



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO Dr. FEDERICO GÓMEZ

EXPERIENCIA DE 15 AÑOS DE
MIOCARDITIS EN EL HOSPITAL INFANTIL
DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN:

CARDIOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

Dr. Rigoberto Zamudio Meneses

DIRECTOR DE TESIS
Dra. Begoña Segura Stanford



MÉXICO, D. F

FEBRERO

2009

HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

65 AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA
Salud para las Nuevas Generaciones



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO Dr. FEDERICO GÓMEZ**

**EXPERIENCIA DE 15 AÑOS DE MIOCARDITIS EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MEXICO**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN:
CARDIOLOGIA PEDIATRICA**

PRESENTA:

Dr. Rigoberto Zamudio Meneses.

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Begoña Segura Stanford
Médico Adscrito al Servicio de Hemodinamica y
Cardiología Pediátrica HIMFG

MÉXICO, D.F.

FEBRERO

2009

AGRADECIMIENTOS

**A Dios por darme esta vida
la cual ha sido maravillosa, por enseñarme
lo bello que es la vida, gracias por todas las
bendiciones de las que me ha dado.**

**A mi Mamá por ser mi amiga,
por ser mi cómplice en todos mis triunfos
y sueños, gracias por enseñarme,
por todos tus consejos, así como por consentirme
te quiero mucho. A mi Padre por darme la
confianza y seguridad, gracias por tus consejos.**

**Mis hermanos Luis y Adriana por
su apoyo en esta larga carrera la cual es de
resistencia y no de velocidad.**

**A todos los niños con cardiopatías
por enseñarme cuan apreciada y delicada es la vida,
por regalarme esas sonrisas que reconfortan el espíritu,
a mis maestros a los largo de estos años por su
dedicación a la enseñanza y a la niñez mexicana.**

ÍNDICE:

1.- Resumen.....	4
2.- Antecedentes.....	5
3.- Marco teórico.....	6
4.- Conclusión.....	27
5.- Planteamiento del problema.....	28
6.- Justificación.....	29
7.- Objetivos.....	30
8.- Material y métodos.....	30
9.- Descripción de las variables.....	32
10.- Resultados.....	34
11.- Discusión.....	35
12.- Referencias bibliográficas.....	36
13.- Anexos.....	40

RESUMEN

La Miocarditis se tiene antecedente de este término fue introducido a comienzos del siglo XIX e inicialmente fue usado para las enfermedades del corazón que no estaban asociadas a anomalías valvulares. La miocarditis se define como la inflamación, necrosis, o miocitolisis que puede ser causado por muchas infecciones, tejido conectivo, granulomatoso, tóxico, o como proceso idiopático el cual afecta al miocardio con o sin asociación sistémica, el cual puede afectar al endocardio y pericardio.

Miocarditis viral y cardiomiopatía dilatada

Se han descrito diversos mecanismos por los cuales la miocarditis viral puede causar miocardiopatía dilatada, incluyendo el daño citopático directo del virus y el resultado de una respuesta inmune humoral o celular por una infección viral persistente. En este sentido, se han propuesto 3 fases de la enfermedad:

- Fase 1 o infección viral.
- Fase 2 o fase de enfermedad autoinmune.
- Fase 3 o fase de cardiomiopatía dilatada.

Material y Métodos

Tipo de estudio Transversal descriptivo, revisión de expedientes correspondientes al año 1990-2007 de pacientes con biopsia endomiocárdica y diagnóstico de miocarditis por el servicio de Cardiología y Patología clínica. Para el análisis se utilizó programa SPSS versión 15.0 para Windows.

Resultados

Al igual que en la literatura Internacional encontramos que existe una alta asociación con adenovirus y la época del año en que se presentan la mayor parte de los cuadros virales de miocarditis en los meses de invierno 9 (42.9%), seguido de la primavera 6 (28.6), existe una correlación importante del cuadro clínico de insuficiencia cardíaca con alteraciones electrocardiografía y ecocardiográficas 21 (100%). La mayor predisposición fue al sexo femenino con 11 casos (52.4%) hombres 10 (47.6%). Las biopsias que es el método de diagnóstico se encontró una correlación de 66.7% para inclusiones miocárdicas. Los virus más frecuentes fueron Adenovirus 4(19%), Coxsackie 3 (14.3%), Echo virus 2 (9.5%).

Conclusión

La miocarditis viral puede tener diferente evolución si el tratamiento y diagnóstico es oportuno, ya que las complicaciones pueden tener una difícil regresión miocárdica. Si el sistema inmunológico es adecuado, la infección viral puede resolverse y de esta manera regresar la afección miocárdica; si el virus persiste o se pone en juego un mecanismo autoinmune se perpetúa la inflamación daño a la miofibrilla llevándola a la desorganización conduciendo directamente a la miocardiopatía dilatada.

INTRODUCCION.

ANTECEDENTES

La Miocarditis se tiene antecedente de este término fue introducido a comienzos del siglo XIX e inicialmente fue usado para las enfermedades del corazón que no estaban asociadas a anormalidades valvulares. En la 2da. Mitad del mismo siglo, una importante constelación de observaciones clínicas renovó el interés en la inflamación del músculo cardíaco, ya que fueron aislados virus, en estudios post-mortem, en adultos y niños con enfermedad cardíaca aguda.

A comienzos del siglo XXI se ha demostrado en experimentos animales una fuerte relación patogénica entre agentes infecciosos (habitualmente virus) y una subsecuente alteración inmune a nivel miocárdico resultando en una miocardiopatía dilatada.

Estudios en humanos, han demostrado la presencia de genoma viral en el músculo cardíaco de pacientes portadores de miocardiopatía dilatada. Enterovirus, Adenovirus, Influenza, HIV, Parvovirus, Epstein-Barr, Herpes, Hepatitis C, Rubéola y otros han sido involucrados en la patogénesis de algunas miocardiopatías dilatadas idiopáticas^{4,5}. Por otro lado estudios inmunohistoquímicos demostraron que alrededor de la mitad de estos pacientes presentan inflamación por un mecanismo auto inmunitario en ausencia de genoma viral.

MARCO TEORICO

Miocarditis

Definición.

La miocarditis se define como la inflamación, necrosis, o miocitolisis que puede ser causado por muchas infecciones, tejido conectivo, granulomatoso, toxico, o como proceso idiopático el cual afecta al miocardio con o sin asociación sistémica, el cual puede afectar al endocardio y pericardio. La patología coronaria se encuentra uniformemente ausente. La manifestación más común es la insuficiencia cardiaca, arritmias y muerte súbita. La causa más común es la infección viral.

Por definición la miocarditis y su diagnóstico es por biopsia endomiocárdica en la cual se demuestra miocitos con necrosis y degeneración los cuales pueden estar asociados con un proceso inflamatorio adyacente los cuales degeneran al miocito. Por eso la biopsia se considera el estándar de oro para el diagnóstico de miocarditis.^{1-4.}

Epidemiología

La miocarditis es generalmente una enfermedad esporádica. El Coxsackie virus B, es la causa más común en niños. Geer y Measroch fueron los primeros en identificar éste organismo, asociado a miocarditis, durante una epidemia en el sur de Rodesia. Las infecciones por Coxsackievirus son comunes en la población en general; los órganos blancos incluyen infecciones del aparato respiratorio superior, gastrointestinal, hígado (hepatitis), pulmón (neumonía), sistema nervioso central (encefalitis), sistema linfático (infecciones parecidas a la mononucleosis), riñón (síndrome urémico, hemolítico) y corazón (miocarditis). Es un problema importante en la mujer embarazada infectada, ya que trasmite el virus al feto in útero ó al neonato; después del nacimiento la propagación ocurre por vía fecal/oral ó aérea. El Coxsackie utiliza receptores que son parte de los enterovirus para atacar a los órganos blancos. Estos receptores, se ha demostrado que son esenciales para la replicación viral y ayudan a determinar el tropismo celular. Las infecciones clínicas causadas por Coxsackievirus u otros enterovirus son subclínicas en el 50% de los casos. La miocarditis se ha asociado con los serotipos 1-6 de Coxsackievirus B, en algunas series se ha atribuido al 3 y 4.⁹

El virus de la rubéola, es un teratógeno durante el primer trimestre del embarazo, además se ha implicado con miocarditis. La persistencia del virus en el feto y en niños con cuadros recientes de rubéola se ha demostrado miocarditis los sobrevivientes demostraron afección miocárdica con afectación de la función ventricular izquierda.

La infección por virus Herpes en el recién nacido es de 1 por 7 500 nacimientos. El virus tipo 2 es el más común y usualmente se adquiere del tracto genital materno. El espectro de ésta enfermedad va desde leve, clínicamente inaparente a severo. El virus de la Varicela se reporta en 5.8% de incidencia de miocarditis en 312 casos de varicela durante un periodo de 1 año.

