

11205  
60

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLOXXI  
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA

*LA UTILIDAD DE LA BIOPSIA ENDOMIOCÁRDICA EN EL  
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON  
MIOCARDITIS Y CARDIOMIOPATIA DILATADA*

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA  
PRESENTA:

DR. MANUEL SERRANO RUBIO

MEXICO D.F.

FEBRERO 2003

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

LA UTILIDAD DE LA BIOPSIA ENDOMIOCÁRDICA EN EL DIAGNÓSTICO Y  
TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MIOCARDITIS Y  
CARDIOMIOPATIA DILATADA.

Universidad Nacional Autónoma de México  
División de estudios de postgrado.  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Centro médico nacional siglo XXI.  
Hospital de cardiología.

Presenta.

DR. MANUEL SERRANO RUBIO.

TUTOR: DR. MARTIN GARRIDO GARDUÑO. CARDIOLOGO CLÍNICA DE  
INSUFICIENCIA CARDIACA. CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.  
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA.

Para obtener el diploma de especialista en:

Cardiología

México año 2003

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la  
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el  
contenido de mi trabajo profesional.

NOMBRE: Manuel Serrano Rubio

FECHA: 2 de Abril 2003

FIRMA: [Firma]

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
C.M.N. SIGLO XXI

COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN  
E INVESTIGACIÓN EN SALUD

**DR. RUBEN ARGÜERO SANCHEZ.**

Director del Hospital de Cardiología CMN, siglo XXI.

IMSS.

**DR. RODOLFO CASTAÑO GUERRA.**

Titular del curso de Cardiología.

**DR. JUAN CARLOS NECOECHEA ALVA.**

Coordinador Clínico de Educación e Investigación Médica

**DR MARTIN GARRIDO GARDUÑO.**

Cardiologo, Clínica de Insuficiencia Cardiaca.

**DR. MANUEL SERRANO RUBIO.**

Tesista.



DIVISION DE...  
FACULTAD DE...  
U. N. A. M.

**TESIS CON  
FALLA DE CALIFICACION**

A mi familia: Carmen, Ana, Antonio, Roberto. Gracias hermanos que siempre me alentaron y estuvieron pendientes de mi esfuerzo.

A Fabiola: Una gran compañera que siempre ha sabido ofrecerme palabras de apoyo.

A mis compañeros: David, Francisco, Hernán, Juan, Marco, Marisol y Moisés.

Una gran compañía, que individualmente enfrentamos el mismo esfuerzo por conseguir el objetivo de llegar a ser, y juntos logramos darnos apoyo en situaciones difíciles.

Francisco Castrejon: Gracias por ser mi amigo, demostrando que se puede hacer verdadera amistad, estando en un nivel de competencia directa.

Dr. Garrido: Gracias por su apoyo y esfuerzo para lograr dar el último paso.

Dr. Ariza: Gracias por su apoyo en toda mi formación y por su sincera ayuda.

A todos los doctores que ayudaron en mi formación en forma importante: Dra. Gabriela Borrado, Dr. José Luis García Lara, NUNCA LOS OLVIDARÉ

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**INDICE.**

**Título.....2**

**Antecedentes.....5**

**Objetivo.....24**

**Material y Métodos.....26**

**Resultados.....32**

**Conclusiones.....36**

**Bibliografía.....37**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## I. ANTECEDENTES CIENTIFICOS

### 1. CARDIOMIOPATIA DILATADA

El término "cardiomiopatía dilatada", es empleado para describir estadios terminales ó avanzados de múltiples enfermedades, entre las que se incluyen valvulopatías, miocarditis, cardiopatía isquémica, procesos infecciosos, tóxicos, genéticos e incluso enfermedad miocárdica idiopática, mostrando ésto lo incierto de su patogénesis,. La cardiomiopatía dilatada es una enfermedad caracterizada por la dilatación del ventrículo izquierdo e hipocontractilidad difusa.

Histológicamente se podría definir como complejos de características no específicas, pudiéndose observar: hipertrofia con incremento del número de miocitos, variación en el tamaño de los miocitos, aparición anormal de cuerpos de inclusión en el núcleo del miocito, hiper cromasia y fibrosis intersticial. En la fibrosis se observa incremento de fibrillas de colágeno intramiocárdicas, la clasificación de la fibrosis ha sido subdividida microscópicamente en: reemplazo, interfibra, perivascular, y tipo plexiforme, la forma de fibrosis interfibra y perivascular, prevalecen usualmente, en especial, en el ventrículo izquierdo. El miocardio podría estar infiltrado por algunas células inflamatorias, de las cuales, usualmente son linfocitos y tienen una distribución que no permite llegar a diagnosticar miocarditis, de cualquier manera el diagnóstico diferencial puede ser difícil cuando las muestras de la biopsia son limitadas. Las arterias coronarias, muestran solamente leves lesiones, ello en proporción a la edad del paciente. Por microscopía

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

electrónica se muestran anormalidades que no son específicas de cardiomiopatía dilatada, pero podrían dar información adicional acerca de la naturaleza de la hipertrofia y pérdida miofibrilar. El núcleo se llega a mostrar alargado y tiene una forma irregular, con múltiples nucleolos, y un verdadero doble núcleo no es excepcional. Otros cambios, consistentes en la hipertrofia miocelular son: dilatación y proliferación de tubulos T, incremento en el número de sarcomeras y mitocondrias<sub>2</sub>.

El diagnóstico de Cardiomiopatía dilatada puede hacerse usando técnicas clínicas convencionales, como la historia clínica, el examen físico, los rayos X y el ecocardiograma. Clínicamente, se sospecha el diagnóstico por la presencia de síntomas de falla cardíaca. Sin embargo, la razón de los investigadores para examinar el músculo cardíaco, es llegar a determinar la patogénesis, severidad, riesgo de progresión, posibilidad de contagio, reversión, herencia, etc<sub>3</sub>.

## **2. BIOPSIA ENDOMIOCÁRDICA**

El estudio del corazón, específicamente del miocárdio *in vivo*, inició en 1950 al tomarse biopsias en perros por vía percutánea transtorácica<sub>4</sub>. De 1954 a 1958, Sutton reportó 54 casos en humanos, realizando la toma de muestras por medio de mediastinotomía. Esta misma técnica fue empleada por Weinberg en el estudio de pacientes con enfermedad primaria del músculo cardíaco<sub>5</sub>. En 1964, Bercu desarrolló un nuevo método de biopsia septal, utilizando un acceso percutáneo transtorácico con aguja, a través del ápex de ventrículo izquierdo.

