por el uso de fármacos con efecto cronotrópico negativo. García B., et al (69) en su grupo de estudio reportaron el uso de B bloqueadores en el 73% de los pacientes, en mayor proporción en el sub grupo de miocarditis limítrofe, sin encontrarse una asociación con la respuesta al tratamiento. El resto del tratamiento convencional para insuficiencia cardiaca fueron IECA o ARA II (80%), antagonista de Aldosterona (74%) y diurético de asa (71%) sin existir una diferencia estadísticamente significativa entre grupos. Observamos que con dicho manejo la mayoría de la población estudiada se encuentra libre de resultados tales como mortalidad, encontrándose 3 pacientes que ameritaron trasplante cardiaco durante nuestro seguimiento por refractariedad al tratamiento.

En el análisis de subgrupos comparando a pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento documentamos que los pacientes del primer grupo tenían mejoría en la FEVI posterior a tratamiento así como en el diámetro sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo, no así en la presión sistólica de la arteria pulmonar o TAPSE, esto de forma contraria al comportamiento que mostraron los pacientes no respondedores en cuanto a la FEVI y los diámetros diastólico y sistólico

del ventrículo izquierdo; dichos hallazgos son similares a los reportados por Frustaci, et al (47,51), y por Wojnicz, et al (52) en donde se comparó tratamiento con inmunosupresión *versus* placebo; y contrasta con los resultados obtenidos por Mason, et al (18), quien dividió su población en dos grupos para recibir tratamiento convencional sólo o aunado a tratamiento inmunosupresor. De la misma manera, en el análisis de sub grupos reportado por García B, et al, se encontró dicha mejoría en la FEVI y el diámetro sistólico, no siendo así en el diámetro diastólico y TAPSE; con una mejoría en la PSAP la cual no fue encontrada en nuestro estudio.

El tratamiento de la miocarditis es muy discutido, ya que el uso de inmunosupresión y/o inmunomodulación no es universalmente aceptado, mientras que algunos autores consideran su utilidad en pacientes con respuesta refractaria al tratamiento estándar (68), es decir como un tratamiento de segunda línea; a la fecha no existen estudios multicéntricos controlados aleatorizados que investiguen las diferentes categorías de tratamiento por lo que las recomendaciones del mismo están basadas en consenso de expertos del grupo de trabajo (21,34).

La tendencia actual apoya el uso de tratamiento inmunosupresor en pacientes con miocarditis de células gigantes (autoinmune), miocardiopatía inflamatoria de etiología desconocida y virus negativa, tal como ha sido reportado en los estudios realizados por Cooper, et al. (24), Wojnicz et al. (52), y Frustaci et al. (47).

Una desventaja de nuestro estudio fué la falta de identificación del genoma viral en las muestras de biopsia endomiocárdica para determinar la respuesta al mismo en pacientes con presencia o ausencia de genoma viral. La intención fue únicamente describir el manejo que



recibieron nuestros pacientes y su evolución, por lo que no es posible establecer la eficacia y seguridad del mismo.

La evidencia científica apoya el tratamiento con inmunosupresores en aquellos casos en los cuales se descarta la presencia del genoma viral (virus negativo) con mejoría de clase funcional y parámetros ecocardiográficos respecto al estado basal. Frustaci, et al (47,51) concluyó que aquellos pacientes con ausencia de genoma viral en el miocardio son los que responden más probablemente a la terapia inmunosupresora. En el estudio realizado por Mason, et al. (29) las características de la población fueron similares a las presentes en la de nuestro estudio, la etiología de la miocarditis fué desconocida, y se estudiaron grupos con y sin tratamiento inmunosupresor donde se observó un resultado neutral al comparar el grupo de pacientes respondedores y no respondedores los cuales son equiparables a los encontrados en nuestra población, no apoyando el uso rutinario de tratamiento inmunosupresor en pacientes con miocarditis.