Miocarditis viral y cardiomiopatía dilatada

Se han descrito diversos mecanismos por los cuales la miocarditis viral puede causar miocardiopatía dilatada, incluyendo el daño citopático directo del virus y el resultado de una respuesta inmune humoral o celular por una infección viral persistente. En este sentido, se han propuesto 3 fases de la enfermedad:

- Fase 1 o infección viral.
- Fase 2 o fase de enfermedad autoinmune.
- Fase 3 o fase de cardiomiopatía dilatada.

La miocarditis es un continuo de los tres diferentes procesos de enfermedad, con periodos transicionales indistintos. Para cada una de las tres fases, la patogénesis, el diagnóstico y el tratamiento es distinto.

a) Fase 1: Infección viral

El cambio inicial es el daño al miocito en ausencia de una respuesta celular inmune, posiblemente mediado a través de toxicidad viral directa, mediante lisis celular y la expresión de citocinas. La entrada del virus en el miocito está mediada por receptores de superficie celular¹⁰. El receptor coxsackievirus-adenovirus (CAR) es un receptor común para el coxsackievirus tipo B y para los adenovirus subgrupo A, C, D y E. El gen *CAR* ha sido localizado en el cromosoma 21q11.2.4

El descubrimiento de este receptor genera la posibilidad de crear terapias para bloquear el CAR en casos graves de miocarditis por coxsackievirus o adenovirus. En esta etapa el mecanismo principal de defensa del hospedador es el sistema inmune innato: células *natural killer* (NK), interferón gamma y el óxido nítrico.¹⁰

b) Fase 2: Enfermedad autoinmune

La respuesta inmune inicial limita el daño provocado por la viremia durante la infección temprana y protege contra el desarrollo de miocarditis. Sin embargo, si esta respuesta es insuficiente, posiblemente el virus no se ha eliminado y el daño celular progresa. Además del daño celular directo, hay persistencia de fragmentos virales geonómicos que no son captados para la replicación del virus, ocasionando una respuesta inmune adversa. Es en esta etapa en la que se presentan los síntomas clínicos de la enfermedad, los cuales varían según el grado de daño miocárdico. En esta etapa el daño es mediado por células T autorreactivas y citocinas de la familia Th1. También se han identificado autoanticuerpos potencialmente patógenos en un alto porcentaje de pacientes con miocarditis y miocardiopatía dilatada, incluyendo a los anticuerpos anti- α -miosina y los anticuerpos anti-adrenorreceptor β -1.5^{12,13}.

c) Fase 3: Miocardiopatía dilatada

Durante varios años, la etiología de la progresión de la miocarditis a la miocardiopatía dilatada ha sido investigada pero poco entendida. Estudios recientes sugieren que esta progresión puede estar dada por la persistencia viral, apoptosis y efectos autoinmunes o estructurales. Con el advenimiento de técnicas moleculares en cardiología, ha sido posible la demostración de partículas virales persistentes en pacientes con cardiomiopatía dilatada y miocarditis aguda. Esta persistencia viral puede perpetuar la activación de la respuesta inmune, con el consecuente daño estructural. La apoptosis de células miocárdicas puede estar inducida por proteasas virales o por la expresión diferenciada de genes (como *Nip 21*) involucrados en la muerte celular vía activación de las caspasas. Además, la expresión persistente de citocinas puede deprimir la función cardíaca o inducir apoptosis.

La miosina y la cápside proteica del coxsackievirus comparten el 40% de la secuencia de aminoácidos, lo cual puede explicar la respuesta inmune dirigida contra el

miocito. Es probable que en algunos pacientes este mecanismo de auto anticuerpos no se autorregule una vez eliminado el virus, resultando en disfunción cardíaca y vaso espasmo.

El mecanismo final de daño miocardio agudo y crónico está dado por espasmo coronario microvascular, lo cual produce necrosis, fibrosis y calcificación del miocito y la consecuente dilatación miocárdica. Los diversos virus asociados con la miocarditis primaria también pueden afectar el endotelio, ya que se han identificado anticuerpos contra estas células. La interrupción de la función de las células endoteliales puede contribuir al espasmo microvascular y la producción de óxido nítrico.

Etiología

La miocarditis puede ser causada por una variedad de enfermedades infecciosas y no infecciosas. Entre los agentes infecciosos, los virus, las bacterias, los hongos, los protozoarios y los helmintos pueden estar implicados^{12,13}. En los países desarrollados, la causa más común es la infección viral, siendo el coxsackievirus B el más frecuentemente identificado⁹. En 1960 se estableció por primera vez la asociación entre la infección por un enterovirus, especialmente el coxsackievirus y la miocarditis. Desde entonces cerca de 20 virus distintos se han implicado como causas de miocarditis humana. Los virus más frecuentemente asociados son coxsackievirus, adenovirus, virus de la hepatitis C, citomegalovirus, echovirus, virus de la influenza, virus Epstein-Barr y los virus de las enfermedades exantemáticas incluyendo el parvovirus B 19¹³. La verdadera incidencia en la población general es desconocida, sin embargo, algunos estudios sugieren que la afección cardíaca ocurre en el 3.5 al 5% de pacientes durante brotes de infección por coxsackievirus⁹.

Los cambios que se han descrito en los

Agentes Etiológicos de Miocarditis

Virales

Coxsackievirus A

Coxsackievirus B

Echovirus

Adenovirus

Virus de la Rubéola

Virus del Sarampión

Virus de la Parotiditis

Poliovirus

Herpes Virus
Epstein-Barr
Citomegalovirus
Rinovirus
Virus de la Influenza

Rickettsias

Rickettsia rickettsii
Rickettsia tsutsugamushi

Bacterias

Meningococo
Klebsiella
Leptospira
Corynebacterium Diphtheriae
Salmonella
Clostridia
Tuberculosis
Neiseria sp.
Hemophilus sp.
Brucella
Legionella pneumophila
Streptococcus sp.

Protozoarios

Tripanosoma cruzi
Toxoplasmosis
Amibiasis

Otros Parásitos

Toxocara canis
Esquistosomiasis
Heterofiasis
Equinococo
Larva migrans visceral

Hongos

Actinomicosis
Histoplasmosis
Candida
Actinomyces

Tóxicos

Escorpión
Cocaína

Drogas

Sulfonamidas
Fenibutazona
Ciclofosfamida
Anfotericina B
Isoniazida
Fenitoina
Litio
Neomercazole
Doxorrubicina
Daunorrubicina
Metildopa
Acetazolamina

Hipersensibilidad / Autoinmune

Artritis Reumatoide
Fiebre Reumática
Colitis Ulcerosa
Lupus Eritematoso Sistémico
Sarcoidosis
Esclerodermia
Idiopática

Manifestaciones Clínicas

La presentación clínica de la miocarditis es variable y la exploración física suele ser normal. Los pacientes pueden referir el antecedente de una infección de vías aéreas superiores o síndrome febril y en algunos se identifica una tonsilitis o nasofaringitis viral. La inflamación del miocardio puede ser focal o difusa, e involucrar una o todas las cámaras cardíacas. La miocarditis grave y difusa puede dar como resultado dilatación de todas las cavidades cardíacas.^{1,2.} No hay estudios clínicos ni epidemiológicos que definan los principales síntomas de pacientes con miocarditis aguda, debido en parte, a la ausencia de pruebas diagnósticas no invasivas, seguras y sensibles, que confirmen el diagnóstico^{1,2,5,7.}

Muchos casos sintomáticos de miocarditis pos viral o linfocítica se presentan como un síndrome de insuficiencia cardíaca o cardiomiopatía dilatada^{7,12.} En pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca, la fatiga y la disminución de su clase funcional son las manifestaciones iniciales. Sin embargo, en la miocarditis grave y difusa, la evolución rápida puede resultar en insuficiencia cardíaca aguda o choque cardiogénico.

Los signos de falla ventricular derecha incluyen incremento en la presión venosa yugular, hepatomegalia y edema periférico. La variedad de las manifestaciones cardíacas de la miocarditis es muy amplia e incluye: *Dolor torácico.* Por lo general se presenta asociado con pericarditis concomitante. Sin embargo, la pericarditis puede imitar isquemia miocárdica o infarto tanto clínica como electrocardiográficamente, en particular en pacientes jóvenes. En un estudio de 45 pacientes que se presentaron con un síndrome coronario agudo y que tuvieron una angiografía coronaria normal, 35 (78%) tuvieron miocarditis difusa o focal por ecocardiograma.²⁰ *Muerte súbita.* Probablemente debido a taquicardia ventricular o fibrilación ventricular. En una serie de autopsias de pacientes menores de 40 años o menos quienes presentaron muerte súbita en ausencia de enfermedad cardíaca conocida, la miocarditis fue responsable del 33% de los casos.²¹ *Arritmias.* La taquicardia sinusal es la arritmia que más frecuentemente se presenta en la miocarditis, seguida de los ritmos auriculares

prematuros.