Timmis y colaboradores adicionaron el registro electrocardiográfico para hacer más certera la toma de muestra, pues identificaban un trazo de "lesión subepicárdica" al hacer contacto sobre el pericardio. Actualmente la técnica más usada para la obtención de tejido miocárdico, es la biopsia endomiocárdica tomada con biotomo a nivel del ventrículo derecho, vía transvenosa, aunque también puede ser arterial para el ventrículo izquierdo. Las vías de acceso para la toma de biopsia del ventrículo derecho incluyen: vena femoral, subclavias y yugular interna. Este procedimiento es seguro y relativamente fácil cuando se realiza por personal experimentado. Las posibles complicaciones son, en la vía de acceso: punción arterial con hematoma resultante, hematoma venoso o lesión de estructuras subyacentes como nervios, articulaciones, pulmón, intestinos, etc. El daño causado por el biotomo puede ser la perforación de grandes vasos, aurículas o ventrículos, así como la lesión del aparato subvalvular tricuspídeo.

El examen directo del tejido ha sido tradicionalmente un método diagnóstico definitivo en medicina. En la patología cardíaca la respuesta del miocardio es similar en diferentes enfermedades; así el estadio final del miocardio, podría no mostrar rasgos diagnósticos especiales, por lo que la biopsia es más relevante en estadios iniciales de enfermedad.

Actualmente las indicaciones para biopsia endomiocárdica son:

- Detección de rechazo de trasplante cardíaco
- Diagnóstico de miocarditis
- Determinación de cardiotoxicidad a doxorubicina
- Investigación de cardiomiopatía dilatada
- Diagnóstico de enfermedades específicas del miocardio

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Amiloidosis cardíaca  
Hemocromatosis cardíaca  
Enfermedad de Wilson  
Sarcoidosis miocárdica  
Miocarditis de células gigantes  
Endocarditis y fibrosis endocárdica de Loeffler  
Fibroelastosis endocárdica  
Enfermedad de Kawasaki  
Enfermedad de Fabry  
Lipomatosis Cardíaca  
Pseudoxantoma elástico  
Tumores cardíacos  
Carditis reumática  
Enfermedad de Chagas  
Toxoplasmosis  
Infección por citomegalovirus  
Carditis de Lyme  
Distrofia miotónica  
Lupus eritematoso sistémico  
Cardiotoxicidad por methysergide  
Escleroderma  
Lesiones cardíacas por radiación  
Cardiomiopatía hipertrófica  
Cardiomiopatía restrictiva  
Hipertiroidismo  
Hipotiroidismo  
Prolapso de la válvula mitral  
Enfermedad de vasos pequeños  
Cardiotoxicidad por cocaína  
Arritmias ventriculares  
Deficiencia de carnitina

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Se ha descrito en estudios multicéntricos confirmación de la sospecha clínico-diagnóstica en 59% de los casos<sup>3</sup>. La biopsia endomiocárdica mantiene frecuentemente una correlación con la severidad de la cardiomiopatía dilatada, por lo que es importante en el pronóstico del paciente y ayuda a determinar su grado de afectación e incluso la necesidad de un trasplante. También sabemos que la disfunción miocárdica es una condición progresiva y el dato clínico inicial podría ser una reducción también progresiva en la fracción de expulsión, sin embargo, ahora hay datos de que el daño es en la microestructura y que se traduce en la funcionalidad del ventrículo<sup>9</sup>. La pérdida progresiva de miocitos, y la alteración en la expresión genética, pueden tener un rol importante en la modificación estructural y cambios funcionales del miocardio llamados en general "remodelación". La pérdida de miocitos en la falla cardiaca puede ocurrir por dos vías distintas: apoptosis y necrosis. Estos procesos también están descritos en humanos. Se han identificado varios genes en el proceso de la apoptosis, el Bcl-2 proto-oncogene familiar, es vital en el control de la apoptosis. Estos genes se han dividido en dos categorías: los que inhiben la apoptosis y los que la inducen. La relativa abundancia de ciertas sustancias determina la susceptibilidad al proceso apoptótico. Además, se ha propuesto que la viabilidad de una célula después del estímulo apoptótico puede depender del rango y nivel de Bcl-2. Por otro lado, se ha reportado la asociación de la delección del DNA mitocondrial, con cardiomiopatía dilatada. Se ha mencionando que se trata solo de una manifestación de la combinación de afectación a varios órganos por dicha delección del DNA mitocondrial<sup>10</sup>. Otros estudios experimentales han demostrado un

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

incremento del factor de crecimiento de fibroblastos en pacientes con infarto del miocardio. Este potente mitógeno es un factor de sobrevivencia para varias células *in vitro* y estimula la respuesta de la angiogénesis *in vivo*<sup>11</sup>. Sin embargo, se ha postulado como causa del daño, en pacientes con cardiomiopatía dilatada, a la respuesta autoinmune del miocito contra autoantígenos específicos cardiacos. En este caso, se muestra anormal la expresión de HLA de clase II, mostrando anticuerpos anti  $\alpha$ -miosina, detectados por inmunofluorescencia y confirmados por ELISA<sup>12</sup>. Parte de las alteraciones en la función cardiaca, ocurren directamente por daño a la matriz celular, al perder su relación normal de contacto célula-célula y perderse la relación de células con láminas de fibronectina y diferentes colágenos en el espacio intercelular. Estas láminas de fibronectina están aumentadas en la enfermedad del miocardio y repercuten directamente en la remodelación miocárdica<sup>13</sup>. Otras enfermedades que son de mencionar como asociadas a la cardiomiopatía dilatada son:

El síndrome de Noonan, en el cual se presenta cardiomiopatía dilatada en el 25% de los casos<sup>14</sup>.

Cardiomiopatía dilatada ligada a X, en la que existen como resultantes, defectos en el gene de distrofina (que es una proteína similar a la actina intracelular) y que cuando se presenta, es indistinguible de la cardiomiopatía dilatada "idiopática", especialmente cuando se encuentra un nivel normal o levemente aumentado de CPK. Sin embargo, el estudio estructural en la biopsia endomiocárdica reporta lesiones típicas delta, las cuales son marcadores estructurales de defectos en la distrofina<sup>15</sup>. Clínicamente, las manifestaciones de la cardiomiopatía dilatada son similares a las de la enfermedad miocárdica primaria. Se caracterizan por

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

dilatación y deterioro en la contractilidad del ventrículo izquierdo o en ambos ventrículos. Usualmente se le reconoce en estadios avanzados, en los cuales las manifestaciones son de falla cardíaca congestiva con un incremento del volumen ventricular y disminución de la fracción de expulsión. En ambas formas de enfermedad, existe reducción en la movilidad de la pared ventricular o hipocinecia. La función diastólica es también afectada y sobre este punto, las anomalías de la contractilidad y relajación ventricular, son detectables fácilmente por métodos no invasivos, como la ecocardiografía en todas sus modalidades.