Los resultados que apoyen el uso de tratamiento inmunosupresor en pacientes con ausencia de genoma viral podrían complementarse con estudios posteriores que evalúen dicha particularidad y con ello determinar su asociación con la respuesta al tratamiento así como también la presencia de otros factores como citocinas pro inflamatorias u otros mecanismos moleculares implicados en la respuesta al tratamiento. A este respecto García B, et al. (69) en su estudio “Differential expression of coxsackievirus and adenovirus receptor in endomyocardial tissue of patients with myocarditis” no encontró una diferencia significativa en la expresión de CAR comparando los distintos grupos histológicos; sin embargo al comparar pacientes respondedores contra no respondedores al tratamiento sí se evidenció diferencia significativa, por lo que la expresión de esta molécula podría por un lado ser considerada como un factor predictivo en la evolución de la

enfermedad y por otro, determinar la capacidad de ser o no respondedores a un manejo inmunomodulador. Dicha observación podría además ofrecer gran información para que el clínico tome la decisión de iniciar o no un tratamiento farmacológico inmunomodulador. De esta manera el grado de expresión de CAR podría ser no solo pronóstico, sino además una herramienta para orientar el manejo farmacológico del paciente con miocarditis.

Esta investigación representa un estudio generador de nuevas hipótesis y líneas de investigación sobre todo en relación a los mecanismos moleculares implicados en la respuesta al tratamiento, encaminados a determinar si la conducta terapéutica empleada es adecuada y sus implicaciones pronósticas.

- Existe una mejoría en parámetros ecocardiográficos (FEVI, DDVI, DSVI) entre los pacientes respondedores y no respondedores, no siendo así en la clase funcional.
- No hay diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento de pacientes respondedores y no respondedores.
- No es posible establecer la eficacia y seguridad del tratamiento inmunosupresor en ésta población de estudio.

1. Richardson P, McKenna W, Brilow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-842.
2. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de Miocarditis Aguda para el 1, 2 y 3 Nivel de Atención Médica. México: Secretaría de Salud, 2010.
3. Guillén OF, Soto ME, Reyes PA. Miocarditis aguda primaria. Experiencia de diez años en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". *Arch Cardiol Mex* 2005; 75(suppl 3): 81-88.
4. Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;52:274-288.
5. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non- ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart* 2006;92:316-320.
5. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non- ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart* 2006;92:316-320.
6. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, et al. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol* 1991;68:1388-1392.
7. Hufnagel G, Sabine P, Richtes A, et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID): First epidemiological results. *Herz* 2000;25:279-285.
8. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:779-792.
9. Andréoletti L, Lévêque N, Boulagnon C, et al. Viral causes of human myocarditis. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102:559-568.
10. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral

infections in the myocardium of adults with “idiopathic” left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005;111:887-893.

11. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: Evidence of Adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:466-72.

12. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictores of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008;118:639-648.

13. Breinholt J, Moulik M, Dreyer WJ, et al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: The increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:739-746.

14. Mendes LA, Michael H, Picard MH, et al. Ventricular remodeling in active myocarditis. *Am Heart J* 1999;138:303-308.

15. Esfandiarei M, McManus BM. Molecular biology and pathogenesis of viral myocarditis. *Annu Rev Pathol* 2008;3:127-155.

16. Martino TA, Petric M, Brown M, et al. Cardiovirulent coxsackieviruses and the decay-accelerating factor (CD55) receptor. *Virology* 1998;244:302.

17. Liu P, Lee P, Fuse K y Nian M. Molecular pathophysiological mechanisms in virus infected host myocardium. *Eur Heart J Supplements* 2002;4:137-141.

18. Qiang L, Xiai-jia S, Yan Y, et al. Correlation between virus persistent infection and cardiac function in patients with dilated cardiomyopathy. *J Zhejiang Univ Sci B* 2013;14:749-7537.

19. Dominguez F, Kuhl U, Pieske B, et al. Actualización sobre miocarditis y miocardiopatía inflamatoria: el resurgir de la biopsia endomiocárdica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(2):178-187.