Clasificación clínico-patológica

La clasificación clínico-patológica utiliza tanto hallazgos clínicos como histológicos para dar una información pronóstica acerca de los pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a miocarditis. En el estudio realizado por Lieberman y colaboradores se propuso la siguiente clasificación.^{17,18}

- **Miocarditis fulminante.** Se presenta con enfermedad aguda después de un pródromo viral. Los pacientes tienen un grave compromiso cardiovascular, múltiples focos de miocarditis activa por estudio histológico y disfunción ventricular que se resuelve espontáneamente o bien, evoluciona invariablemente a la muerte del sujeto.
- **Miocarditis aguda.** Se presenta con un inicio más insidioso de enfermedad. Existe disfunción ventricular establecida y alta probabilidad de progresión a miocardiopatía dilatada.
- **Miocarditis crónica activa.** Afecta a pacientes que tienen una recaída clínica o histológica y desarrollan disfunción ventricular asociada con cambios inflamatorios crónicos.
- **Miocarditis crónica persistente.** Caracterizada por infiltrados histológicos persistentes, un foco de necrosis miocárdica y síntomas cardiovasculares tales como dolor de tórax o palpitaciones pero sin disfunción ventricular.

Patología

Paciente con miocarditis viral son que a las 24-72 horas después de la infección por Coxsackievirus B, existe una viremia, con crecimiento máximo de tejido entre 72 y 96

horas; después los títulos de virus declinan, no es posible encontrar virus después de 7-10 días después de la inoculación. Los macrófagos aparecen 5-10 días posterior a la infección en miocarditis por Coxsackievirus B. Los virus se asocian con la destrucción de las miofibrillas; sin embargo el daño es causado por la interacción entre miofibrillas y las células T, Los cambios inducidos por virus en las células miocárdicas producen un neoantígeno que es reconocido por los linfocitos T citotóxicos, quienes destruyen las células miocárdicas.

El Coxsackievirus puede inducir a los linfocitos T citotóxicos, que son auto reactivos contra los antígenos que infectaron a los miocitos. Las células T no son requeridas en la eliminación del virus, pero juegan un importante papel en la respuesta inflamatoria. Las células NK (natural killers) son las más importantes en la patógenesis de la miocarditis las cuales son activadas por interferon el cual es un modulador indirecto de daño miocárdico.

Woodruff describe el efecto de daño de las células T incluyendo la activación de macrófagos activados, producción de anticuerpos y anticuerpos citotóxicos de las células mediadoras, lisis directa de anticuerpos y complemento y acción directa de las células T citotóxicas. Se piensa que las células huésped infectadas estimulan la producción de células T citotóxicas, responsables del daño; éstas células reconocen al virus-específico y al antígeno mayor de histocompatibilidad (antígeno H2 modificado), presente sobre la superficie celular y directamente interactuando, dando por resultado miocitolisis. Este daño es considerado como un proceso tipo autoinmune. Estudios in vitro e in vivo han demostrado que la testosterona incrementa la actividad citolítica en masculinos, preferentemente que en mujeres.

Recientemente se ha puntualizado que el diagnóstico de miocarditis viral debe realizarse a través de la biopsia endomiocárdica utilizando técnicas como la PCR (reacción de la cadena pesada de la polimerasa) y la hibridación. De manera que la presencia o ausencia de una viremia no permite diagnosticar miocarditis viral sino por medio de las técnicas moleculares previamente enunciadas. Pero los resultados obtenidos con esta técnica también han sido altamente variables y se presume que está relacionado con el número de muestras obtenidas en cada paciente. A través de estudios

de ácidos nucleicos virales (PCR) se han detectado en el miocárdio inflamado en forma aguda o crónica diferentes virus como Enterovirus, Adenovirus, Herpes Virus, Citomegalovirus, Epstein Baar, Influenza, Rubéola, Hepatitis C, MUNNPS virus. Los más frecuentes son los adenovirus y enterovirus los cuáles tienen propiedades de lisis celular, no así el parvovirus que infecta las células endoteliales intramiocárdicas.

El enterovirus es capaz de producir miocarditis aguda o crónica o un cuadro histológico similar a la miocardiopatía dilatada. En ésta última, sin embargo, la detección de ellos es muy variable oscilando entre el 0 % y 75 %. Los enterovirus producen alteraciones en las proteínas de las células huésped por si mismos o a través de proteinasas virales que afectan principalmente la distrofia (proteína intrasarcoplásmica que se une a la actina).

Los parvovirus a diferencia de los anteriores, tienen como huéspedes las células endoteliales vasculares, produciendo inflamación y trombosis; cuadro clínico similar a un infarto agudo de miocardio de origen aterosclerótico. Además, los mismos penetran en el intersticio donde se han encontrado citoquinas capaces de lesionar estructural y funcionalmente a las células miocárdicas. Se han identificado en el corazón receptores para los virus Coxsackie y adenovirus llamados CAR (receptores para Coxsackie y adenovirus), de manera que no todo miocardio es capaz de reaccionar con una inflamación ante la infección viral.

En los corazones de los donantes para trasplante cardíaco se encontraron bajos niveles de CAR, no así en los explantados en los cuales se encontraron niveles elevados. Expresado de otra manera, no cualquiera ante una infección por Coxsackie o adenovirus desarrolla una miocarditis, la cual depende del número de receptores CAR que determinarán la magnitud de la respuesta inflamatoria y el curso clínico posterior. Otras causas de miocarditis son las bacterianas, las que son poco frecuentes. La miocarditis parasitaria, por Trypanosoma Cruzi, es la más frecuente en el mundo, causando la enfermedad de "Chagas-Mazza", endémica en zonas de América del Sur y Central.

También existen numerosas drogas que originan inflamación miocárdica, ya sea por acción directa o a través de mecanismos inmunológicos. Una de las drogas más frecuentes es la Doxorubicina, aunque existen otras drogas como las antraciclinas y cocaína, ésta última asociada a disfunción miocárdica aguda

Fisiopatología

Existe una amplia gama de agentes virales cardiotrópicos, recordando que la inflamación miocárdica no depende únicamente del virus sino que también dependerá de la receptividad del huésped (variabilidad individual). Existe a nivel molecular señales que determinarán la evolución de esa inflamación, hacia una remisión de la enfermedad o a un deterioro de la estructura cito esquelética y su función. Recientes estudios han identificado pacientes con miocardiopatía dilatada que presentaron desbalances entre los linfocitos T y los helper, que demostraría la hipótesis de murina-infecciosa derivada de los modelos murinos^{13,14,17}. Se han identificado auto anticuerpos antimiocárdicos contra las proteínas de las mitocondrias, las proteínas contráctiles, receptores β_1 adrenérgicos y muscarínicos.

Lo que no está debidamente esclarecido es si los autos anticuerpos en la miocardiopatía dilatada son los directamente patogénicos o si es una respuesta inflamatoria a la necrosis del miocito, resultando en un epifenómeno.

La mayoría de estos estudios fue realizado en pacientes portadores de miocardiopatía dilatada y no en pacientes con miocarditis aguda, ya que el porcentaje de auto anticuerpos presentes en ésta última es muy variable oscilando entre un 25 % y 75 %. En un pequeño porcentaje de pacientes con miocardiopatía isquémica igualmente se encontraron auto anticuerpos. Por lo tanto el rol de los auto anticuerpos en la fisiopatología de la miocarditis aguda y la subsecuente dilatación ventricular aún está discutida.

Diagnóstico

La miocarditis debe ser sospechada en cualquier paciente que se presente con anormalidades cardiacas de reciente inicio y sin una causa explicable, tales como falla cardiaca, infarto al miocardio, arritmias cardiacas o alteraciones de la conducción^{22,23}. Debido a la poca especificidad de los síntomas clínicos presentados, para realizar el diagnóstico de miocarditis se pueden utilizar una gama de exámenes tanto de laboratorio como de gabinete que se revisan a continuación. a) Enzimas cardiacas. La elevación de las enzimas cardiacas refleja necrosis miocárdica.