La cardiomiopatía dilatada obedece a desordenes multifactoriales, los cuales resultan en una expresión final que es el daño miocárdico. Dicho daño es causado por infecciones virales, mecanismos inmunológicos ó anomalías metabólicas. Sin embargo, este proceso de daño puede dividirse en estadios. En la fase temprana de la cardiomiopatía dilatada, por ECO, se demuestran anomalías del llenado diastólico ventricular izquierdo, lo que refleja una relajación anormal y en estadios avanzados de la enfermedad se observa elasticidad reducida de las cámaras cardíacas<sup>16</sup>.

En los pacientes pediátricos los datos clínicos de presentación son los de formas crónicas de cardiomiopatía dilatada, sin embargo considerando que la miocarditis linfocítica es la más importante causa de cardiomiopatía dilatada en niños, resulta importante favorecer el desarrollo de métodos no invasivos para inferir la presencia o ausencia de miocarditis linfocítica. Alan y colaboradores<sup>17</sup>, reportaron por un método no invasivo como es el ECG, que la ausencia, de onda R larga en derivaciones V1 o V6, es un dato que puede ser de utilidad para la sospecha de

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

miocarditis linfocítica. Y es que la necesidad de métodos no invasivos, deriva de los riesgos existentes en la realización de la biopsia endomiocárdica (perforación miocárdica con taponamiento, embolias, arritmias, alteraciones de la conducción, lesión de las válvulas cardíacas, reacciones vasovagales y neumotórax). La frecuencia reportada de complicaciones es de 1 a 2% y el riesgo de perforación cardíaca con taponamiento menor de 0.05%<sup>18</sup>. Aunque en niños son los mismos riesgos que en los pacientes adultos, no existen referencias sobre la seguridad para la realización de este procedimiento.

Como se mencionó previamente, la cardiopatía isquémica es una de las causas frecuentes de cardiomiopatía dilatada; sin embargo en el estadio final de ésta, no se ha demostrado angina, isquémia silente o miocardio hibernante. Los hallazgos reportados en estudios postmortem de estos pacientes isquémicos, han documentado, a nivel regional, e intersticial, la hipertrofia de los miocitos residuales, asociada a enfermedad coronaria severa y sin evidencia de infarto del miocardio. En algunos pacientes con falla cardíaca progresiva y disfunción biventricular<sup>19</sup>, el estudio histológico ha descrito infiltrado linfocitario en uno o ambos ventrículos; demostrándose en estos casos, por los criterios de Dallas (cuadro 1), la presencia de miocarditis como causa de la disfunción ventricular. En dicha clasificación, la presencia de miocarditis (figura 1) se refiere a presencia de daño del miocito que es caracterizado por necrosis ó degeneración, vacualización, contorno irregular del miocito, sin embargo el edema intersticial y la necrosis del miocito no son criterios diagnósticos fiables, ya que los artefactos en la biopsia podrían simular ambos procesos. En la clasificación de miocarditis "borderline" (figura 2), el daño del miocito no está demostrado, y el diagnóstico de miocarditis

1985-008  
FALLA DE ORIGEN

no esta suficientemente apoyado, sin embargo si la sospecha clínica es fuerte, el repetir la biopsia puede estar indicado. La miocarditis persistente, indica que el infiltrado inflamatorio está tan extendido como en la biopsia previa. En la miocarditis en resolución, la inflamación esta menos extendida. En el estadio de miocarditis resuelta (figura 3), el infiltrado inflamatorio ya no esta presente 20.

Primera biopsia

- Miocarditis con ó sin fibrosis
- Miocarditis "borderline", con ó sin fibrosis  
(una segunda biopsia puede estar indicada)

-No miocarditis

Biopsia subsecuente

- Miocarditis persistente con ó sin fibrosis
- Miocarditis en resolución con ó sin fibrosis
- Miocarditis resuelta con ó sin fibrosis

Cuadro 1. Muestra los criterios histológicos de Dallas para establecer el diagnóstico de miocarditis.

TESIS CON  
CALIA DE ORIGEN



Figura 1. Datos de miocarditis, se muestra infiltrado intersticial asociado a daño del miocito.



Figura 2. Muestra una miocarditis limitrófica, con infiltrado intersticial sin presencia de daño del miocito ó necrosis miocítica.



Figura 3. Miocarditis resuelta, se observa un patrón irregular de fibrosis miocárdica, en un paciente que tenía biopsia previa con reporte de miocarditis .

Además del estudio histológico para el diagnóstico de la cardiomiopatía dilatada, existen otros estudios de gabinete básicos para establecer el diagnóstico, que es una parte crítica de la enfermedad. En la mayoría de los casos de cardiomiopatía dilatada e isquémica, se pueden sospechar las causas en la historia clínica del paciente y los datos electrocardiográficos. No obstante, en algunos casos el diagnóstico es aún difícil, ya que un paciente con cardiomiopatía dilatada idiopática puede presentar cuadro clínico sugestivo de angina. Además, un bloqueo completo de rama izquierda del haz de Hiss se puede observar frecuentemente en el ECG estándar de ambas cardiopatías, así como este bloqueo puede enmascarar cambios isquémicos subyacentes.

Por ecocardiografía frecuentemente podemos establecer la etiología de una cardiomiopatía dilatada, aunque esto no siempre se cumple, ya que una cardiopatía isquémica puede mostrar hipocinesia homogénea del ventrículo

izquierdo y en un paciente con cardiomiopatía dilatada puede existir disfunción regional de la pared del ventrículo izquierdo. De hecho, algunos estudios que han utilizado ECO, Talio, o tomografía computada no han tenido una completa separación para ambos diagnósticos. Solamente el apoyo de estudios de Medicina Nuclear que valoran la perfusión miocárdica combinada con el análisis de la función ventricular regional con ejercicio, han reportado buena sensibilidad para distinguir éstos dos grupos de pacientes. En dichos estudios se utiliza tecnecio-99 sestamibi y tomografía computada con emisión de fotón. Por la sensibilidad de este estudio, se menciona que puede ser innecesaria la coronariografía para distinguir la cardiopatía isquémica de la cardiomiopatía dilatada<sup>21</sup>.

El pronóstico individual en casos de cardiomiopatía dilatada depende de la identificación del paciente dentro del proceso de Miocarditis-cardiomiopatía dilatada. Con ayuda de marcadores de fase aguda, se ha observado la elevación persistente de concentraciones de Troponina T, lo que sugiere degeneración subclínica de los miocitos, asociada con deterioro clínico de los pacientes, progresión de la enfermedad y esto sugiere actividad del proceso subyacente de miocarditis. Esta Troponina, con el complejo de sus subunidades I, T y C, junto con actina, regulan la fuerza y velocidad de la contracción del músculo. Las concentraciones en suero de Troponina T cardiaca, son altamente específicas y constituyen marcadores sensibles de lesión miocárdica. El valor diagnóstico y pronóstico de este marcador ha sido estudiado extensamente en síndromes coronarios agudos, sin embargo, las altas concentraciones de Troponina en suero en pacientes con cardiomiopatía idiopática aún no se han establecido. De cualquier manera, los estudios en los que se reportan pacientes con datos de falla

cardiaca tienen altas concentraciones en suero de Troponina T y posterior al tratamiento en el que se controla la insuficiencia cardiaca, se ha observado disminución de la concentración en suero de la misma<sup>22</sup>.