20. Kuhl U, Schultheiss HP. Myocarditis: Early biopsy allows for tailored regenerative treatment.

Dtsch Arztebl Int. 2012;109:361–8.

21. Caforio ALP, Pankewit S, Arbustini E, et al. 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. *Euro Heart J* 2013;34:2636-2648.

22. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1475–87.

23. Ramírez M, De Mora M. Etiología y biopatogenia de la miocarditis. *Cardiocre* 2012;47:135-138.

24. Cooper L, Baughman K, Feldman A, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. A Scientific Statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2007;28:3076–3093.

25. Liu P, Mason J. Advances in the Understanding of Myocarditis. *Circulation* 2001;104:1076-1082.

26. Gianfranco S, Marco A, Naveen L.P, et al. Myocarditis in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(9):1256-1266.

27. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Euro Heart J* 2008;29:2073-2082.

28. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*. 2008;118:639–48.

29. Mason JW, O’Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy

- for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995;333:269-275.
30. Lee CH, Tsai WC, Hsu CH, et al. Predictive factors of a fulminant course in acute myocarditis. *Int J Cardiol* 2006;109:142-145.
31. Kyto V, Saukko P, Lignitz E, et al. Diagnosis and presentation of fatal myocarditis. *Hum Pathol* 2005;36:1003-1007.
32. McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (non-fulminant) myocarditis. *N Engl J Med*. 2000;342:690–5.
33. Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005;112:1965 – 1970.
34. Japanese Circulation Society(JCS) Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009). *Circ J* 2011;75:734 – 743.
35. Mirabel M, Luyt CE, Leprince P, et al. Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support. *Crit Care Med* 2011;39: 1029 – 1035.
36. Chen YS, Wang MJ, Chou NK, et al. Rescue for acute myocarditis with shock by extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2220 – 2224.
37. Hsu KH, Chi NH, Yu HY, et al. Extracorporeal membranous oxygenation support for acute fulminant myocarditis: analysis of a single center's experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; e-pub, 18 February.
38. Piotr P, Adriaan A, Stefan D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2016) 37, 2129–2200.
39. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines;

European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006;27: 2099 – 2140.

40. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;28:2256 – 2295.

41. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. AJ. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2010;31:2677 – 2687.

42. Prochnau D, Surber R, Kuehnert H, et al. Successful use of a wearable cardioverter-defibrillator in myocarditis with normal ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2010;99:129 – 131.

43. Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, et al. Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology; Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Recommendations for competitive



sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26: 1422 – 1445.

44. Krueger GR, Ablashi DV. Human herpesvirus-6: a short review of its biological behaviour. *Intervirology* 2003;46:257 – 269.

45. Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003;107: 2793 – 2798.

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

47. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 2009;30:1995-2002.

48. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, Moon TE. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis: The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995;333:269–275.

49. Fung G, Luo H, Qiu Y, et al. Myocarditis. *Circ Res.* 2016;118:496-514.

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

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

52. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation* 2001;104:39-45.
53. Campos LJZ. Tratamiento y evolución del paciente con sospecha de miocarditis en el Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI [Tesis de especialidad]. México: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina; 2004.
54. Vargas GRM. Comportamiento de los marcadores de daño miocárdico en miocarditis tras el tratamiento inmunosupresor [Tesis de especialidad]. México: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina; 2006.
55. Paniagua MME. Seguimiento de pacientes con miocarditis tratados con inmunosupresión y respuesta inicial favorable [Tesis de especialidad]. México: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina.
56. Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003;107:2793 – 2798.
57. Basilio FC, Folland ED, Karaffa S, et al. Non-invasive measurement of left ventricular function in coronary artery disease. Comparison of first pass radionuclide ventriculography, M-mode echocardiography, and systolic time intervals. *Br Heart J* 1981;45:369-375.
58. Ginsberg F, Parrillo J. Fulminant Myocarditis. *Crit Care Clin* 2013;29:465-483.
59. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston: Little, Brown & Co; 1994. p.253-256.
60. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, et al. Prognostic electrocardiographic parameters in

patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2011;13:398-405.

61. Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2009;30:2631-2671.

62. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006;113:876-890.

63. Magnani JW, Danik HJ, Dec GW Jr, et al. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors. *Am Heart J* 2006;151:463-470.

64. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.

65. Mendes LA, Dec GW, Picard MH, et al. Right ventricular dysfunction: an independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis. *Am Heart J* 1994;128:301-307.

66. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.

67. Mahfoud F, Ukena C, Kandolf R, et al. Blood pressure and heart rate predict outcome in patients acutely admitted with suspected myocarditis without previous heart failure. *J Hypertens* 2012;30:1217-1224.

68. Frustaci A, Chimenti C. Immunosuppressive therapy in myocarditis. *Circ J* 2015; 79: 4–7

69. García B, Cruz M, de la Cruz M, et al. Differential expression of coxsackievirus and adenovirus receptor in endomyocardial tissue of patients with myocarditis. *Molecular Medicine Reports* 2019; 20: 2189-2198.

### A. Hoja de recolección de datos

**TÍTULO DEL PROTOCOLO:** Experiencia en el manejo de miocarditis en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo 2009-2019

#### *Hoja de Recolección de Datos: Pacientes con diagnóstico de miocarditis*

Fecha de llenado:					
<b>Datos Generales</b>					
Nombre:				Edad:	
Número de afiliación:		Datos de localización			
<b>Datos de Patología</b>					
Disponibilidad de la biopsia (Si/No):			Folio de Biopsia de patología:		
Fecha de realización de biopsia:		Diagnóstico histopatológico:	Miocarditis infocítica:	Miocarditis limítrofe:	
<b>Antecedentes:</b>					
Diabetes Mellitus 2 (Si/No)		Hipertensión arterial sistémica (Si/No)		Dislipidemia (Si/No)	
Tabaquismo (Si/No)		Sobrepeso/Obesidad (Si/no)		Infección resistente (Si/No)	
Tipo de infección resistente:			Historia cardiovascular:		
<b>Cuadro Clínico:</b>					
Disnea (Grado I-IV NYHA)		Dolor torácico (presente/ausente)		Palpitaciones (presente/ausente):	
Síncope (presente/ausente)		Número de síntomas presentes:			
<b>Exploración Física:</b>					
Hipotensión arterial (Si/No)		Frecuencia cardiaca:			
Presencia de estertores (Si/No)					
Estudios de laboratorio y/o gabinete a su ingreso:					
Reporte de cateterismo cardiaco:					
ECG					

Duración del complejo QRS		Presencia de bloqueo AV y tipo (Si/No)	
Presencia de taquiarritmia y tipo de la misma (Si/No)			
<b>Ecocardiograma</b>			
Diámetro Diastólico:		Diámetro sistólico:	FEVI: TAPSE:
Onda S tricuspídea		Fracción de acortamiento:	PSAP:
Otras variables:			
<b>Tratamiento:</b>			
Tratamiento de insuficiencia cardiaca (Si/No)		Tipo de tratamiento de insuficiencia cardiaca empleado:	
Tratamiento inmunomodulador (Si/No)		Tipo de tratamiento inmunomodulador empleado:	
<b>Seguimiento:</b>			
Clase Funcional NYHA (I-IV):		Síntomas (disnea, dolor torácico, palpitaciones, síncope)	
Trasplante cardiaco (Si/No)		Defunción (Si/No)	
FEVI:		Diámetro diastólico:	Diámetro sistólico: TAPSE
Onda S tricuspídea:		PSAP:	Fracción de acortamiento
Tiempo de seguimiento:			
<b>Severidad de la Enfermedad</b>			
FEVI <45% (Si/No)		Troponinas elevadas (Si/No)	Clase Funcional III-IV (Si/No)
QRS prolongado (Si/No)		Síncope (Si/No)	Disfunción del VD (Si/No)
Hipotensión arterial (Si/No)		Número de criterios presentes	