Estudios experimentales y clínicos han sugerido que la elevación de la troponina I o T es más común que la elevación de la CPK-MB.^{11,12} La elevación de la troponina I se correlacionó con una corta duración de los síntomas de insuficiencia cardiaca, sugiriendo que la mayoría de la necrosis cardiaca ocurre tempranamente en el curso de la enfermedad.^{22,23}

b) Electrocardiograma. Puede ser normal o anormal. Los cambios incluyen alteraciones del segmento ST no específicas, extrasístoles auriculares o ventriculares y en algunos casos datos electrocardiográficos sugestivos de pericarditis o infarto agudo del miocardio (elevación del ST y ondas Q).²² Las anomalías en la conducción intraventricular se asocian con daño miocárdico más grave y con peor pronóstico. El bloqueo auriculoventricular completo puede ser causa de muerte súbita en estos pacientes. c) Radiografía de tórax. Los hallazgos son muy variables; desde una imagen normal hasta la cardiomegalia con o sin congestión vascular pulmonar o edema.²³ d) Ecocardiograma. El ecocardiograma transtorácico es un método no invasivo adecuado para evaluar el tamaño de las cavidades, la función valvular y la contractibilidad cardiaca. La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo se observa comúnmente en pacientes con falla cardiaca congestiva. Puede haber alteraciones en la contractibilidad segmentaria que simulan cardiopatía isquémica o hipocinesia global generalizada, sobre todo en los casos con insuficiencia cardiaca grave (Figura 4-7).

El tamaño de las cavidades puede encontrarse dentro de límites normales o presentar cardiomegalia. Se corroboran además por este método las insuficiencias funcionales de las válvulas mitral y tricúspide por dilatación del anillo valvular. Los cambios ecocardiográficos pueden mejorar, revertirse o empeorar, por lo que es aconsejable un seguimiento con este método para valorar la respuesta al tratamiento.²³ e) Resonancia magnética (RM). En los últimos años se han publicado diversos estudios que utilizan la RM con realce tardío de contraste con gadolinio como técnica diagnóstica en pacientes con alta probabilidad clínica de miocarditis. La RM permite visualizar el contraste acumulado en el miocardio como consecuencia de la desestructuración de la membrana del miocito ocasionada por el proceso inflamatorio.

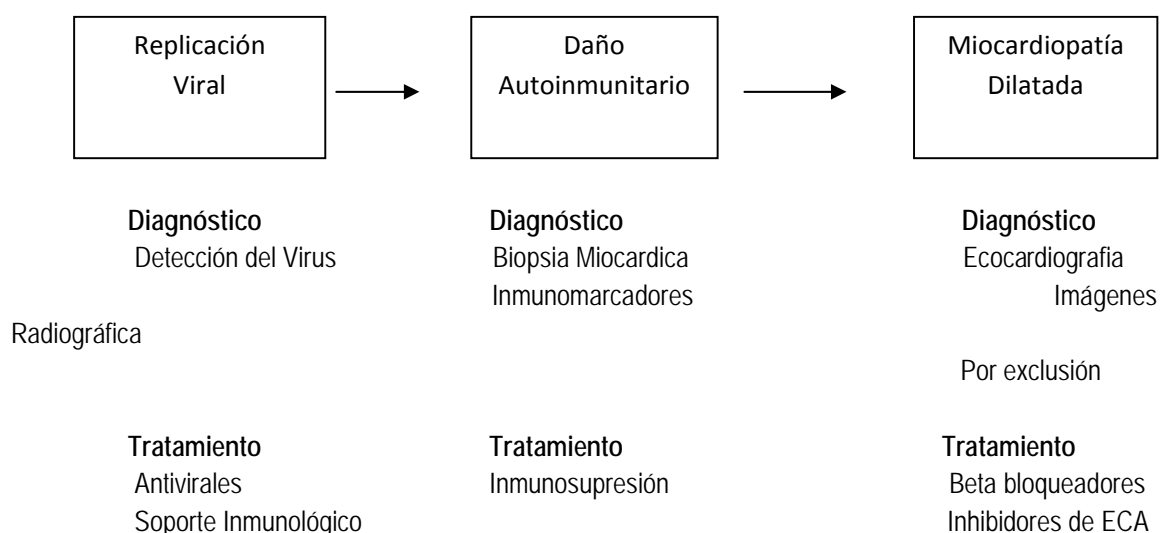
La distribución del medio de contraste se presenta característicamente como un patrón parcheado durante las 2 primeras semanas del evento agudo y evoluciona de manera progresiva hacia un proceso más diseminado en periodos posteriores.^{24,25} Este patrón de captación es fácilmente distinguible del patrón subendocárdico de captación que se presenta en el infarto agudo del miocardio. En un estudio reciente, se ha establecido una correlación entre los focos de miocarditis activa determinados por histología y la captación focal observada en la RM.⁵⁰

La disponibilidad de esta técnica diagnóstica en el contexto de un episodio agudo podría evitar la realización de otras técnicas diagnósticas invasivas. f) Biopsia endomiocárdica. En la actualidad el diagnóstico definitivo de miocarditis es mediante la biopsia endomiocárdica. El abordaje preferido es una biopsia endomiocárdica transvenosa del septum ventricular derecho. Esta estrategia lleva un riesgo de perforación de 1 en 250 procedimientos y un riesgo de muerte de 1 en 1,000 procedimientos en manos expertas.⁴⁶

El estudio histológico revela infiltrados celulares predominantemente mononucleares, aunque pueden ser de una gran variedad y están asociados con necrosis y desorganización del citoesqueleto miocárdico(Figura2-3). En la miocarditis subaguda y crónica la fibrosis intersticial reemplaza a las células miocárdicas. La variabilidad en la interpretación de la biopsia endomiocárdica hizo que un grupo de patólogos expertos desarrollara una clasificación para la interpretación de las biopsias, denominados criterios de Dallas. La precisión diagnóstica de la biopsia endomiocárdica para miocarditis es variable según el estudio y se ha establecido en un 60% de sensibilidad y 80% de especificidad.⁴⁶

La baja sensibilidad de la biopsia endomiocárdica se debe en gran medida a la naturaleza focal y transitoria del infiltrado inflamatorio. Un estudio que evaluó la localización de las lesiones con RM y con posterior confirmación histológica, concluyó que el sitio más común de implicación focal es la cara epicárdica de la pared libre del ventrículo izquierdo, mientras que la mayoría de las biopsias endomiocárdicas son obtenidas del ventrículo derecho del lado interventricular.⁴⁶

La infección viral debe ser sospechada en base a la presentación clínica y antecedentes del paciente, pero solo puede ser detectada mediante la identificación viral por serología y/o PCR. El tratamiento apropiado depende de la fase en la que se diagnóstica siempre pensando en la erradicación del virus, para aminorar la lesión cardíaca. La fase Autoinmune es diagnosticada solo mediante la biopsia endomiocárdica siendo los marcadores normales y estar alterados (Figur 2). La inmunosupresión es uno de los tratamiento más importantes de la terapia se debe realizar siempre y cuando no persista la replicación viral. La terapia en la que existe daño el cual se traduce en miocardiopatía dilatada como resultado del daño viral en la cual es reconocimiento es clínico y de imágenes se dan Beta bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tipo 1.^{13,17,40}



CRITERIOS DE DALLAS PARA EL DIAGNOSTICO DE MIOCARDITIS

Cclasificación de Dallas

Primera Biopsia

I. **Miocarditis activa.** Infiltrado inflamatorio del miocardio con necrosis y/o Degeneración adyacente de miocitos no típico de daño por isquemia. Infiltrados mononucleares y en ocasiones por neutrófilos o eosinófilos.

Biopsia Subsecuente

II. **Miocarditis Bordeline.** Infiltrado inflamatorio difuso sin evidencia de lesión

Origen: Human Pathology Vol 18. No. 6 (Junio 1987)

El papel de la biopsia endomiocárdica en la detección de miocarditis en pacientes con cardiomiopatía crónica dilatada es menos claro, ya que en una revisión extensa, la miocarditis idiopática se confirmó en el 9% de los pacientes con cardiopatía dilatada.²⁰

La presentación clínica de la miocarditis aguda es muy amplia. Están los pacientes asintomáticos con anomalías electrocardiográficas y otros, además, con clínica de insuficiencia cardíaca y signos de dilatación ventricular, hasta el caso extremo que se presenta con un edema agudo de pulmón inexplicable o bien choque cardiogénico con o sin dilatación ventricular. Es importante ante la presencia de una presunta miocarditis aguda el antecedente reciente de un cuadro clínico compatible con manifestaciones gastrointestinales y en menor medida respiratorias.

El laboratorio puede demostrar la presencia de leucocitosis, elevación de la eritrosedimentación e incremento de los marcadores de injuria miocárdica²³.

El electrocardiograma puede mostrar signos como la presencia de alteraciones del ST-T simulando una pericarditis o infarto de miocardio (Figura 9) ó ectopías auricular y/o ventricular o trastornos de conducción auriculoventricular y/o ventricular. Si bien los criterios clínicos enunciados pueden ser de valor para la presunción de miocarditis aguda, el diagnóstico siempre es histológico. Por tal motivo el nacimiento de la biopsia endomiocárdica (BEM), permitió analizar las muestras histológicas y buscar los signos para el diagnóstico de ésta enfermedad²³. Con el objetivo de buscar consenso para tal fin, una reunión de anatomopatólogos publicó los llamados criterios de "Dallas" en la década del '80 ⁴⁵⁻⁵⁰. La misma identifica a la miocarditis aguda con la presencia de miocitolísis e

infiltrado linfocitario además de cuantificar porcentualmente la magnitud de la fibrosis miocárdica.