En cuanto al tratamiento, este depende de 3 factores:

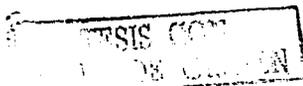
- 1) Causa del proceso
- 2) Estatus clínico del paciente y
- 3) Reversibilidad del proceso de daño.

En cuanto al primer punto, se ha mencionado previamente que son múltiples las entidades que pueden llevar a miocarditis, por lo que dependiendo de la etiología se basa el tratamiento, por ejemplo cuando la etiología es viral, el tratamiento se basa en inmunosupresor y el manejo de la insuficiencia cardiaca.

En cuanto al estatus clínico del paciente, nos referimos al tratamiento que tenga el paciente para la insuficiencia cardiaca, con base en los estudios de Task force del American College of Cardiology para insuficiencia cardiaca.

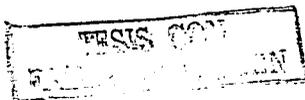
Y en lo referente a la reversibilidad del proceso de daño, es importante que un paciente con diagnóstico de miocarditis activa, sea tratado con el manejo estandar actual, que se basa en manejo con inmunosupresor, esteroide endovenoso, y posterior a adecuada respuesta el manejo con esteroide vía oral, a diferencia de cuando un paciente presente irreversibilidad del proceso de daño, en estos casos la terapia estandar actual, se basa en BB, espinolactona e IECA<sup>23</sup>.

Dentro de esta terapia, la utilización con beta-bloqueador muestra efectos benéficos para pacientes con falla cardiaca congestiva causada por



cardiomiopatía dilatada. Se ha sugerido que son los pacientes con procesos fibróticos leves, los que responden a esta terapia, por lo que evaluando in vivo estas características histológicas, puede ser posible predecir la respuesta a la terapia con *B*-bloqueador en pacientes con cardiomiopatía dilatada.

Específicamente en la terapia con *B*-bloqueador en pacientes con cardiomiopatía dilatada, las mediciones del ventrículo izquierdo han mostrado datos que son útiles para predecir la respuesta al tratamiento, dichos datos se refieren a la mejoría de la función sistólica después de la terapia con *B*-bloqueador<sup>24</sup>. En conjunto con la terapia con *B*-bloqueador, estudios multicéntricos han mostrado que la terapia medica intensiva usando inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina mejoran la función del ventrículo izquierdo en algunos pacientes con cardiomiopatía dilatada y reducen la mortalidad por esta enfermedad. A este respecto, los datos clínicos, de laboratorio, ecocardiografía, hemodinámicos y por biopsia endomiocárdica se han evaluado en dos años con la terapia previamente mencionada, y el dato importante es que se logró mostrar regresión de la remodelación en la cardiomiopatía dilatada. En dicha regresión podría intervenir el miocito cardiaco (al evitarse el daño de los efectos autocrinos y paracrinos de la respuesta neurohumoral) y con ello retardar la progresión de la disfunción del ventrículo izquierdo y revirtiendo la disfunción sistólica. Para identificar a los pacientes que podrían responder a la terapia médica intensiva, se mencionan como predictores: la presión sanguínea sistólica, la preservación de una buena contractilidad de ventrículo izquierdo, dimensión sistólica final del ventrículo izquierdo, baja presión en cuña de la arteria pulmonar, y leve grado de fibrosis



miocárdica. El predictor para mala respuesta fue la desaceleración aumentada del flujo transmitral<sub>2</sub>.

Una terapia novedosa en pacientes con miocarditis-CMD, es la administración endovenosa de inmuno-globulina. Empleada en pacientes con reciente diagnóstico o pacientes con recaídas que sugieran reactivación de un proceso crónico de miocarditis. Con ello se ha observado mejoría significativa clínica y de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. La utilización de este tratamiento es sugerida del hecho de encontrar infiltrado inflamatorio en la biopsia endomiocárdica de pacientes con datos de insuficiencia cardíaca y función ventricular disminuida a menos de 40% (FEVI). Al administrarse dosis de 2mg de inmunoglobulina endovenosa por kg de peso del paciente, en el seguimiento se mostró mejoría significativa en la FEVI a los 12 meses de iniciado el tratamiento, mostrando una sobrevida libre de trasplante cardíaco de hasta un 92% a 1 año<sub>26</sub>.

Sin embargo a pesar de los progresos en el tratamiento de la falla cardíaca causada por miocardiopatía dilatada, el curso clínico de la enfermedad es poco halagador. Durante las décadas pasadas el trasplante de corazón evolucionó de ser un procedimiento experimental a ser el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad cardíaca en fase terminal. Desgraciadamente, el límite de disponibilidad en donadores de corazón, hace imposible ofrecer el trasplante a todos los posibles candidatos, además de que aproximadamente un tercio de pacientes que esperan trasplante, son pacientes previamente tratados con trasplante cardíaco. El número y proporción de quienes murieron esperando el procedimiento, se incrementa cada año. La cardiomioplastia en algún momento se sugirió como alternativa de tratamiento, y se reportaron resultados satisfactorios

TESIS CON  
FALLA DE CALIFICACIÓN

con mejoría en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y en la clase funcional, sin embargo ha dejado de realizarse por falta de consistencia en los resultados<sup>27</sup>.

#### **Diagnóstico en la Miocarditis y Cardiomiopatía Dilatada**

La miocarditis es una afección del corazón, que varía desde un estado asintomático, secundario a inflamación local, hasta insuficiencia cardiaca congestiva rápidamente progresiva, con inflamación diseminada y que puede ser mortal. En la miocardiopatía dilatada, el diagnóstico es clínico o paraclínico, probablemente tiene varias causas y cursa frecuentemente con insuficiencia cardiaca congestiva.

Los síntomas se presentan en forma gradual en los pacientes con miocardiopatía dilatada y en la miocarditis el cuadro clínico varía desde un estado asintomático hasta insuficiencia cardiaca congestiva o arritmias graves.

#### **En la miocardiopatía dilatada:**

- a) Fatiga (por disminución del gasto cardiaco).
- b) Soplos sistólicos.
- c) Edema periférico.
- d) Disnea.
- e) Hepatomegalia.
- f) Dolor precordial.
- g) Aumento del automatismo ventricular

#### **En miocarditis:**

- a) Taquicardia (que no guarda proporción con la elevación de la temperatura).

- b) Fatiga.
- c) Disnea.
- d) Palpitaciones.
- e) Dolor precordial.

#### **Estudios paraclínicos**

##### **En la cardiomiopatía dilatada:**

- a) La radiografía de torax con cardiomegalia generalizada y redistribución vascular pulmonar.
- b) En el ECG pueden existir taquiarritmias auriculares y ventriculares.
- c) Las imágenes de talio con crecimiento ventricular izquierdo.
- d) Por ecocardiografía se observan anomalías segmentarias del movimiento de pared.
- e) El Cateterismo cardiaco con ventriculografía izquierda, que muestra dilatación de esta cavidad y reducción de la fracción de expulsión.
- f) El estudio microscópico, pone de manifiesto regiones amplias de fibrosis intersticial y perivascular que afectan el subendocardio del ventrículo izquierdo.

##### **En la miocarditis:**

- a) En la radiografía de torax el corazón puede ser de tamaño normal o con cardiomegalia
- b) En el ECG pueden existir arritmias supra o ventriculares, frecuentemente severas y de difícil control.
- c) Por ecocardiografía se observan datos de disfunción del ventrículo izquierdo, tanto sistólica como diastólica. Pueden existir datos indirectos de pericarditis cuando la afectación alcanza el pericardio.
- d) La gammagrafía con isótopos radioactivos (Galio), puede ser sugestivo de cambios inflamatorios aunque se considera poco específico.

- e) Los cambios sugestivos de miocarditis, en el estudio microscópico, se pueden definir por los criterios de Dallas.

En la miocarditis el diagnóstico se apoya en la identificación de la enfermedad sistémica concurrente y sus manifestaciones características. En algunos casos puede progresar a cardiomiopatía dilatada, identificable por datos radiológicos o ecocardiográficos de cardiomegalia y/o disfunción ventricular ( $FE < 55\%$ ). Sus datos clínicos actuales o históricos incluyen los de insuficiencia cardíaca y/o arritmias.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La cardiomiopatía dilatada es una enfermedad que se calcula en 5 a 8 casos por 100,000 habitantes por año, aunque la cifra verdadera quizá sea más alta por la omisión de casos leves o asintomáticos. Muchos pacientes tienen síntomas mínimos o nulos, y no está claro el avance de enfermedad en ellos, y hay datos que sugieren que el pronóstico a largo plazo es malo. En pacientes sintomáticos la evolución por lo general comprende deterioro progresivo: 25% de los enfermos mueren en el transcurso de 1 año, y 50% en 5 años, aunque una minoría mejora.

Las muestras de biopsia cardíaca obtenidas por vía venosa, pueden mostrar diversas anomalías: fibrosis intersticial, infiltrados celulares e hipertrofia celular, en ello radica la utilidad de ésta en el diagnóstico oportuno, considerando que de las causas que pueden llevar a cardiomiopatía dilatada, están la cardiopatía isquémica y valvulopatías cardíacas, que en nuestro medio son un problema de salud pública, ya que una mala evolución de los pacientes con miocardiopatía

isquémica tratados clínicamente, se considera el trasplante o revascularización de corazón. Por lo que un diagnóstico oportuno modificaría la evolución, nosotros sugerimos que el empleo de la biopsia endomiocárdica requiere de datos muy específicos para su indicación, y con ello incrementar la utilidad en pacientes con cardiomiopatía dilatada y miocarditis. Por lo que consideramos datos de alta sospecha para la indicación de biopsia endomiocárdica (cuadro 2).

CRITERIOS DE SOSPECHA PARA MIOCARDITIS-CMD
- Sin antecedentes de cardiopatía
- Detenoro de CF de rápido inicio
- Menor de 40 años
- Arritmia severa
- Evidencia de daño miocárdico con o sin dilatación
- En mujeres, antecedente de parto reciente

Cuadro 2. Muestra los criterios de sospecha para miocarditis-CMD.

Además de que en nuestro medio, no se cuenta con una serie que nos muestre los datos precisos sobre las indicaciones de biopsia endomiocárdica, las complicaciones de la biopsia, así como el impacto en el tratamiento.

## II. OBJETIVOS:

### a) *General*

Mencionar la utilidad de la biopsia endomiocárdica, en el diagnóstico de Cardiomiopatía dilatada y miocarditis en nuestro hospital.

COPIA  
DE ORIGEN

**b) Especifico**

Mostrar los datos que incrementan la utilidad de la biopsia endomiocárdica en el diagnóstico definitivo de pacientes con cardiomiopatía dilatada y miocarditis, y su repercusión para modificar o establecer un tratamiento específico.

**IV. HIPÓTESIS**

**a) General**

La biopsia endomiocárdica, es un método diagnóstico eficaz, para detectar pacientes con cardiomiopatía dilatada y miocarditis y su etiología.

**b) Especifica**

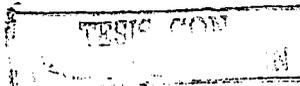
**H1.** Los hallazgos inflamatorios en la biopsia endomiocárdica son más frecuentes cuando se realiza en pacientes que cuentan con criterios de sospecha.

**H2.** La utilidad de la biopsia endomiocárdica, es mayor cuando se realiza en pacientes con criterios de sospecha.

**H3.** La biopsia endomiocárdica da mayor apoyo al tratamiento cuando se utilizan criterios de sospecha.

**V. TIPO DE ESTUDIO**

Transversal, analítico. Ambispectivo.



## V. MATERIAL Y METODOS

**Universo:** Se incluyeron a todos los pacientes a quienes se les tomo biopsia endomiocárdica, y presentaban sospecha clínica de miocarditis y cardiomiopatía dilatada. El periodo del estudio, comprendió de enero 2000 a febrero 2003, en el Hospital de Cardiología, Centro Médico Siglo XXI del IMSS. Se revisaron los expedientes de los pacientes a los que se les realizo toma de biopsia endomiocárdica Se reportaron los datos para miocarditis y miocardiopatía dilatada. Se excluyeron los pacientes con toma de biopsia endomiocárdica cuya solicitud del estudio fue para corroborar otro diagnóstico, mencionandose en estos casos sólo la situación clínica por la que se solicitó el estudio.

### V.1 VARIABLES

#### 1) *Variable independiente*

La variable independiente será la presencia de diagnóstico presuntivo de miocarditis o cardiomiopatía dilatada.

Cada caso será analizado de acuerdo a la presencia de datos clínicos de sospecha, mismos que son :

- a) Paciente sin antecedente de cardiopatía
- b) Deterioro de clase funcional de rápido inicio
- c) Menor de 40 años
- d) Arritmia severa
- e) Evidencia de daño miocárdico con o sin dilatación

- f) En mujeres, antecedente de parto reciente (<1 año).