Debido a su baja sensibilidad y especificidad, los criterios de "Dallas" han sido cuestionados ya que el hallazgo histológico presenta una amplia variabilidad, la que depende del observador y de la cantidad de muestras obtenidas. Estudios de investigación en animales y el análisis de las muestras histológicas a través de la inmunohistopatología y la biología molecular han permitido mejorar la sensibilidad para el diagnóstico de miocarditis.

Recientes estudios analizaron, además de la histología, la detección de antígeno leucocitario humano (HLA) para demostrar inflamación por inmunohistoquímica, la cual presentó una sensibilidad cercana al 90 %. Se han realizado Biopsia Endomiocárdica (BEM) en pacientes con miocardiopatía dilatada a través de las técnicas previamente enunciadas y se ha demostrado que alrededor del 50% de los pacientes con biopsia presentaron criterios histológicos, y sobretodo inmunológicos y/o genomas virales que permitirían hacer el diagnóstico de una miocardiopatía inflamatoria crónica, diferenciándola de la idiopática, la cual es la consecuencia final de una alteración estructural y funcional irreversible del miocardio^{1,3,5}.

En un estudio realizado en 299 pacientes portadores de miocardiopatía dilatada, el diagnóstico de inflamación según el criterio de Dallas fue del 5.6 %, y con la técnica inmunohistológica (linfocitos T >7 x mm²) en el 43 %. De manera que un aumento significativo de los CD 3 fue referido como el patrón oro para el diagnóstico de miocardiopatía inflamatoria crónica^{1,5}.

En una publicación de Kuhl y cols, en 658 Biopsias Endomiocárdicas consecutivas de pacientes con miocardiopatía dilatada, se encontró enterovirus en el 15% y adenovirus en el 7%^{5,8}. La detección de ácidos nucleicos virales por (PCR) en las BEM no habilita para el diagnóstico de miocarditis la cual debe basarse en la clínica, histología y estudios inmunopatológicos. Una simple infección viral sanguínea (viremia) puede darnos una PCR (+) en la BEM sin que ello implique diagnóstico de miocarditis ^{24,46}.

Para el diagnóstico inmunohistológico de inflamación miocárdica es necesario la presencia de linfocitos T citotóxicos activados, macrófagos y moléculas de adhesión

celular (CAM), las cuales expresan el mecanismo inmunológico de las células endoteliales e intersticiales, aumentando la sensibilidad diagnóstica. Las CAM identificadas son el HLA, ICAM1 (CD 54), VCAM 1 (CD 106) y el CD 29. Las CAM atraviesan las células endoteliales y uniéndose a los receptores de los leucocitos, se dirigen hacia la matriz extracelular y el sarcolema del miocito^{11-13,43}.

La identificación de linfocitos B y linfocitos Killer, expresión de una respuesta inmunológica inespecífica, humoral y celular, no permite diagnosticar miocardiopatía inflamatoria^{44,48}. Se han utilizado otros métodos no invasivos para diagnosticar miocarditis. La antimiosina marcada con indio 111, puede identificar inflamación miocárdica en ausencia de alteraciones histológicas⁴⁰⁻⁴⁶; de todas maneras este estudio tiene una alta especificidad y una baja sensibilidad.

Evolución

La evolución de la miocarditis viral dependerá del virus, el sistema inmunológico y de una base molecular como son los receptores celulares virales. Cuando ella es favorable, existe una respuesta inmunológica antiviral satisfactoria, con eliminación del virus y restitución anátomo-funcional completa del corazón. En aquellos casos donde persiste la afectación miocárdica después de la etapa aguda, la misma corresponde a la persistencia del virus en células miocárdicas y/o por un mecanismo auto inmunitario que produce la perpetuación y nuevo compromiso de otras células cardíacas.

En los pacientes que presentan una miocardiopatía inflamatoria y diagnosticados clínicamente como miocardiopatías dilatadas idiopáticas, se ha detectado genoma viral en una cifra cercana al 22% y la positividad en la inmunología celular y humoral en el 50%, denotando la persistencia del agente causal o un mecanismo inmunológico insuficiente para la resolución de la enfermedad (Figura 1)^{38,39,40-44}. El curso clínico posterior también dependerá del desbalance entre las citoquinas proinflamatorias (Complemento, TNF alfa, IL 1, IL 4, IL 12, etc.) y las antiinflamatorias (Interferon, IL 10), existiendo una íntima relación entre la severidad del cuadro clínico y los niveles humorales de las mismas^{10,11-13}.

La insuficiencia cardíaca depende no sólo de la agresión y muerte celular, sino también del metabolismo de la matriz extracelular la cuál es de fundamental importancia en la estructura y funcionamiento cardíaco. La colágena es el componente primordial de la misma, encontrándose un 80 % tipo I (Rigidez) y un 10 % tipo III (Elasticidad). En la miocarditis, el incremento de las citoquinas altera el metabolismo de la matriz, aumentando su degradación a través de las metaloproteinasas que favorecen el remodelamiento⁴⁰⁻⁴⁸.

Tratamiento

Miocarditis aguda

El tratamiento de la miocarditis aguda podemos dividirlo en sintomático y específico. El sintomático es básicamente de soporte y en pacientes que cursan con insuficiencia cardíaca en cualquiera de sus grados, basándose el mismo en el empleo de diuréticos y drogas que atenúan los sistemas renina angiotensina- aldosterona y simpático (IECA, AAT II, espironolactona y betabloqueantes). En la miocarditis aguda, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con digoxina merece una mención especial. Si bien ha sido recomendada, se ha demostrado un aumento de las citoquinas pro inflamatoria e incremento de la mortalidad, por lo que su uso debe ser cuidadoso y a baja dosis^{26,27,30-34}. Por último, si los pacientes presentan signos de insuficiencia cardíaca severa o choque carcinogénico podrían requerir la utilización de inotrópicos endovenosos o recurrir a la utilización de sistemas de asistencia ventricular.

Considerando que el tratamiento específico podría ser similar en la miocarditis aguda y la miocardiopatía inflamatoria, lo desarrollaremos a continuación. Miocardiopatía inflamatoria. Los avances terapéuticos farmacológicos han incluido, además de los digitálicos y diuréticos, los betabloqueantes, IECA, AAT II y últimamente la espironolactona^{13,18,19}. El objetivo es contrarrestar los efectos deletéreos en el miocardio de la activación del sistema renina -angiotensina- aldosterona y el sistema simpático. Si bien el tratamiento sintomático mejora los parámetros clínicos y hemodinámicos en

pacientes con dilatación ventricular y manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca, es mucho lo que queda por ofrecer desde el punto de vista terapéutico considerando que actualmente la mortalidad promedio de esta patología es cercana al 10 % anual²⁹⁻³³. Los pacientes que progresan a una ICC severa, a pesar del tratamiento farmacológico instituido, el 50 % terminan indefectiblemente en un trasplante cardíaco⁴⁰.

Tratamiento específico

Tratamiento Anticitocinas

Estudios experimentales demostraron que el factor de necrosis tumoral Alfa (TNF Alfa) aumenta la actividad de las metaloproteinasas disminuyendo por consiguiente la colágena de la matriz extracelular y produciendo remodelamiento y alteración funcional del miocardio. Es por ello que los inhibidores del TNF alfa disminuyen las metaloproteinasas con la consiguiente reducción del remodelamiento y la insuficiencia cardíaca, además de contrarrestar su acción pro inflamatoria y depresora de la contractilidad⁴⁰⁻⁵⁰.

Inmunosupresión el tratamiento inmunosupresor está relacionado con las consecuencias a largo plazo que puede producir la miocarditis a nivel de la inmunidad celular y humoral. Debido a esta teoría han sido desarrollados estudios con inmunosupresores. En un estudio no controlado con terapia inmunosupresora y diagnóstico de miocarditis aguda, los resultados no han sido eficaces. En primer lugar, porque un grupo de estos pacientes pueden ir a una remisión espontánea; en segundo lugar, se demostró por biología molecular la persistencia de genoma viral.^{35,37,43}

Según otros estudios en miocarditis aguda, cuando se realizó el tratamiento inmunosupresor basándose en los criterios de "Dallas", el mismo no demostró diferencias a favor de la rama tratamiento⁴⁰⁻⁴⁸. Sin embargo, recientes publicaciones han demostrado que la utilización de drogas inmunosupresoras como azatioprina y corticoides en pacientes donde el diagnóstico de inflamación se realizó por técnica inmunohistológica (hallazgo de Linfocitos T y CAM), la inmunosupresión mejoró los parámetros clínicos y

hemodinámicos en un 64 %, reduciendo el infiltrado linfocitario y CAM. Este efecto beneficioso se observó en presencia de CAM, aún con bajo o nulo infiltrado linfocitario ^{10-13,34,47}. En otro estudio con el mismo esquema inmunosupresor y presencia de miocardiopatía dilatada inflamatoria, reevaluados a los 6 meses, hubo una mejoría en los parámetros clínicos, hemodinámicos y la desaparición de los moduladores inmunológicos celulares.