Todo paciente que conjunte 3 o más de estos datos, será codificado en la siguiente variable:

- 1) Sospecha
- 2) No sospecha

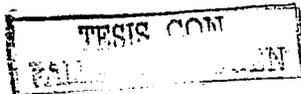
**2) Variable dependiente**

***Resultado histológico de la biopsia endomiocárdica.***

El resultado reportado por el patólogo, será codificado como una variable nominal con 3 posibles hallazgos:

- 1) **Específico.** Se considera cuando el reporte histológico muestre datos concluyentes para una entidad nosológica.
- 2) **Inespecífico.** Se considera cuando el reporte histológico no muestre datos concluyentes para una entidad nosológica.
- 3) **Inflamación.** Se considera hallazgo positivo cuando el reporte histológico describe datos de infiltrado leucocitario a nivel intersticial, el cual puede ser de distribución focal, confluyente ó difusa; con extensión leve, moderada ó severa, y de tipo: linfocítico, eosinofílico, granulomatoso, neutrofílico, de células gigantes ó mixto.

La segunda variable de desenlace será en función de la conclusión final del servicio de patología. El establecimiento o no de un diagnóstico nosológico específico. Esta tomará 2 valores:



- 1) **Sirve:** Cuando establece un diagnóstico etiológico o nosológico específico.
- 2) **No concluyente:** Cuando los datos reportados no lleven a establecer un diagnóstico etiológico o nosológico específico.

La tercera variable dependiente será la utilidad del estudio de biopsia para modificar o no el tratamiento establecido en el paciente. Será una variable nominal dicotómica:

- 1) Cambió el tratamiento
- 2) No lo cambió

### 3) *Variables de confusión y control.*

- Del paciente:
  - a) Tiempo de evolución de la cardiomiopatía dilatada.
  - b) Tratamiento (tiempo y duración del mismo).
  - c) Comorbilidad (Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, Alcoholismo, Estenosis aórtica, tabaquismo).
- Del procedimiento:
  - a) Operador.
  - b) Patólogo.
  - c) Número de muestras tomadas.
- Del manejo post.biopsia:
  - a) Tiempo requerido para el reporte histopatológico

TESIS CON  
FALLA DE COPIEN

## V.II CRITERIOS DE SELECCION

### 1. *De inclusión:*

- a) De uno u otro género
- b) Con diagnóstico clínico de miocarditis-cardiomiopatía dilatada
- c) Disminución de la fracción de expulsión y/o datos de dilatación de ventrículo izquierdo por ecocardiografía.
- d) Pacientes a los que se realizó la toma de biopsia endomiocárdica.

### 2. *De no inclusión:*

- a) Que no aceptaron participar en el estudio.

### 3. *De exclusión:*

- a) En quienes el número de tomas o la calidad de su procesamiento impidió llegar a elaborar un reporte.
- b) Diagnóstico diferente a CMD ó miocarditis.

## V.III TAMAÑO DE LA MUESTRA

La valoración de los resultados de la biopsia endomiocárdica en los pacientes que tienen diagnóstico de cardiomiopatía dilatada, es un proceso del cual no se tienen datos en este hospital, por tanto se realizó el reporte de todos los casos de biopsia endomiocárdica; siendo un total de 107.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### V.IV DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

##### 1) *Inclusión de los pacientes.*

Los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, fueron incluidos en el estudio previa firma de carta de consentimiento informado.

##### 2) *Aplicación de la maniobra.*

Se realizó por vía percutánea el acceso por la vena femoral llegando a aurícula derecha a través de la vena cava inferior y posteriormente pasando a ventrículo derecho tomando biopsia endomiocárdica en distintos sitios de ventrículo derecho con biotomo. El número de biopsias fue de 4 como mínimo por paciente.

##### 3) *Procedimiento histológico.*

Se procesaron las muestras de la biopsia utilizando tinción de H E, PAS y Massón, se buscaron datos de Miocarditis: Infiltrado intersticial asociado a Inflamación. Además de datos de CMD (Figura 5): variación en el tamaño de los miocitos, fibrosis intersticial e hipertrofia celular.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

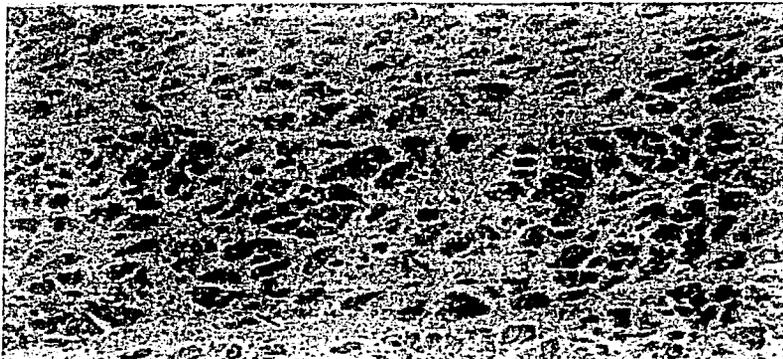


Figura 5. Especimen de ventrículo izquierdo de un paciente con CMD se observa hipertrofia miocítica núcleo hiper cromático

#### 4) *Tratamiento post.biopsia.*

Se respetaron todas las indicaciones del(los) médico(s) tratante(s); sin embargo el manejo de la miocardiopatía dilatada con fármacos específicos ( vasodilatador, IECA, diurético, digital y bloqueador de los receptores adrenérgicos beta), se valoró de acuerdo al resultado de la biopsia endomiocárdica y la evolución clínica.

#### 5. *Seguimiento.*

Se realizó por los investigadores y se describieron los sucesos clínicos y resultados de los paraclínicos que se presentaron, en los casos que se presentaron complicaciones, el tratamiento específico fue dado por el médico tratante.

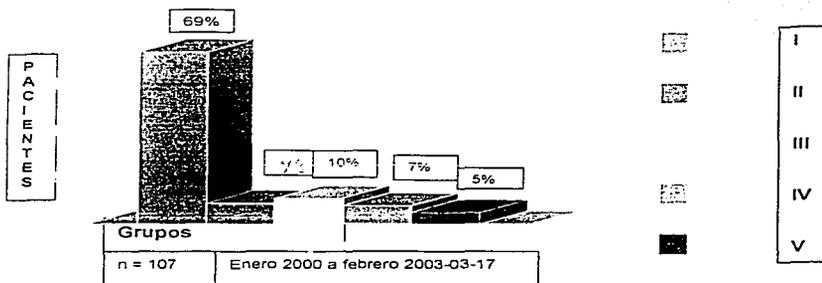
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## V.V ANALISIS ESTADISTICO.

La estadística descriptiva fue expresado frecuencias simples, medidas de tendencia central tales como promedio y el análisis estadístico se realizó con chi cuadrada..