En el grupo que no experimentó mejoría hubo una mayor incidencia de Trasplante cardíaco y muerte súbita. La biología molecular detectó, en aquellos pacientes que no mejoraron, la presencia de genomas virales como responsables de la perpetuación inflamatoria^{40,43,49}. De manera que el criterio para el tratamiento inmunosupresor sería en aquellas miocardiopatías dilatadas inflamatorias con la presencia de marcadores celulares inmunológicos, no así en aquellos en los cuales se demuestre la presencia viral, ya que la depresión del sistema inmunológico disminuye la capacidad de respuesta antiviral. En las infecciones por virus de la hepatitis C y ausencia de compromiso hepático, se observó además del virus un gran componente inmunológico, ya que la mejoría es transitoria y recrudescer una vez suspendido el tratamiento inmunosupresor^{13,19,31}.

En otros estudios no controlados, se utilizó gammaglobulina hiperinmune de "pool", demostrando mejoría de la FEVI tanto en niños como en adultos, en presencia de insuficiencia cardíaca de reciente comienzo o miocardiopatías post-parto^{19,38,47}. Sin embargo, en un reciente estudio randomizado utilizando inmunosupresores e incluyendo gammaglobulina de "pool", no hubo beneficios en esta patología^{7,8,10}. La inmunosupresión es el tratamiento por excelencia en miocarditis eosinofílica⁴³⁻⁴⁹, a células gigantes ¹³⁻¹⁹ granulomatosa y miocarditis asociadas a enfermedades del sistema conectivo y rechazo post trasplante cardíaco ^{23,24,43}. Inmunoabsorción

La presencia de autoanticuerpos cardíacos circulantes demuestra un proceso inmunológico en actividad. Estos perpetúan el proceso inflamatorio intramiocárdico provocando remodelamiento intersticial y déficit contráctil. Por este motivo la inmunoabsorción puede tener un papel importante en la evolución de la miocardiopatía inflamatoria¹⁰⁻¹⁶.

Felix y cols ^{10-17,47} realizaron un trabajo no controlado, con inmuoabsorción del suero en pacientes con miocardiopatía dilatada inflamatoria y auto anticuerpos en el suero, aumentando el índice cardíaco y disminuyendo la resistencia vascular periférica, a los 3 meses y al año de iniciada. La finalidad de este tratamiento es la sustitución o adsorción de inmunoglobulina G, realizados a través de pulsos diarios y consecutivos durante 4 días y repitiéndose al mes, o bien un solo pulso inicial. Concomitantemente se observó con respecto al grupo placebo que las BEM en el grupo con inmuoabsorción tenían una significativa reducción en el número de linfocitos además de los CAM (HLA). Tratamiento antiviral Tres tipos de Interferon (IFN) con estructuras y propiedades antigénicas diferentes han sido identificados en humanos. IFN Alfa proveniente de los leucocitos, IFN β proveniente de los fibroblastos y INF Gamma proveniente de los linfocitos.

Los IFN juegan un papel fundamental en la defensa natural contra la infección viral, demostrada en investigaciones clínicas y experimentales, donde la producción de IFN está en relación con la recuperación natural de la infección. La disminución de su producción aumenta la severidad de la infección, el tratamiento con el mismo protege contra la infección viral. El tratamiento antiviral es independiente del tipo de virus y resulta en un bloqueo intracelular del ciclo de replicación viral. Esta acción ocurre en la célula infectada y las vecinas no comprometidas. De manera que este tratamiento puede ser efectivo en las miocardiopatías virales ⁴³⁻⁴⁸. Analizando un estudio piloto en fase II, con infección viral positiva, se demostró que pacientes con persistencia del genoma y disfunción ventricular izquierda se beneficiaban con el tratamiento con IFN β . Después de 6 meses de tratamiento, el genoma viral no se detectó en las BEM de todos los pacientes tratados, indicando su eliminación (adenovirus y enterovirus). Esto se asoció a una mejoría clínica, incremento de la FEVI y reducción de los diámetros ventriculares. Considerando que los genomas virales no fueron detectados después del tratamiento, estos hallazgos señalan que el efecto clínico beneficioso se basa en la eliminación del virus, que aún puede ocurrir en pacientes con miocardiopatía dilatada de larga historia de esta enfermedad ^{22-29,46-49}.

Por último, la miocarditis de causa viral sugiere la utilización de estrategias antivirales, vacunas antivirales o ambas. La teoría que los agentes antivirales podrían

reducir el número de células infectadas en los fibroblastos de miocardio está siendo evaluada en un estudio Europeo llamada ESETCID. La utilización de vacunas antivirales específicas, han prevenido el desarrollo de miocarditis en animales luego de ser infectados, sin embargo su utilización en humanos aún es incierta.^{19,23,33-40}

Bloqueo de los receptores virales

Considerando que la respuesta inflamatoria miocárdica está en función del número de receptores CAR, esta "in mente" que el tratamiento con bloqueo de estos receptores cambiaría el curso de la enfermedad. Sin embargo, la terapia a través de vectores genéticos resultaría dificultosa debido a la barrera que impone el endotelio de los vasos intramiocárdicos inmersos en la matriz de tejido conectivo y además, por la expresión numérica de receptores de las células miocárdicas, las cuales difieren en cada paciente^{11,20,29}. Por último, el reconocimiento de bases genéticas de inmunidad cardíaca, en cada paciente podría proveer alguna respuesta terapéutica en esta enfermedad. Sin duda alguna, el avance en el estudio de la etiología de la miocardiopatía inflamatoria permitirá en un futuro cercano definir el tratamiento médico específico, ya sea a través de un tratamiento antiviral y/o inmunosupresor.

Conclusión

La miocarditis viral puede tener diferente evolución si el tratamiento y diagnóstico es oportuno, ya que las complicaciones pueden tener una difícil regresión miocárdica. Si el sistema inmunológico es adecuado, la infección viral puede resolverse y de esta manera regresar la afección miocárdica; si el virus persiste o se pone en juego un mecanismo autoinmune se perpetúa la inflamación daño a la miofibrilla llevándola a la desorganización conduciendo directamente a la miocardiopatía dilatada. Es por ello que el análisis histológico además de las técnicas inmunohistoquímicas y de biología molecular, permitirá en un futuro próximo el tratamiento adecuado para detener la progresión del deterioro histológico y clínico, en una etapa que aún no se haya producido la lesión miocárdica generalizada e irreversible.

En nuestro Hospital el cual es un Instituto Nacional de Salud debemos tener una guía clínica para el rápido tratamiento y abordaje de la micocarditis de origen viral así como tener un convenio con diferentes Institutos de Salud para facilitar el acceso a las serologías, PCR y así determinar la etiología.

El costo en nuestro medio para el transplante cardiaco es costoso y difícil el acceso a un corazón donante, por lo cual es de menor costo a largo plazo utilizar los nuevos medicamentos antivirales y inmunomoduladores para revertir el daño miocardico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La miocarditis viral es una enfermedad en la cual el pronóstico depende de el rápido diagnóstico y de la determinación de la etiología, así como su estadificación en la fase en que se encuentra para poder brindar el tratamiento oportuno. Se ha demostrado que los nuevos inmunomoduladores pueden brindar una remisión de la enfermedad demostrada por biopsia y ecocardiograma así como una regresión de la clase funcional. La necesidad de determinar la causa de la miocarditis depende de la biopsia y de ahí procesar muestra de PCR y serología virales.

JUSTIFICACION

La miocarditis es una condición enigmática para el diagnóstico y el tratamiento en pediatría que puede pasar de no ser reconocida en algunos pacientes hasta la insuficiencia cardíaca y suele ser fulminante en algunos casos. Depende de los hallazgos clínicos e histopatológicos, y de las nuevas técnicas de reacción en cadena de la polimerasa para detección de virus.

Puede ser causada por múltiples virus que suelen ser comunes en niños, es necesario tener las guías de abordaje para evitar en lo posible la mayoría de las complicaciones derivadas por la insuficiencia cardíaca o la miocardiopatía dilatada, ya que se ha demostrado en la literatura internacional la remisión del daño miocárdico con el uso de inmunomoduladores.

Debido a todo lo anterior descrito es importante tener el conocimiento de ésta patología para poder hacer el diagnóstico oportuno. Así como el propósito de conocer más los agentes etiológicos y patologías asociadas más comunes en nuestro Hospital.

OBJETIVOS

Objetivo Generales

Establecer la etiología de la miocarditis y las modificaciones que ha sufrido en el transcurso de 15 años, así como establecer un rápido criterio de diagnóstico durante su abordaje dejando claro cuáles son los mejores métodos de diagnóstico, en estudios de biopsia miocárdica y postmortem realizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

HIPOTESIS

- Se plantea que la casusa de la miocarditis en pediatría es de origen viral en el 70% de los casos.
- La biopsia endomiocárdica es el método diagnóstico de elección para el diagnóstico de la miocarditis viral así como otros estudios diagnósticos como la PCR.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO. Transversal descriptivo

Se realizó la revisión de expedientes correspondientes al año 1990-2007 de pacientes con biopsia endomiocárdica y diagnóstico de miocarditis por el servicio de Cardiología y Patología clínica. Para el análisis se utilizó programa SPSS versión 15.0 para Windows.

Criterios de Inclusión:

- 1) Paciente con diagnóstico de miocarditis con biopsia positiva de acuerdo a los criterios de clasificación de Dallas de 0 meses a 18 años.
- 2) Pacientes con estudio postmortem positivo para miocarditis.
- 3) Pacientes con miocarditis fulminante que recibieron trasplante cardíaco.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes los cuales no tuvieron un resultado por biopsia positivo para miocarditis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se realizará un análisis exploratorio de datos, empleado medidas de tendencia central y de dispersión.
- Los datos serán analizados por el programa SPSS versión 15 para Windows.

DESCRIPCION DE VARIABLES

- **Miocarditis viral:** la miocarditis se define como la inflamación, necrosis, o miocitolisis que puede ser causado por muchas infecciones, tejido conectivo, granulomatoso, toxico, o como proceso idiopático el cual afecta al miocardio con o sin asociación sistémica, el cual puede afectar al endocardio y pericardio. Cualitativa nominal
- **Miocardiopatía dilatada:** Se define como la falta de contractilidad global del ventrículo izquierdo en ocasiones suele afectar al ventrículo derecho en la fase crónica. Cualitativa nominal
- **FEVI:** Se define como la función ventricular izquierda dada por la fracción de eyección y acortamiento así como el índice de Tei y Patrón EA mitral. Cualitativa ordinal
- **PCR:** De sus siglas en ingles reacción en cadena de la polimerasa. Cualitativa nominal
- **CAR:** Siglas en ingles receptor para adenovirus y Coxsackie virus. Cualitativa nominal
- **BEM:** Biopsia endomiocárdica Cualitativa nominal
- **FE:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo es la normal de 36% a 95% Cualitativa ordinal
- **FA:** La fracción de acortamiento es la fase de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo lo normal es de 36% con media de 28 a 44% con intervalo de confianza de 95%. Cualitativa ordinal
- **Ecoardiograma:** El equipo de ultrasonidos detecta cambios en la frecuencia, por lo que determina la dirección y velocidad de flujo sanguíneo con respecto al haz de ultrasonido. El modo M proporciona la información sobre dimensiones. De las cavidades y vasos cardíacos. Cualitativa nominal

LIMITACION DEL ESTUDIO

- Debido a que el diagnóstico es necesario la biopsia para el diagnóstico, no es valido incluir a los pacientes que tiene sospecha clínica de endocarditis.

RECURSOS

Humanos

- Dra. Begoña Segura Stanford
- Médico Adscrito al Servicio de Cardiología Pediátrica
- Dr. Rigoberto Zamudio Meneses
- Medico residente de quinto año de cardiología Pediátrica.

Materiales

- Hojas de papel tamaño carta, lápices, impresora, computadora personal, copiadora.
- Expedientes clínicos del archivo clínico del Hospital Infantil de México, expedientes cardiológicos del departamento de Cardiología Pediátrica del Hospital Infantil de México, piezas de biopsia y anatomopatológicas del Departamento de Patología.

RESULTADOS

El grupo de estudio comprendió a 21 pacientes 11 del sexo femenino (52.4%) y 10 del sexo masculino (47.6%) con diagnóstico de miocarditis por biopsia endomiocárdica, de los cuales resultaron positivas de origen viral 66.7% 14 de 21 pacientes con diagnóstico de miocarditis. En edades comprendidas entre los 2 meses y 198 meses (16.5 años) la media fue de 91.2 meses que equivale a 7.6 años.

Al igual que en la literatura Internacional encontramos que existe una alta asociación con adenovirus y la época del año en que se presentan la mayor parte de los cuadros virales de miocarditis en los meses de invierno 9 (42.9%), seguido de la primavera 6 (28.6%).

Existe una correlación importante del cuadro clínico de insuficiencia cardíaca con alteraciones electrocardiografía y ecocardiográficas 21 (100%). Los virus más frecuentes fueron Adenovirus 4(19%), Coxsackie 3 (14.3%), Echo virus 2 (9.5%), solo se encontró 1 miocarditis por virus de rubéola (4.8%) y 1 con CMV Citomegalovirus (4.8%).

La fiebre y la correlación con niveles de Proteína C reactiva mayores de 3mg/dL se encontró en 11 pacientes de los cuales corresponde al 52.4%.

La relación entre tener trombos intracavitarios y el evento de tromboembolia pulmonar no se encontró relación alguna, las complicaciones que todos los pacientes presentaron fueron la insuficiencia cardíaca 21/21 (100%), con 20 pacientes tuvieron alteración ecocardiografica del patrón EA mitral que corresponde a un 4.5%. Lo cual permite establecer un intervalo de confianza en el ecocardiograma de 95% en cuanto a la disfunción ventricular izquierda.

En nuestra población la sensibilidad y especificidad para diagnóstico de miocarditis por serología viral para nuestro pacientes fue del 33.4% lo cual corresponde solo a 7 pacientes y la biopsia con 14 pacientes que corresponde a un 66.7%.

Conclusión

La miocarditis viral puede tener diferente evolución si el tratamiento y diagnóstico es oportuno, ya que las complicaciones pueden tener una difícil regresión miocárdica. Si el sistema inmunológico es adecuado, la infección viral puede resolverse y de esta manera regresar la afección miocárdica; si el virus persiste o se pone en juego un mecanismo autoinmune se perpetúa la inflamación daño a la miofibrilla llevándola a la desorganización conduciendo directamente a la miocardiopatía dilatada. Es por ello que el análisis histológico además de las técnicas inmunohistoquímicas y de biología molecular, permitirá en un futuro próximo el tratamiento adecuado para detener la progresión del deterioro histológico y clínico, en una etapa que aún no se haya producido la lesión miocárdica generalizada e irreversible.

En nuestro Hospital el cual es un Instituto Nacional de Salud debemos tener una guía clínica para el rápido tratamiento y abordaje de la micocarditis de origen viral así como tener un convenio con diferentes Institutos de Salud para facilitar el acceso a las serologías, PCR y así determinar la etiología.

El costo en nuestro medio para el transplante cardiaco es costoso y difícil el acceso a un corazón donante, por lo cual es de menor costo a largo plazo utilizar los nuevos medicamentos antivirales y inmunomoduladores para revertir el daño miocardico.

DISCUSION

La importancia que tiene el tener un diagnóstico temprano es la oportunidad para disminuir el daño a las fibras miocárdicas, con el fin de evitar una miocardiopatía dilatada y una larga hospitalización.

Por lo cual proponemos una guía para el abordaje de un paciente con sospecha clínica de miocarditis viral, así evitar en lo posible las complicaciones que pueden ser diversas y condicionar una disminución de la clase funcional u evitar la muerte del paciente, ya que el costo y la accesibilidad al trasplante cardiaco es difícil.

En este estudio podemos concluir que la miocarditis viral el estándar de oro para su diagnóstico oportuno es la biopsia endomiocárdica, por lo cual debemos contar con el recurso de forma oportuna, así como acceso a un diagnóstico viral por PCR.

Así como lo descrito en la literatura internacional encontramos que 66.7% tuvo un diagnóstico asociado a miocarditis viral por medio de la biopsia. Y que existe una asociación durante la época invernal y los virus más frecuentes fueron Adenovirus 4(19%), Coxsackie 3 (14.3%), Echo virus 2 (9.5%), solo se encontró 1 miocarditis por virus de rubéola (4.8%) y 1 con CMV Citomegalovirus (4.8%).

BIBLIOGRAFIA

1. Jin O, Sole MJ, Butany JW, et al. The detection of enterovirus RNA in myocardial biopsies from patients with myocarditis and cardiomyopathy using gene amplification by the polymerase chain reaction. *Circulation*.1990;82:8 –16.
2. Wee L, Liu P, Penn L, et al. Persistence of viral genome into late stages of murine myocarditis detected by polymerase chain reaction. *Circulation*.1992;86:1605–1614.
3. Tracy S, Wiegand V, McManus B, et al. Molecular approaches to enteroviral diagnosis in idiopathic cardiomyopathy and myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1688–1694.
4. Martin AB, Webber S, Fricker FJ, et al. Acute myocarditis: rapid diagnosis by PCR in children. *Circulation*. 1994;90:330 –339.
5. Nelson JD, Berman RE, Kliegman RM, Jenson HB, *Textbook of Pediatrics*. 16 TH ed. 963-964, 1434-1435.
6. Kandolf R, Ameis D, Kirschener P, et al. In situ detection of enteroviral genomes in myocardial cells by nucleic acid hybridization: an approach to the diagnosis of viral heart disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84: 6272–6276.
7. Klingel K, Hohenadl C, Canu A, et al. Ongoing enterovirus-induced myocarditis is associated with persistent heart muscle infection: quantitative analysis of virus replication, tissue damage, and inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:314–318.
8. Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, *Pediatrics McGraw-Hill*. 21 St ed. 1021-1022,1860-1861.
9. Matsumori A, Yutani C, Ikeda Y, et al. Hepatitis C virus from the hearts of patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Lab Invest*. 2000;80:1137–1142.
10. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, et al. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. *N Engl J Med*. 1998;339:1093–1099.
11. Bergelson JM, Cunningham JA, Droguett G, et al. Isolation of a common receptor for Coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5. *Science*. 1997;275:1320–1323.
12. Martino T, Petric M, Weingartl H, et al. The coxsackie-adenovirus receptor (CAR) is used by reference strains and clinical isolates representing all 6 serotypes of coxsackievirus group B, and by swine vesicular disease virus. *J Virol*. 2000;271:99–108.
13. Clapman PR, Weiss RA. Spoilt for choice of co-receptors. *Nature*. 1997;388:230–231.
14. Martino TA, Petric M, Brown M, et al. Cardiovirulent coxsackieviruses and the decay-accelerating factor (CD55) receptor. *Virology*. 1998;244:302–314.

15. Martino TA, Liu P, Petric M, et al. Enteroviral myocarditis and dilated cardiomyopathy: a review of clinical and experimental studies. In: Rotbart HA, ed. *Human Enterovirus Infections*. Washington DC: ASM Press; 1995:291–351.
16. Liu P, Aitken K, Kong YY, et al. Essential role for the tyrosine kinase p56lck in coxsackievirus B3 mediated heart disease. *Nat Med*. 2000;6:429–434.
17. 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.
18. Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A et al. Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18: 1617-1626.
19. Opavsky MA, Penninger J, Aitken K, et al. Susceptibility to myocarditis is dependent on the response of ab T lymphocytes to coxsackieviral infection. *Circ Res*. 1999;85:551–558. and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95: 163-168.
20. Masson JW, O'Connell, Herskowitz A et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995; 333: 269-275.
21. Sarda L, Colin P, Boccara F et al. Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 786-792.
22. Lauer B, Niederau C, Kühl U et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J American Coll Cardiol* 1997; 30: 1354-1359.
23. Wang K, Asinger RW, Marrito HJ. ST segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *New England Journal Med* 2003; 349: 2128-2135.
24. De León FAM, González CO, García LS, Martín RB. Miocarditis. *Médica Sur* 2001; 4: 160-66.
25. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J et al. Contrast media- enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation* 1998;97: 1802-9.
26. Laissy JP, Messin B, Varenne O, Luna B, Schouman CE. MRI of acute myocarditis. A comprehensive approach based on various imaging sequences. *Chest* 2002; 122: 1638-48.
22. McCarthy RE III, Hare JM, Chen C-I, et al. Adenovirus may play a significant role as a primary or co-infectious agent in adult myocarditis. *Circulation* 1997;96:Suppl I:I-321. abstract.

23. Pauschinger M, Bowles NE, Fuentes-Garcia FJ, et al. Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;99:1348-54.
24. Eck M, Greiner A, Kandolf R, Schmausser B, Marx A, Muller-Hermelink HK. Active fulminant myocarditis characterized by T-lymphocytes expressing the gamma-delta T-cell receptor: a new disease entity? *Am J Surg Pathol* 1997;21:1109-12.
25. Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1235-45.
26. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:915-20.
27. Redline RW, Genest DR, Tycko B. Detection of enteroviral infection in paraffin-embedded tissue by the RNA polymerase chain reaction technique. *Am J Clin Pathol.* 1991;96:568-571.
28. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD. Myocarditis: a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol.* 1987; 1:3-14.
29. Piiparinen H, Vaheri A. Genotyping of herpes simplex viruses by polymerase chain reaction. *Arch Virol.* 1991;119:275-283.
30. Rogers BB, Alpert LC, Hine EA, Buffone GJ. Analysis of DNA in fresh and fixed tissue by the polymerase chain reaction. *Am J Pathol.* 1990;136:541-548.
31. Tracy S, Wiegand V, McManus B, et al. Molecular approaches to enteroviral diagnosis in idiopathic cardiomyopathy and myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:1688–1694.
32. Archard LC, Bowles NE, Cunningham L, et al. Molecular probes for detection of persisting enterovirus infection of human heart and their prognostic value. *Eur Heart J.* 1991;12:56–59.
33. Koide H, Kitaura Y, Deguchi H, et al. Genomic detection of enteroviruses in the myocardium: studies on animal hearts with coxsackievirus B3 myocarditis and endomyocardial biopsies from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J.* 1992;56:1081–1093.
34. Grasso M, Arbustini E, Silini E, et al. Search for Coxsackievirus B3 RNA in idiopathic dilated cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. *Am J Cardiol.* 1992;69:658–664.
35. Baboonian C, Treasure T. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. *Heart.* 1997;78:539–543.

36. Pauschinger M, Doerner A, Kuehl U, et al. Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis. *Circulation*. 1999;99:889–895.
37. Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, et al. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1994;89:2582–2589.
38. Fujioka S, Kitaura Y, Ukimura A, et al. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1920–1926.
39. Heim A, Canu A, Kirschner P, et al. Synergistic interaction of interferon-beta and interferon-gamma in coxsackievirus B3-infected carrier cultures of human myocardial fibroblasts. *J Infect Dis*. 1992;166:958–965.
40. Matsumori A, Tomioka N, Kawai C. Protective effect of recombinant alpha interferon on coxsackievirus B3 myocarditis in mice. *Am Heart J*. 1988;115:1229–1232.
41. Heim A, Stille-Seigener M, Pring-Akerblom P, et al. Recombinant interferons beta and gamma have a higher antiviral activity than interferon-alpha in coxsackievirus B3-infected carrier state cultures of human myocardial fibroblasts. *J Interferon Cytokine Res*. 1996;16:283–287.
42. Deonarain R, Verma A, Porter AC, et al. Critical roles for IFN-beta in lymphoid development, myelopoiesis, and tumor development: links to tumor necrosis factor alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:13453–13458.
43. Deonarain R, Alcami A, Alexiou M, et al. Impaired antiviral response and alpha/beta interferon induction in mice lacking beta interferon. *J Virol*. 2000;74:3404–3409.
44. Van Houten N, Bouchard PE, Moraska A, et al. Selection of an attenuated coxsackievirus B3 variant, using a monoclonal antibody reactive to myocyte antigen. *J Virol*. 1991;65:1286–1290.
45. Panet A. Regulation of the antiviral and anticellular activities of interferon by exogenous double-stranded RNA. *Mol Cell Biochem*. 1983;52:153–160.
46. Lie JT. Myocarditis and endomyocardial biopsy unexplained heart failure: a diagnosis in search of a disease. *Ann Intern Med* 1988;109:525-528
47. Chieux V, Chehadeh W, Harvey J, et al. Inhibition of coxsackievirus B4 replication in stably transfected cells expressing human MxA protein. *Virology*. 2001;283:84–92.
48. Opavsky MA, Penninger J, Aitken K, et al. Susceptibility to myocarditis is dependent on the response of T lymphocytes to coxsackieviral infection. *Circ Res*. 1999;85:551–558.

49. Opavsky MA, Martino T, Rabinovitch M, et al. Enhanced ERK-1/2 activation in mice susceptible to coxsackievirus-induced myocarditis. *J Clin Invest.* 2002;109:1561–1569.
50. Roditi GH, Hartnell GG, Mylan CC. MRI changes in myocarditis: evaluation with spin echo, cine MR angiography and contrast enhanced spin echo imaging. *Clinical Radiology* 2000; 55:752-758.