## VI RESULTADOS:

Fueron un total de 107 pacientes a los que se les realizó biopsia endomiocárdica el periodo de enero 2000 a febrero 2003 la edad mínima de paciente fue de 1 año y la máxima de 73 años, con una media de 36.2 años. De los 107 pacientes fueron 74 de Miocarditis-CMD, 9 para estudio de protocolo de transplante, 11 pacientes con diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica o infiltrativa, 8 pacientes en estudio de muerte súbita y 5 pacientes en estudio de miocardiopatía eléctrica (gráfica 1).

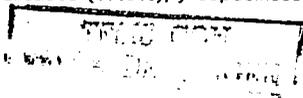


Gráfica 1. Muestra el total de biopsias endomiocárdicas realizadas en el Centro médico siglo XXI, de enero 2000 a febrero 2003. El grupo I.- CMD-miocarditis (74), grupo II.- protocolo de transplante (9), grupo III.- cardiomiopatía infiltrativa (11), grupo IV.- protocolo de muerte súbita (8), grupo V.- cardiopatía eléctrica (5). Además se muestra el porcentaje en cada entidad.

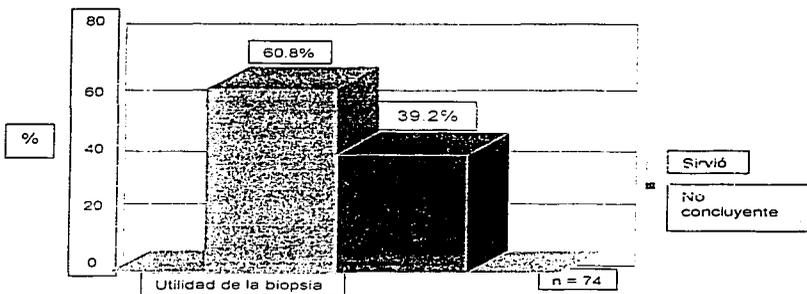
Otros diagnósticos diferentes a nuestro grupo de estudio, se reportaron unicamente como datos del total de biopsias en el periodo de estudio, sin embargo nuestro universo de trabajo es los 74 pacientes para estudio de CMD o miocarditis. Los síntomas presentados además del AAV (que se reporto en todos los pacientes), fueron: Disnea (38), de los cuales 23 estaban en clase funcional II de la NYHA, 8 en CF III y 7 en CF IV, palpitaciones (14), dolor precordial (10), edema en miembros inferiores (8), mareos (6), cianosis (2), astenia (9), adinamia (6), hiporexia (3), síncope (3), náusea (5), diaforesis (3), dolor abdominal (2). Otros datos observados, fueron los antecedentes de comorbilidad, presentándose HAS en 7 pacientes, D.M. tipo 2 en 3 pacientes, alcoholismo en 5, tabaquismo en 9, estenosis mitral en 1, púrpura trombótica trombocitopénica en 1, estenosis aórtica en 2, a este respecto, se demostró que no existieron diferencias en los resultados entre el grupo de pacientes con comorbilidad, que en el grupo de pacientes sin comorbilidad.

Los datos poblacionales de los pacientes fueron: 45 hombres (61.1%), y 29 mujeres (38.9%). Se mencionaron criterios de alta sospecha en 17 pacientes (20.8%), y sin criterios de alta sospecha en 57 (79.2%), la edad promedio en pacientes con sospecha fue de  $30 \pm 7.9$  años, y la edad promedio en pacientes sin sospecha fue de  $38 \pm 17.5$  años.

El reporte histológico en los pacientes de alta sospecha fue de 3 tipos: Inflamación en 8 casos (47.1%), inespecificos en 3 casos (17.6%), y especificos en 6 casos



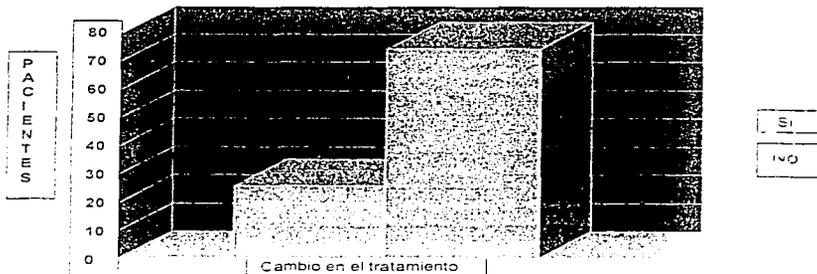
(35.3%). Se considero utilidad en los reportes histológicos específicos ó de inflamación, y con ello tener datos para establecer un diagnóstico nosológico y mantener o iniciar un tratamiento específico. Y en base a ello se menciona que sirvió la biopsia en 45 casos (60.8%), y que no fue concluyente en 29 casos (39.2%) (gráfica 2).



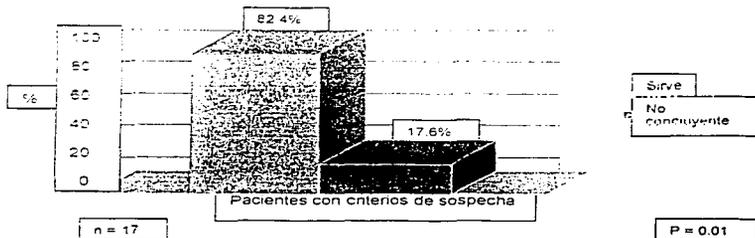
Gráfica 2. Muestra la utilidad de la biopsia, de acuerdo al resultado de está para establecer un diagnóstico nosológico, y mantener o iniciar con ello un tratamiento específico.

Se reportó cambio en el tratamiento, después de la biopsia en 19 pacientes (25.7%), y no se realizó cambio en el tratamiento en 55 pacientes (74.3%) estos datos se observan en la gráfica 3. En cuanto a los criterios de sospecha, se observó mayor utilidad de la biopsia como se describe en las gráficas 4 y 5 , donde se muestra que en porcentaje, sirvió más la biopsia con criterios de alta sospecha (82.4%), que sin criterios de alta sospecha (17.6%)% .

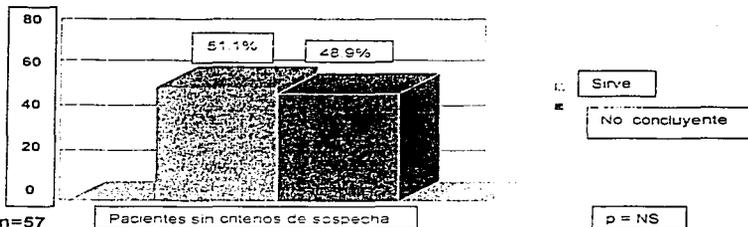




Gráfica 3. Muestra el porcentaje de pacientes a los cuales se les realizó cambio en el tratamiento, y a cuales no se les cambio de acuerdo al apoyo de la biopsia. Siendo 25.7% a los pacientes que si tuvieron cambio en el tratamiento y 74.3% en los pacientes que no tuvieron cambio en el tratamiento.



Gráfica 4. Muestra la utilidad de la biopsia en CMD-miocarditis, teniendo criterios de sospecha el resultado de 82.4% y sólo en el 17.6% no se observo utilidad de la biopsia nos da una significancia estadística.

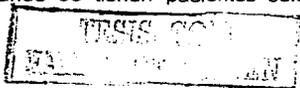


Gráfica 5 Muestra la utilidad de la biopsia en CMD-miocarditis sin criterios de sospecha, con lo cual se observó 51.1% de utilidad que no tiene significancia estadística.

En cuanto a las complicaciones de la toma de biopsia endomiocárdica, son similares en pacientes con y sin criterios de sospecha, 5%. En el análisis comparativo, de pacientes a los que se envió a biopsia endomiocárdica con criterios de alta sospecha y a los que no los presentaban, se observó significancia estadística por medio de chi cuadrada con  $p < 0.1$ . El resultado total de estos casos fue: pacientes con criterios de alta sospecha que a los que se les realizó toma de biopsia endomiocárdica, y el resultado histológico sirvió y se dio cambio en el tratamiento fue 58.8%, y pacientes sin criterios de alta sospecha a los que se les realizó toma de biopsia endomiocárdica, y que con el resultado histológico se cambio tratamiento fue sólo 25.6%.

#### CONCLUSIONES.

La biopsia endomiocárdica es útil en pacientes con CMD, se incrementa la utilidad de la biopsia endomiocárdica, cuando se tienen pacientes seleccionados por



criterios de alta sospecha, observandose entonces significancia estadística. Los criterios de alta sospecha para CMD son de gran utilidad para determinar a que pacientes se llevará a estudio de biopsia endomiocárdica. Por lo que se sugiere que cuando se presente el diagnóstico de miocarditis-CMD, si presentan criterios de sospecha se debe llevar a biopsia endomiocárdica, la cual siendo positiva para el diagnóstico por el cual se envió, se debe iniciar tratamiento específico, en caso de ser negativa, pero continúe el paciente con deterioro clínico, también se debe dar tratamiento.

#### REFERENCIAS:

1. Dec G. W. and Fuster V. Medical progress Idiopathic dilated cardiomyopathy. N Eng J Med. 1994; 331: 1564.
2. MacKay E. Littler W. Sleight P and cols. Critical assessment of diagnostic value of endomyocardial biopsy. Br. Heart J. 1978; 40:69-78.
3. Olsen EGJ: Special investigations of COCM (congestive cardiomyopathy): Endomyocardial biopsies (morphological analysis). Postgrad Med. J. 1978; 54: 486-490.
4. Casten G. and Marsh J. Metabolic studies on heart tissue obtained by needle biopsy in the intact unanesthetized dog. Cir Res. 1953; 1: 226-229.
5. Weinberg M. Fell E. Lynfield J. and cols. Diagnostic biopsy of the pericardium and myocardium. Arch Surg 1958; 76: 825-829.
6. Timmis C. Gordon S. Baron R. and Brough A. Percutaneous biopsy of myocardium. Am Heart J. 1965; 16: 227-233.
7. Mason J. Techniques for right and left ventricular endomyocardial biopsy. Am J Cardiol. 1978; 41: 887- 892.
8. Robert E. Fowles. Cardiac Biopsy. Futura Publishing Inc. 1992.
9. Ömer A. Akyürek A. Sayın T. and cols. Association between the severity of heart failure and the susceptibility of myocytes to apoptosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Int J Cardiol 2001; 80:29-36.

10. Mosleni A. Selimovic N. Bergh C. and cols. Fatal Dilated Cardiomyopathy Associated with a Mitochondrial DNA Deletion. *Cardiology* 2000; 94: 68-71.
11. Tomita Y. Kusama Y. Seino Y. and cols. Increased accumulation of acidic fibroblast growth factor in left myocytes of patients with idiopathic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1997; 134:779-86.
12. Caforio A. Goldman J. Haven A. and. Cols. Evidence for autoimmunity to myosin and other heart-specific autoantigens in patients with dilated cardiomyopathy and their relatives. *Int J Cardiol.* 1996; 54: 157-63.
13. Gabler U. Berndt A. Kosmehi H. and cols. Matrix remodelling in dilated cardiomyopathy entails the occurrence of oncofetal fibronectin molecular variants. *Heart* 1996; 75: 358-62.
14. Yu C. Chow L. Sanderson J. and cols . Dilated cardiomyopathy in Noonan's syndrome. *Int J Cardiol.* 1996; 56: 83-5.
15. Arbustini E. Diegoli M. Morbini P. and cols. Prevalence and characteristics of Dystrophin defects in adult male patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 1760-8.
16. Mattos B. Zettler C. Pinotti A. and cols. Left ventricular function and endomyocardial biopsy in early and advanced dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 1998; 63: 141-9.
17. Nugent A. Davis A. Kleinert S. and cols. Clinical, electrocardiographic, and histologic Correlations in Children With dilated cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1152-7.
18. Sigfusson G. Booth K. Bacanu S. and cols. Complications of endomyocardial biopsy in children. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34: 2105-10.
19. Frustaci A. Chirimenti C . Maseri A. and cols. Global biventricular dysfunction in patients with asymptomatic coronary artery disease may be caused by myocarditis. *Circulation.* 1999; 99: 1295-9.
20. Aretz H. Billigham M. Edwards W. and cols. Myocarditis: a histopathological disinction and classification. *Am J Cardiovasc Pathol.* 1987; 1: 3-14.
21. G. Boffa, P Zanco, P. Della, and cols. Positron emission tomography is a useful tool in differentiating idiopathic from ischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2000; 74: 67-74..
22. Sat Y. Yamada T. Taniguchi R. and cols. Persistently increased Serum Concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated

cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation* 2001; 103: 369-74.

23. Kùhl U. Virus induced myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Eur J Heart Failure*. 2003; 1 (11):
24. Suwa M. Ito M, Kobashi A. and cols. Myocardial integrated ultrasonic backscatter in patients with dilated cardiomyopathy: prediction of response to B-blocker therapy. *Am Heart J*. 2000; 139: 905- 12.
25. Kawai K. Takaoka K. Hata K. and cols. Prevalence, predictors, and prognosis of reversal of maladaptive remodeling with intensive medical therapy in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1999; 84: 671-6.
26. McNamara D. Holubkov R. Starling R. and cols. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001; 103: 2254-9.
27. Alcides E. Belloti G. Moreira L. and cols. Mid-term results of heart transplantation, cardiomyoplasty, and medical treatment of refractory heart failure caused by idiopathic dilated. *J Heart Lung Transplant*.1996; 15: 736-44.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA