



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

“PREVALENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,
PARACLÍNICAS Y SEROLOGÍA VIRAL DE LAS
MIOCARDITIS EN LA UNIDAD CORONARIA DE
LA FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR”

T E S I S

QUE PARA OBTENER TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. CORAL LÓPEZ MARTÍNEZ

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. SANDRA MARÍA DEL CARMEN GARCÍA LÓPEZ
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

CODIRECTOR DE TESIS:
DRA. MAGALI HERRERA GOMAR
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

médica
Sur
Fundación Clínica

MÉXICO, D.F.

2010



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

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

**“PREVALENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, PARACLÍNICAS Y SEROLOGÍA
VIRAL DE LAS MIOCARDITIS EN LA UNIDAD CORONARIA DE LA FUNDACIÓN
CLÍNICA MÉDICA SUR”**

PRESENTA:

DRA. CORAL LOPEZ MARTINEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. SANDRA MARIA DEL CARMEN GARCIA LOPEZ

CODIRECTOR DE TESIS:

DRA. MAGALI HERRERA GOMAR

DEDICATORIA

Quiero dar gracias:

A dios por permitirme vivir.

A mis padres: Leodegario y Aida por ser siempre el ejemplo a seguir, mi apoyo incondicional, por enseñarme a enfrentar la vida. Los amo.

A mis hermanos Edson, Alondra y Aideé por siempre demostrarme su cariño y estar a mi lado en todo momento.

A Alejandro por ser quien es, por ser un excelente amigo, compañero y novio.

A mis sobrinos: Marysol, Román y Leonardo por brindar alegría con sus sonrisas.

A mis amigos: Javier, Sofía, Said, Naye, Marce, Jose Carlos y Norita por siempre tener una palabra de aliento para continuar.

Al Dr. Octavio Gonzalez Chon por ser durante estos cuatro años mi apoyo incondicional, por ser un ejemplo de rectitud, lealtad y responsabilidad.

A mi tutora y co-tutora por su paciencia.

A todas las personas que de alguna manera han estado cerca de mí en todo este camino.

INDICE

INTRODUCCION	5
MARCO TEORICO	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	39
JUSTIFICACION	40
HIPOTESIS	41
OBJETIVO	42
CRITERIOS OPERACIONALES	43
TIPO DE ESTUDIO	49
MATERIAL Y METODOS	52
RESULTADOS	53
DISCUSION Y ANALISIS	55
CONCLUSION	59
ANEXO	60
BIBLIOGRAFIA	65

INTRODUCCIÓN

Miocarditis se define como inflamación del músculo cardíaco. Es una enfermedad cardíaca común que se ha identificado hasta en el 9% de los estudios post-mortem de rutina. Se puede presentar con una gran variedad de síntomas, desde disnea leve o dolor torácico que resuelve con tratamiento inespecífico hasta el choque cardiogénico y muerte. Puede progresar a cardiomiopatía dilatada crónica y parece ser la principal causa de muerte súbita en adultos de 40 años. Lo más frecuente, es que la miocarditis resulte de infecciones virales comunes; menos común es que resulte de otros patógenos, por tóxicos o por reacciones de hipersensibilidad a fármacos, miocarditis de células gigantes, o sarcoidosis. El “gold estándar” para el diagnóstico es la biopsia endomiocárdica, con la utilización de los criterios de Dallas. Estos criterios requieren que exista un infiltrado inflamatorio con o sin necrosis celular. Estos criterios están limitados por la variabilidad de la interpretación, falta de sensibilidad y de valor pronóstico, esto debido probablemente a errores de muestreo. Estudios preliminares sugieren que la resonancia magnética cardiovascular puede proveer un método alternativo para el diagnóstico sin los riesgos de una biopsia endomiocárdica. Por ejemplo, las regiones afectadas por miocarditis correlacionan con las imágenes con señal alterada mediante resonancia magnética. El pronóstico y el tratamiento de la miocarditis varía según la causa, y los datos clínicos y hemodinámicas guían al clínico para decidir que paciente debe ser referido con el especialista para realización de biopsia endomiocárdica. En estudios recientes se ha demostrado en la fracción de expulsión del ventrículo derecho es un factor independiente de mal pronóstico en cuanto a supervivencia y a la necesidad de trasplante cardíaco, a 5 años.

MARCO TEÓRICO

La Miocarditis es una enfermedad pobremente entendida porque progresa en estadios con diferentes mecanismos y manifestaciones. Estas últimas varían desde disnea leve o dolor torácico que se resuelven sin tratamiento específico hasta choque cardiogénico y muerte. La cardiomiopatía dilatada con insuficiencia cardíaca crónica es su principal secuela a largo plazo.

Definición

Miocarditis se define clínicamente e histopatológicamente como “inflamación del miocardio”.¹ A pesar de su definición neta, la clasificación, diagnóstico, y tratamiento aún continúa en debate. El término fue introducido a la literatura médica a principios del siglo XIX, inicialmente fue utilizado para describir enfermedades del músculo cardíaco no asociadas a anomalías valvulares. Con el reconocimiento de la importancia de la oclusión arterial coronaria como causa de enfermedad del miocardio a principios del siglo XX, el término fue desechado. En la segunda mitad del siglo XX, una constelación de observaciones clínicas renovaron el interés en la inflamación del miocardio: la miocarditis fue reconocida en un número sorprendente de estudios post-mortem; fueron aislados virus de los corazones de adultos y niños con enfermedad cardíaca aguda; la biopsia endomiocárdica proporcionó una oportunidad para demostrar la presencia pre-mortem de inflamación miocárdica en los pacientes, más atención por los clínicos condujo a un reconocimiento de la participación cardíaca en un gran número de enfermedades sistémicas. Estudios en animales han mejorado nuestro entendimiento de las complejas interacciones entre el daño viral directo y la respuesta inmune del huésped, y técnicas moleculares sensibles han detectado el genoma viral en pacientes con sospecha de miocarditis.²

Los criterios de Dallas, publicados en 1986, requieren para la definición histológica de miocarditis activa de que haya infiltrado inflamatorio celular con necrosis de miocitos (miocitolisis) asociada en tinciones convencionales de secciones de tejido cardiaco no característico de un evento isquémico. La miocarditis “borderline” requiere de un infiltrado menos intenso y sin evidencia miocitolisis; la biopsia se reporta como negativa ante la ausencia de infiltrado y miocitolisis (figura 1)⁴.

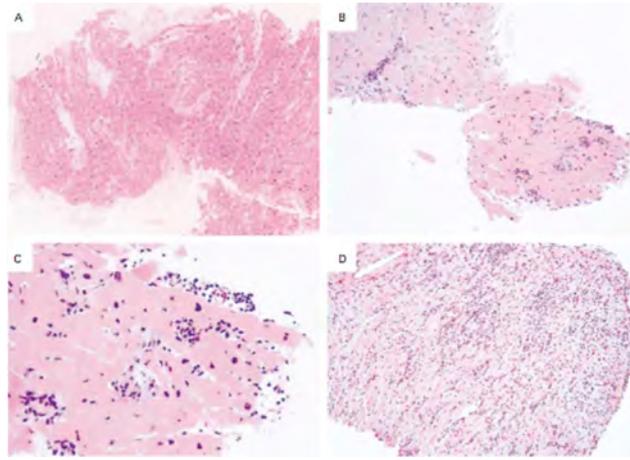


Figura 1. Apariencia histopatológica del miocardio: A) Miocardio normal; B) y C) Miocarditis “borderline”; D) Miocarditis activa, según los criterios de Dallas. Tomado de: Feldman Arthur, McNamara Dennis. Myocarditis. *The New England Journal of Medicine* 2000; 2073-2082; y Yajima Toshitaka, Knowlton Kirk U. Viral Myocarditis From the perspective of the virus. *Circulation* 2009; 343:1388-1398.

Estos criterios son limitados por la variabilidad de la interpretación, carece de valor pronóstico, y tiene baja sensibilidad, en parte por fallas en el muestreo. Chow et al y Hauck et al demostraron mediante biopsias cardiacas post-mortem de pacientes que habían muerto con miocarditis que, mediante una sola biopsia endomiocárdica, que sólo en el 25% de estos pacientes se pudo demostrar la miocarditis antes de morir. Con más de 5 biopsias, los criterios de la Dallas pueden diagnosticar aproximadamente sólo dos terceras partes de los pacientes. Liberman et al propuso una clasificación clinicopatológica para incorporar las diferentes características clínicas de esta enfermedad. Esta clasificación divide a la miocarditis en fulminante, subaguda, activa crónica, y crónica persistente; sin embargo no es utilizada con frecuencia.⁴

Etiología

A pesar de que la causa de miocarditis en cualquier paciente la mayoría de las veces queda desconocida, una gran variedad de infecciones, enfermedades sistémicas, fármacos, drogas y toxinas han sido asociadas al desarrollo de miocarditis (tabla 1).⁷

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, bacterias, protozoos y cestodos han sido implicados como agentes infecciosos causales.

Existe un consenso de que la etiología viral es una importante causa de miocarditis en EUA y Europa. Inicialmente, virus selectos fueron implicados mediante demostración serológica por elevación de los títulos de anticuerpos en el suero de pacientes durante un evento de miocarditis aguda o en la fase de convalecencia. Después se identificó el genoma viral técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el miocardio de pacientes con miocarditis y en pacientes con miocardiopatía dilatada. El genoma viral mediante ha sido identificado en menos del 20% de pacientes con presunta miocarditis y en 10 a 34% de paciente con miocardiopatía dilatada. La marcada diferencia de estos resultados son probablemente atribuidos a las diferencias en el número de biopsias obtenidas en cada paciente.⁸

Los virus específicamente relacionados con la patogénesis de miocarditis en adultos aún es controversial. Por ejemplo, generalmente se ha asumido que la mayoría de los casos de miocarditis viral son debidos a enterovirus (especialmente Coxsackie del grupo B), sin embargo, existen reportes que sugieren que los adenovirus también son una causa importante. Parvovirus se ha identificado mediante PCR en un gran número de paciente en Alemania. Ha existido asociación con el virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (HIV-1), así como el virus de hepatitis C (VHC).⁴

Infecciosas	<p>Bacterias <i>Brucella</i>, <i>Corynebacterium diphtheriae</i>, gonococo, <i>H. Influenzae</i>, meningococo, mycobacterias, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, salmonella, <i>Serratia marcescens</i>, <i>Treponema pallidum</i>, <i>Tropheryma whippelii</i>, borrelia y leptospira</p> <p>Hongos actinomicetos, aspergillus, candida, coccidiodes, criptococo, histoplasma, mucormicosis, nocardia</p> <p>Protozoos <i>Toxoplasma gondii</i> y <i>Tripanozoma cruzi</i></p> <p>Rickettsias <i>Coxiella burnetii</i>, <i>Rickettsia rickettsii</i></p> <p>Virus coxsackievirus, CMV, dengue, echovirus, VEB, VHA, VHC, VHS, sarampión, VSR, VVZ</p>
Inmune	<p>Alergenos acetazolamida, amitriptilina, cefaclor, colchicina, furosemide, isoniazida, lidocaína, metildopa, penicilina, fenitoína, reserpina, toxoide tetánico</p> <p>Aloantígenos Rechazo trasplante cardiaco</p> <p>Autoantígenos Enfermedad de Chagas, <i>Chlamydia pneumoniae</i>, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad inflamatoria intestinal, miocarditis de células gigantes, DM tipo 1, enfermedad de Kawasaki, sarcoidosis, escleroderma, LES, tirotoxicosis</p>
Tóxicas	<p>Drogas anfetaminas, antraciclinas, catecolaminas, cocaína, ciclofosfamida, etanol, litio, IL-2, trastuzumab</p> <p>Metales pesados Cobre, hierro</p> <p>Agentes físicos choque eléctrico, hiperpirexia y radiación</p> <p>Misceláneos arsénico, monóxido de carbono, inhalantes, fósforo, mordedura de víbora, escorpiones y arañas.</p>

Tabla 1. Causas de miocarditis. Tomado de: Dennert Robert, Crijns Harry J, Heymans Stephane. Acute Viral Myocarditis. European Heart Journal 2008; 29: 2073-2082.

Existe una entidad conocida como miocarditis linfocítica fulminante que comprende un pródromo de infección viral dos semanas previas al inicio de los síntomas y compromiso hemodinámico pero generalmente tiene buen pronóstico.

Enfermedades bacterianas son menos asociadas con miocarditis en huéspedes inmunocompetentes. Mundialmente la más común es Enfermedad de Chagas, una

enfermedad inflamatoria causada por un protozoo llamado *Trypanosoma cruzi*. Esta forma de miocarditis es endémica de América Central y América del Sur. A pesar de que la mayoría de los pacientes sobreviven a la fase aguda de la enfermedad y permanecen asintomáticos por muchos años, el 20% de los pacientes eventualmente tienen insuficiencia cardíaca crónica, la cual es probablemente ocasionada por activación inmune.⁴

Los fármacos también son causa de inflamación miocárdica, ya sea por su efecto tóxico directo en el miocito o a través de mecanismos inmuno-mediados. Una causa relativamente común de toxicidad inducida por fármaco ocurre posterior al tratamiento con agentes antitumorales como la doxorubicina, así como cuando se utilizan las antraciclinas con el anticuerpo contra el receptor HER-2, trastuzumab. Otro fármacos incluyendo antidepresivos tricíclicos, antibióticos (penicilina, cefalosporinas, sulfonamidas), y antipsicóticos (clozapina) han sido implicados en el desarrollo de miocarditis (tabla 2)⁶. Una droga fuertemente asociada con disfunción cardíaca de inicio agudo es la cocaína, debido a su potente efecto vasoconstrictor. La posibilidad de miocarditis alérgica inducida por fármacos debe ser considerada en un paciente que refiere ingesta de cualquier medicamento con o sin prescripción médica. Pacientes con este tipo de miocarditis alérgica presenta una reacción de hipersensibilidad que puede ser evidenciada por la presencia de fiebre, eosinofilia, taquicardia sinusal y un rash asociado a fármaco/droga que ocurre días a semanas después de la administración del fármaco pueden tener eosinofilia o infiltrado eosinofílico en el miocardio. La miocarditis necrotizante eosinofílica representa una forma extrema de la miocarditis por hipersensibilidad que resulta rápidamente en deterioro hemodinámico.^{2,4}

En casos raros, la miocarditis de células gigantes idiopática puede ocurrir en paciente jóvenes previamente sanos. Estos pacientes mueren antes de poder ser sometidos a trasplante cardíaco. Finalmente, enfermedades autoinmunes asociadas con

miocarditis activa incluyen enfermedad celíaca y enfermedad de Whipple; artritis reumatoide; enfermedades reumatológicas como lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerodermia, así como ciertas enfermedades hematológicas como púrpura trombocitopénica.⁶

Epidemiología

La miocarditis es una enfermedad insidiosa que usualmente es asintomática; entonces, pistas importantes para su epidemiología son los estudios post-mortem. Dichos estudios sugieren que la miocarditis es una causa mayor de muerte súbita (aproximadamente el 20% de los casos) en adultos menores de 40 años, atletas jóvenes y militares. Además, estudios prospectivos y retrospectivos han identificado inflamación miocárdica en 1 al 9 % de las necropsias de rutina. En estudios epidemiológicos se sugirió incidencia del 5-15% en sujetos que padecieron enfermedades infecciosas comunes (Tabla 2). Desde que se introdujo la biopsia endomiocárdica en 1980, se convirtió en un método de estudio de la presencia de miocarditis en sujetos vivos. Sin embargo, las biopsias dieron resultados muy variables, con incidencia de miocarditis que variaba desde el 0 al 80%. En México no hay reportes sobre la prevalencia de miocarditis.^{2,4,7}

Patogénesis

La mayor parte de la información acerca de la patogénesis molecular de la miocarditis viral y autoinmune se ha obtenido mediante modelos animales y sistema de cultivo celular.⁸

Referencia	Años	Resultados (+) de biopsia % (no./no. Total)	Grupo de pacientes
Dec et al	1975-1983	67 (18/27)	Pacientes con cardiomiopatía de reciente inicio (< 6 meses de síntomas)
Parrillo et al	1982-1988	37 (38/102)	Pacientes referidos al Instituto Nacional de Salud para "Estudio aleatorizado de prednisona en cardiomiopatía idiopática dilatada"
Mason et al	1986-1989	10 (214/2238)	Pacientes evaluados para "The Myocarditis Treatment Trial"
McCarthy et al	1984-1997	14 (252/1757)	Serie de la Universidad Johns Hopkins
McNamara et al	1996-1998	16 (10/62)	Todos los pacientes con cardiomiopatía dilatada de recién inicio enrolados en "Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy trial"
Drucker et al	1985-1991	51 (20/39)	Niños referidos con síndrome clínico sugestivo de miocarditis
Midei et al	1983-1988	78 (14/18)	Mujeres con cardiomiopatía periparto de Johns Hopkins

Tabla 2. Prevalencia de miocarditis en series publicadas. Tomado de: Feldman Arthur M, McNamara Dennis. Myocarditis. New Journal England of Medicine. 2000; 343;19:1388-1498.

Fases de la miocarditis viral: Desde la perspectiva del virus

Ha sido reportado que se requiere la infección de los miocitos cardíacos para la inducción de disfunción cardíaca e inflamación cuando los ratones eran infectados por coxsackievirus B3 (CVB3). Sin embargo, se ha encontrado que los virus encontrados en biopsias endomiocárdicas no siempre infectaban a los miocitos cardíacos (tabla 3).⁸

Han sido elucidadas 4 fases esenciales para el desarrollo de miocarditis. La fase cero se refiere a la susceptibilidad a infecciones virales y la prevención de las mismas al intervenir en esta fase. La invasión miocárdica directa por virus cardiotrópicos u otros agentes infecciosos progresa rápidamente a la segunda fase de activación inmunológica.

Adenovirus	Cardiomiocitos, fibroblastos, células endoteliales
Enterovirus/Coxsackievirus	Cardiomiocitos
Parvovirus B19	Células endoteliale, cardiomiocitos
Virus herpes humano 6	Células endoteliales
Citomegalovirus	Cardiomiocitos
Virus de Epstein-Barr	Linfocitos
Virus de influenza	Macrofagos, linfocitos
Virus de hepatitis C	Cardiomiocitos
VIH	Cardiomiocitos, macrofagos

Tabla 3. Localización de los virus encontrados en el corazón y sus células blanco. Tomado de: Yajima Toshitaka, Knowlton Kirk U. Viral Myocarditis From the perspective of the virus. Circulation 2009; 119:2615-2624)

En la última fase, la activación de CD4+ promueve expansión clonal de células B, resultando en miocitolisis, inflamación local adicional y producción de anticuerpos circulantes en contra del corazón. Estos 3 mecanismos pueden interactuar en el mismo huésped (figura2).^{7,8}



Figura 2. Proceso fisiopatológico de la miocarditis viral. Tomado de: Dennert Robert, Crijns Harry J, Heymans Stephane. Acute Viral Myocarditis. European Heart Journal 2008; 29: 2073-2082; y Yajima Toshitaka, Knowlton Kirk U. Viral Myocarditis From the perspective of the virus. Circulation 2009; 119:2615-2624.

Fase 0: Preinfección

Prevención y Susceptibilidad

Desde un punto de vista clínico, prevención de y la susceptibilidad a la miocarditis viral son dos importantes áreas de investigación que pudieran tener influencia sobre la morbilidad de la enfermedad. Se ha intentado en modelos animales la prevención de miocarditis mediante inmunización contra infecciones por enterovirus, y ha sido viables.

Sin embargo, muchos cuestionamientos deben ser resueltos antes de poner en marcha una estrategia de inmunización porque probablemente pudiera ser percibido de manera agresiva por la población general. Estos cuestionamientos incluyen la falta de un claro entendimiento de la incidencia de miocarditis causada por cada uno de los diferentes virus que han sido implicados en el proceso de la enfermedad y su asociación con la morbi – mortalidad.^{8,9} Los factores que determinan la susceptibilidad del corazón a infecciones virales así como para el desarrollo de miocardiopatías aún no es del todo conocido. Interesantemente, no existe clara evidencia hasta la fecha que haya demostrado que aquellos individuos que desarrollan miocarditis son más susceptibles a otras enfermedades infecciosas en comparación con aquellos sujetos que no desarrollan miocarditis. Esto implica la presencia de factores genéticos y ambientales que predisponen específicamente a miocarditis viral.⁹

Ha sido reportado en modelos animales de miocarditis viral, una variedad de factores como la desnutrición, embarazo, ejercicio, hormonas sexuales, y la edad que afectan la susceptibilidad a miocarditis. La deficiencia de Selenio también ha sido implicada en la cardiomiopatía mediada por virus en humanos en la provincia de Keshan en china, donde la dieta es deficiente en selenio. Esto es parte de una enfermedad compleja conocida como enfermedad de Keshan.⁹

También existen factores intrínsecos del huésped que predisponen al desarrollo de miocarditis viral, incluyendo haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad; existen dos reportes que muestran una asociación entre la miocarditis y los factores genéticos como HLA-DQ y el polimorfismo CD45; sin embargo el tamaño del estudio era pequeño, por lo que se requieren más estudios destinados a conocer los factores genéticos que alteran la susceptibilidad de desarrollar miocarditis viral. Una mejor comprensión de estos factores genéticos permitirá la identificación de vías que pudieran ser blanco para la prevención y tratamiento de la miocarditis viral.⁹

Fase 1: Infección viral

Agentes etiológicos virales tradicionales y nuevos

Las especies de enterovirus, como Coxsackievirus B3 y B4, son los virus dominantes detectados serológicamente, mediante PCR o hibridación in situ en pacientes con miocarditis. Recientemente, en parte debido a mejores técnicas moleculares de detección y en parte debido al cambio epidemiológico, agentes virales adicionales han ganado predominancia. Estos incluyen adenovirus, frecuentemente detectado en población joven, y virus de hepatitis C (VHC).^{8,9}

Comprensión del receptor enteroviral

CAR y DAF

La preponderancia de Coxsackievirus y adenovirus como agentes etiológicos en miocarditis clínica ahora es mejor comprendida debido a la reciente identificación de un receptor viral de mamíferos para ambos virus (figura 3). El receptor coxsackie-adenovirus (CAR) permite la internalización del genoma del virus coxsackie siendo un paso crítico de la infección viral. De manera similar, la proteína CAR es un receptor facilitador para adenovirus 2 y 5. CAR pertenece a la superfamilia de inmunoglobulinas, la cual probablemente tiene una función como molécula de adhesión aún para ser identificada precisamente.¹⁰

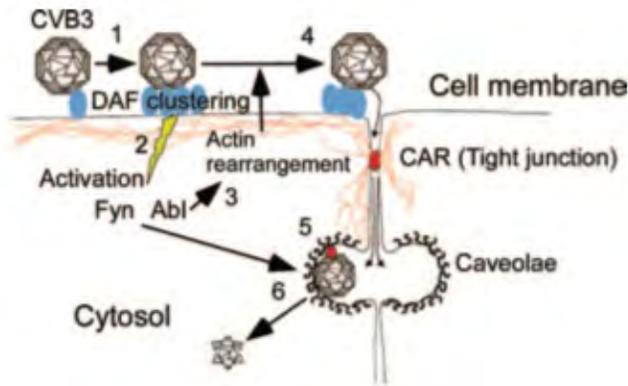


Figura 3. Ruta de entrada de Coxsackievirus B3 (CVB3) a las células epiteliales. La unión de CVB3 a DAF (1) activa las cinasas Abl y Fyn (2) Abl activada media el rearrreglo de actina (3) el cual induce movimiento de CVB3 hacia la unión intracelular donde CVB3 se une a CAR (4). La unión de CVB3 a CAR resulta en endocitosis de CVB3 vía caveola (5). Eventualmente, la fosforilación de Fyn vía caveolina-1 permite la internalización de CVB3 al citosol. Tomado de: Yajima Toshitaka, Knowlton Kirk U. Viral Myocarditis From the perspective of the virus. *Circulation* 2009; 119:2615-2624.

En mamíferos, coreceptores de CAR determinan la eficiencia de unión en células del huésped por coxsackie y adenovirus. Coxsackie virus B (CVB) utiliza la proteína “decay accelerating factor” (DAF, CD55) como su coreceptor, mientras adenovirus utilizan integrina $\alpha\beta3$ y $\alpha\beta5$ como sus coreceptores.

Provocación del Sistema Inmune

El eslabón cercano entre la infección viral y la respuesta asistente inmune es un tema común en muchas enfermedades inducidas por virus, pero es particularmente pertinente en la miocarditis enteroviral. De hecho, la respuesta inmune secundaria a la infección viral probablemente juega un mayor rol en la patogénesis de la enfermedad que la infección primaria. Después de entrar al huésped, a través del intestino en el caso de los enterovirus y a través del tracto respiratorio para ambos, los enterovirus y adenovirus, el virus es atrapado por células del sistema inmune de órganos linfoides, temporalmente escapan de eliminación inmune, y secundariamente es transportado a otros sitios blanco como el corazón o el páncreas.¹⁰

La activación subsecuente del sistema inmune puede estar acompañado por activación directa de el coreceptor asociado a vías de señalización, como es la tirosina cinasa p56lck asociada a DAF. O, el sistema inmune puede ser activado por antígenos virales presentados en la superficie celular a través del complejo mayor de histocompatibilidad. Entonces, los virus como coxsackie toman ventaja de nuestro sistema inmune para su propia sobrevivencia. Una vez que el sistema inmune es activado, una segunda fase de la enfermedad, el proceso autoinmune, comienza.

Fase 2. Autoinmunidad

La fase uno de la enfermedad es iniciada por la entrada y proliferación en el miocardio de el virus causal. La fase uno concluye con la activación del sistema inmune, la cual atenúa la proliferación viral pero también puede incrementar la entrada viral. Idealmente, el sistema inmune debería regular a la baja a un estado de reposo una vez que la proliferación viral se ha controlado. Sin embargo, si la activación del sistema inmune del huésped continúa sin disminuir a pesar de la eliminación del virus, resulta la autoinmunidad, iniciando la fase 2 de la enfermedad. Las células T toman como blanco las propias células del organismo mediante mimetismo molecular. La activación de citocinas y la reacción cruzada de anticuerpos puede acelerar este proceso.^{8,10}

Células T autoreactivas

Las células T son activadas a través de la inmunidad celular. Fragmentos peptídicos virales son procesados en el aparato de Golgi de la célula del huésped y presentada en la superficie celular mediante el complejo mayor de histocompatibilidad. Esta activación inmune teológicamente es protectora, ya que las células T buscan células del huésped infectadas por virus y las destruyen, ya sea mediante producción de citocinas o mediante histólisis mediada por perforinas. Sin embargo, una activación de las células T

continua y exuberante es perjudicial para el huésped, porque el daño a los miocitos, ya sea mediado por citocinas o por células T activadas reduce el número de unidades contráctiles. El efecto acumulado causa disfunción contráctil, la cual lleva a remodelado a largo plazo y a la fase 3 de la enfermedad, cardiomiopatía dilatada. La activación de las células T persistente es inducida por antígenos intrínsecos del miocardio que hace reacción cruzada con péptidos virales (mimetismo molecular). El virus también puede desencadenar una respuesta Th2, activando más células “natural killer” en el proceso.^{8,10}

Activación de citocinas

Los mayores mediadores de la activación y mantenimiento de la respuesta inmune son las citocinas. Matsumori et al mostraron que los pacientes con miocarditis tienen una marcada activación de citocinas incluyendo factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-1, e IL-6. El patrón de activación determina en verdad el tipo de reacción de las células T y el subsecuente grado de perpetuación de la autoinmunidad.^{8,10}

Anticuerpos y reacción cruzada

La activación de células CD4 también conlleva a expansión clonal de células B y producción de anticuerpos. Los anticuerpos no son el factor inicializador crítico que conlleva a la progresión de la enfermedad. En modelos animales la enfermedad es dramáticamente modificada a pesar de la presencia de anticuerpos. Pero, los anticuerpos son un importante modificador del fenotipo de la enfermedad. En pacientes con miocarditis comprobada histológicamente o cardiomiopatía dilatada familiar, los anticuerpos autoreactantes a los componentes del miocardio frecuentemente están presentes, incluyendo blancos intracelulares como el translocador ADP/ATP y otras proteínas mitocondriales.

Fase 3. Cardiomiopatía dilatada

Algunos mecanismo remodeladotes que conllevan a cardiomiopatía dilatada con específicos de miocarditis. Badorff y Knowlton han demostrado que una proteasa del coxsackie virus puede modificar directamente el complejo sarcoglicano en los miocitos. Esto puede proveer uno de los potenciales mecanismos para explicar la dilatación ventricular significativa que se puede observar justo después de la infección viral. Ellos también han observado que los ratones que expresan el genoma del coxsackie virus desprovistos de su capacidad para replicarse, desarrollan cardiopatía dilatada, lo cual podría explicarse por diferentes mecanismos, incluyendo el de la proteasa viral mencionada anteriormente.

Las citocinas también contribuyen al desarrollo de miocardopatía dilatada. Durante la fase de autoinmunidad, activan las metaloproteinasas de la matrix, como gelatinasas, colagenasas, y elastasas.

Los virus también pueden directamente causar apoptosis de los miocitos. La persistencia viral es asociada con un peor pronóstico (muerte temprana o necesidad de trasplante cardiaco). Nakamura et al demostraron que las citocinas juegan un papel muy importante en el desarrollo de remodelación miocárdica e insuficiencia cardiaca, ellos introdujeron una infección viral que inicialmente sólo produce una patología cardíaca leve. Sin embargo, una segunda introducción de el virus en fechas posteriores, el corazón se dilataba rápidamente. La cardiomiopatía se desarrolló a pesar de la ausencia de proliferación viral pero fue correlacionada con niveles elevados de citocinas como TNF (figura 4).⁸

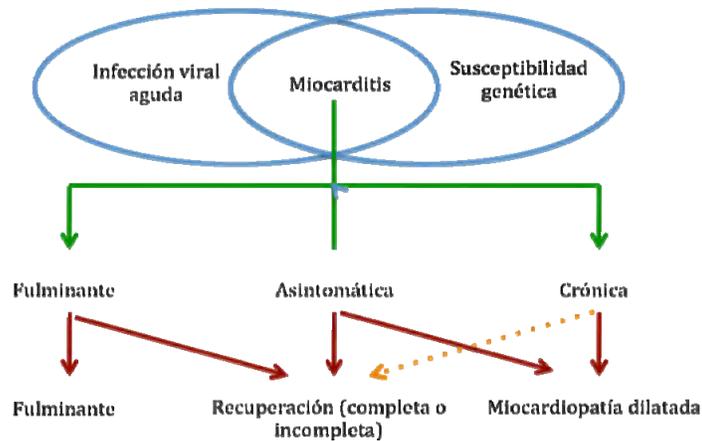


Figura 4. Evolución de miocarditis viral aguda. Tomado de: Dennert Robert, Crijns Harry J, Heymans Stephane. Acute Viral Myocarditis. European Heart Journal 2008; 29: 2073-2082; y Yajima Toshitaka, Knowlton Kirk U. Viral Myocarditis From the perspective of the virus. Circulation 2009; 119:2615-2624.

Diagnóstico

La evaluación inicial de la miocarditis aguda incluye una historia clínica detallada y una exploración física minuciosa en busca de características que puedan proveer pistas acerca de la etiología. Exámenes adicionales pudieran incluir un electrocardiograma (ECG), radiografía de tórax, análisis sanguíneos, técnicas de imagen no invasivas y biopsia endo-miocárdica.¹²

Presentación clínica

Las manifestaciones clínicas varían desde anomalías electrocardiográficas asintomáticas hasta el choque cardiogénico. Los pacientes reportan un pródromo viral de fiebre, mialgias, síntomas respiratorios, o gastroenteritis seguido de un colapso hemodinámico abrupto. La incidencia de un pródromo de infección viral reportado es muy variable, va desde 10% al 80% de pacientes con miocarditis documentada. Los síntomas cardiovasculares pueden aparecer días a semanas después del pródromo inicial, incluyendo fatiga, disnea, palpitaciones, malestar general y dolor torácico atípico. Los signos clínicos más frecuentes comprenden taquicardia sinusal, disminución del primer

ruido cardíaco, galope, soplo de insuficiencia mitral o tricuspídea, y, rara vez frote pericárdico. Sin embargo, los datos clínicos en muchas ocasiones son vagos. Entonces, esta enfermedad debe sospecharse en aquellos pacientes con cardiomiopatía rápidamente progresiva, arritmias ventriculares idiopáticas, colapso cardiovascular, y/o un electrocardiograma simulando un infarto agudo del miocardio pero con arterias coronarias normales.⁸ Las anomalías electrocardiográficas transitorias que sugieren involucro miocárdico ocurren durante infecciones endémicas; la mayoría de los pacientes se mantienen completamente asintomáticos. En contraste, la miocarditis puede también resultar en insuficiencia cardíaca fulminante presentándose como una cardiomiopatía de nuevo inicio.

La cardiomiopatía dilatada aguda es una de las presentaciones más dramáticas y clínicamente más relevantes de la miocarditis linfocítica aguda. La asociación entre la miocarditis clínica y la cardiomiopatía dilatada aguda es el hallazgo más convincente encontrado en las biopsias endomiocárdicas. En las 2 series más largas de biopsias que confirman miocarditis se ha demostrado cardiomiopatía dilatada aguda en 9% al 16% de los casos. El Grupo para el estudio de las miocarditis de células gigantes identificó síntomas de falla cardíaca como primera manifestación en 75% de los pacientes con esta entidad. Ni los síntomas ni el curso clínico de la miocarditis han mostrado tener correlación con las características de histopatológicas como el grado de extensión del infiltrado linfocítico o de la fibrosis.²⁰

La clasificación de Liberman et al hace diferencia entre miocarditis fulminante de la miocarditis activa. La miocarditis fulminante, manifestada por compromiso hemodinámico severo requiriendo altas dosis de vasopresor o soporte mecánico circulatorio, fue identificada en 15 de 147 pacientes (10.2%) en el estudio prospectivo más grande, utilizando este sistema de clasificación. Los casos fulminantes fueron adicionalmente caracterizados por un pródromo viral distinto, fiebre, y un abrupto inicio (generalmente < 3

días) de síntomas de insuficiencia cardíaca avanzada. Estos pacientes típicamente tienen disfunción ventricular izquierda global severa e incremento mínimo de las dimensiones al final de la diástole del ventrículo izquierdo. Se han descrito también cuadros de miocarditis aguda que se presentan de una manera similar a los síndromes coronarios agudos.⁸ Los clínicos deben considerar miocarditis aguda en pacientes jóvenes que se presentan con síndrome coronarios agudos sin factores de riesgo coronario, anomalías electrocardiográficas que se extiende a más de un territorio de una sola arteria coronaria, o si en el ecocardiograma se encuentra alteración global más que segmentaria de la función del ventrículo izquierdo.

Aquí en México en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” Guillén-Ortega et al presentaron su experiencia en 10 años en miocarditis aguda, mediante una serie de casos donde se demostró que la mediana de edad de presentación era 28 años para los hombres y 24 años para las mujeres, los síntomas más frecuentes de presentación fueron la disnea (70%), la taquicardia (51%) y el dolor torácico (49%), y los hallazgos electrocardiográficos más frecuentes fueron los bloqueos de rama izquierda (67%) y derecha (33%), así como taquicardia sinusal (35%).¹⁴

Electrocardiograma

Los pacientes con miocarditis aguda frecuentemente tienen electrocardiogramas anormales que van desde alteraciones de la conducción hasta elevación del segmento ST, simulando un infarto agudo del miocardio o pericarditis aguda. Los cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia miocárdica aguda típicamente incluyen elevación del segmento ST en dos derivaciones continuas (54%), inversión de la onda T (27%), depresión del segmento ST (18%), onda Q patológicas (18 a 27%). Además se pueden presentar arritmias auriculares o ventriculares idiopáticas, depresión del segmento PQ (figura 5).⁸

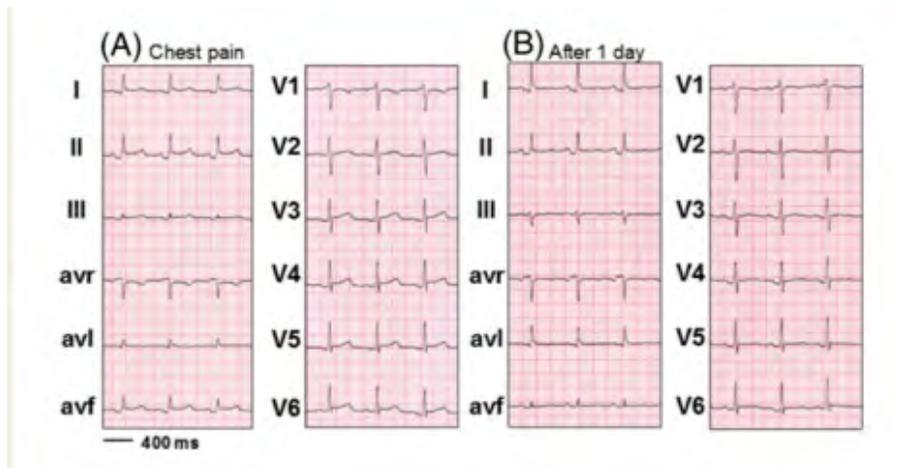


Figura 5. Electrocardiograma que muestra depresión del segmento PQ y elevación difusa del segmento sT-T al momento de la presentación y después de 1 día de evolución. Tomado de: Dennert Robert, Crijns Harry J, Heymans Stephane. Acute Viral Myocarditis. European Heart Journal 2008; 29: 2073-2082; y Yajima Toshitaka, Knowlton Kirk U. Viral Myocarditis From the perspective of the virus. Circulation 2009;

La taquicardia ventricular es una manifestación inicial poco común de miocarditis pero frecuentemente se desarrolla durante un seguimiento a largo plazo. El Grupo de Estudios de la Miocarditis de Células Gigantes reportó una incidencia inicial de taquicardia ventricular de < 5% en una cohorte multicéntrica. La taquicardia ventricular debido a miocarditis linfocítica o granulomatosa pudiera resultar infrecuentemente en muerte súbita. El electrocardiograma tiene un asensibilidad estimada de 47%, pero su especificidad permanece desconocida.²⁰

Biomarcadores

La elevación de troponinas ha demostrado ser el predictor de daño miocárdico más útil, en comparación con los niveles de CPK-MB. La CK-MB no se utiliza generalmente para tamizaje invasivo debido a su bajo valor predictivo. Lauer et al reportaron que sólo 28 de 80 pacientes (35%) con sospecha de miocarditis tuvieron elevación de troponinas. Utilizando un valor de corte de troponina T de >0.1 ng/mL, estos investigadores reportaron una sensibilidad de 53% y especificidad de 94%, VPP 93%,

VPN 56% (figura 6). Smith et al, también evaluaron el valor de troponina I y mostraron una sensibilidad de 34% y especificidad de 89%; VPP 82%. Con respecto a la VSG se ha encontrado una sensibilidad y especificidad extremadamente baja.^{8,4}

Serología viral

La serología viral se utiliza para identificar los patógenos más comunes asociados a miocarditis viral. Desafortunadamente estos estudios carecen de sensibilidad y especificidad. Cuando ocurre la seroconversión (IgG baja, IgM alta) al momento de los síntomas cardiacos, sugiere afección miocárdica por el virus. Sin embargo, estos estudios no prueban directamente la presencia del virus en el miocardio, pero pueden ser utiles en aquellos pacientes selectos que no son sometidos a biopsia endomiocárdica.²⁹

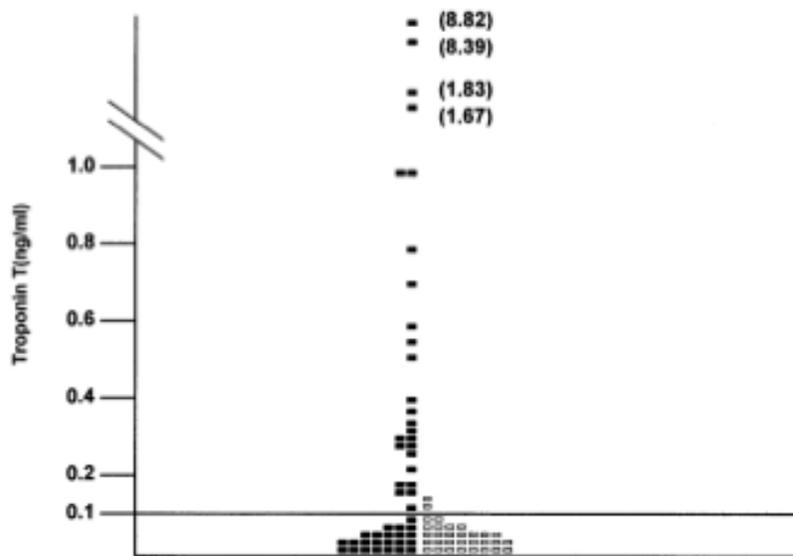


Figura 6. Niveles séricos de Troponina T en 80 pacientes con sospecha clínica de miocarditis. Cuadros sólidos: pacientes con diagnóstico histológico o inmunológico de miocarditis. Cuadros abiertos: pacientes en los que la biopsia endomiocárdica no mostró evidencia de miocarditis; la línea horizontal punto de corte de niveles de Troponina T. Tomado de: Lauer Bernward et al. Cardiac Troponin T in Patients With Clinically Suspected Myocarditis. JACC 1997. 30 (5):1354–9.

Autoanticuerpos cardiacos

El rol fisiopatológico de los autoanticuerpos en daño cardíaco después de una infección viral aguda aún esta en discusión. Autoanticuerpos contra estructuras contráctiles, proteínas que intervienen en el metabolismo/transerencia de energía, canales y trasportadores ionicos, y receptores del sarcolema han sido identificados en miocarditis. Autoanticuerpos cardiacos circulantes, en aprticular en contra de la cadena pesada de miosina, pudiera jugar un papel rol como marcador clínico y patogénico, así como pudieran tener valor pronóstico. De aquí que se haya sugerido tratamiento inmunosupresor en pacientes con miocarditis aguda; sin embargo, se requieren más estudios para probar su utilidad y beneficio.⁸

Ecocardiograma

Los hallazgos por ecocardiografía tradicional son disfunción ventricular izquierda regional o global, y dilatación de ventrículo izquierdo. Pinamonti et al. Encontraron en 41 pacientes con demostración histológica de miocarditis disfunción ventricular izquierda en 69%, disfunción ventricular derecha en 23%, áreas de acinesia ventricular en 64%, “hipertrofia” de ventrículo izquierdo algunas veces reversible en 20%, trombos intraventriculares en 15% y llenado ventricular restrictivo en 7% de los pacientes. La función ventricular derecha es un factor predictor independiente de muerte o necesidad de trasplante cardíaco en miocarditis aguda. Mendes et al. Evaluaron el valor predictivo de la función ventricular sistólica derecha en 23 pacientes con miocarditis aguda comprobado mediante biopsia endomiocárdica. La FEVI inicial fue significativamente más baja en pacientes con disminución de la función ventricular derecha ($27.5 \pm 4.9\%$) comparado con aquellos pacientes con función ventricular derecha normal ($27.5 \pm 6.3\%$) ($p=0.01$). La probabilidad de un evento adverso, definido como muerte o necesidad de trasplante cardíaco, fue mayor en pacientes con función ventricular derecha anormal. La presencia

de edema intersticial miocárdico en miocarditis aguda provoca engrosamiento de la pared ventricular, la cual puede ser detectada mediante ecocardiografía.³⁰

Felker et al. distinguieron miocarditis fulminante con inicio rápido de la enfermedad con compromiso hemodinámico importante de miocarditis aguda mediante criterios ecocardiográficos de grosor septal y dimensiones ventriculares izquierdas. Los pacientes con miocarditis fulminante tenían dimensiones ventriculares izquierdas cerca de lo normal (5.3 ± 0.9 cm) pero engrosamiento septal aumentado (1.2 ± 0.2 cm) al momento de la presentación, mientras aquellos con miocarditis aguda tienen incremento de las dimensiones ventriculares (6.1 ± 0.8 cm, $p=0.001$ vs fulminante) pero grosor septal normal (1.0 ± 0.1 cm, $p=0.01$ vs fulminante). Miocarditis fulminante ha tenido mejor pronóstico a largo plazo que miocarditis aguda tal como se mostró en el estudio clínico de McCarthy et al.^{30,31}

Hay pocos casos reportados de miocarditis detectada por las modalidades novedosas de ecocardiografía como el Doppler tisular, strain y strain rate o ecocardiografía tridimensional. Di Bella et al. Reportaron un caso donde el ecocardiograma Doppler con strain fue capaz de identificar disfunción miocárdica segmentaria longitudinal derivada de edema en la fase aguda de miocarditis. Smedema demostró en un caso el calor del Doppler tisular y de la RM cardiaca con medio de contraste en el diagnostico y el manejo de los pacientes con miocarditis. El Doppler tisular demostró anormalidades sugestivas de cicatrices miocárdicas, las cuales fueron confirmadas mediante RM. Thuny et al. revelaron mediante ecocardiografía en tiempo real, bi y tridimensional en un paciente de 43 años de edad con miocarditis aguda dilatación e hipocinesia ventricular izquierda y trombosis biventricular masiva que fue mejor evaluada mediante ecocardiografía en tiempo real, tridimensional transtorácica.³⁰

Medicina nuclear

En los 80's, la gamagrafía había sido utilizada para evaluar miocarditis. O'Connell et al. evaluaron la aplicación de las imágenes mediante gamagrafía con Galio 67 en conjunto con la biopsia endomiocárdica en el diagnóstico de miocarditis en 68 pacientes con cardiomiopatía dilatada. Miocarditis fue definida histológicamente sólo en 8% de las biopsias. Cinco de seis biopsias (87%) con miocarditis mostraron captación densa del Galio 67, mientras sólo 9 de 65 biopsias negativas (14%) fueron falsos positivos ($p=0.001$). El gamagrama con Galio 67 es considerado un excelente estudio de imagen no invasivo para evaluar inflamación crónica y ha sido utilizado para diagnosticar diferentes condiciones autoinmunes crónicas inflamatorias. Subsecuentemente, Matsura et al mostraron la utilidad de Galio 67, especialmente en identificar miocarditis en 46 pacientes pediátricos en la fase aguda de enfermedad de Kawasaki.³²

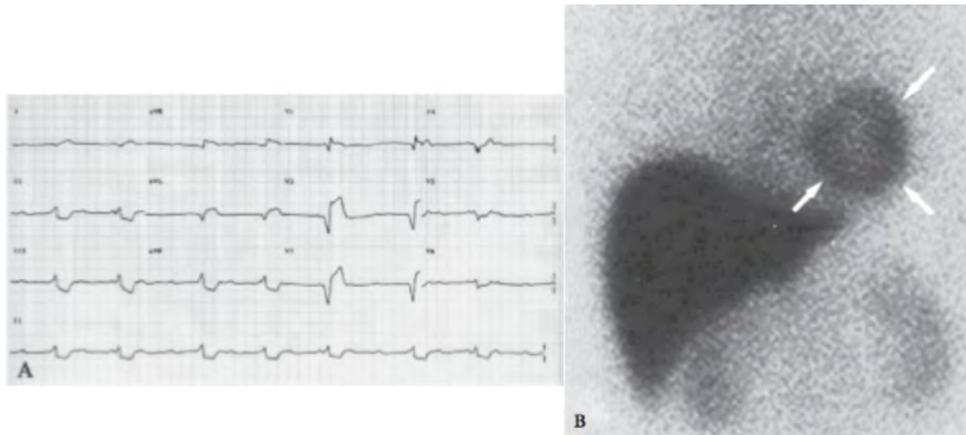


Figura 7. A) ECG basal que muestra BAV completo con elevación del segmento ST y ondas Q patológicas en derivaciones V1 a V3. Asociado a choque cardiogénico. B) Imagen con Galio 67 muestra captación difusa e intensa en miocardio. Tomado de: Ming-Yow Hung, Ming-Jui Hung, Chi-Wen Cheng, Use of Gallium 67 Scintigraphy to Differentiate Acute Myocarditis from Acute Myocardial Infarction. Texas Heart Institute Journal 2007; 34: 305-309.

La introducción del SPECT mejoró la diferenciación entre localización pericárdica o miocárdica la cual era difícil con imágenes planares únicamente. El uso de imágenes con galio ha disminuido con el paso del tiempo debido a su baja especificidad.³²

Resonancia Magnética Cardiovascular

La RMC ha surgido como la herramienta de imagen más importante en el procedimiento diagnóstico. Especialmente, el realce tardío con gadolinio y secuencias T2 (Figura 8), distinguen entre cardiomiopatía isquémica y no isquémica. Pacientes con cardiomiopatía isquémica tienen realce subendocárdico o transmural comparado con la miocardiopatía no isquémica que pueden tener tres patrones diferentes, incluyendo la ausencia de realce (59%), realce en parches o estrías longitudinales (28%), con una minoría de pacientes con realce indistinto a la miocardiopatía isquémica (13%).

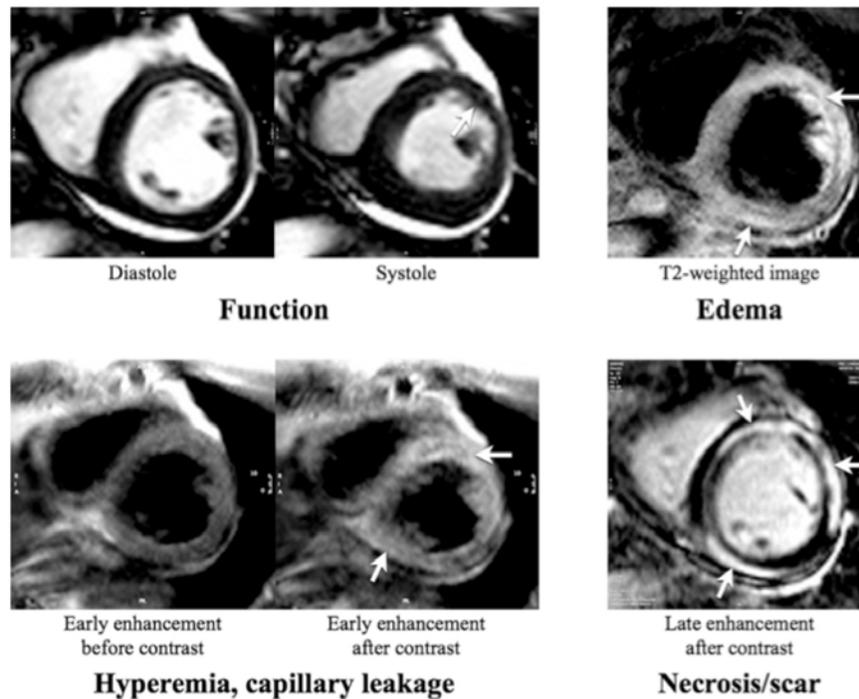


Figura 8. Imágenes de resonancia magnética en eje corto de las mismas regiones anatómicas con hallazgos patológicos en un paciente con miocarditis aguda. (Arriba, izquierda) Imágenes en diástole (izquierda) y sístole (derecha), mostrando hipocinesia anterior (flecha) y un pequeño derrame pericárdico. (Arriba, derecha) Imágenes en T2 que muestran edema de las paredes anteroseptal, anterior, anterolateral, e inferior con involucro subepicárdico principalmente. (Abajo, izquierda) Imágenes T1 antes (izquierda) y después (derecha) de la aplicación de gadolinio. Nótese el aumento difuso en la intensidad de la señal. La evaluación cuantitativa mostró un cambio patológico en la señal. (Abajo, derecha) Imágenes T1 con eco gradiente obtenidas 5 minutos después de la aplicación de gadolinio. Hay áreas extensas con realce tardío, predominantemente involucrando regiones subepicárdicas (flechas). Tomado de: Skouri et al. Noninvasive Imaging in Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 48(10):2085–93.

La distribución del realce tardío con gadolinio en pacientes con infarto del miocardio muestran una distribución vascular segmentaria en contraste con una distribución vascular más difusa, nodular o en parches, no segmentaria en los pacientes con miocarditis. Así como el realce tardío indica daño miocárdico, las imágenes en T2 muestran edema intersticial, el cual es parte integral de la respuesta inflamatoria; con una sensibilidad 100% y especificidad 90%. Entonces la combinación de imágenes en T2 con realce tardío con gadolinio provee una exactitud diagnóstica y deberá convertirse en estudio de imagen estándar para pacientes con sospecha de miocarditis.³¹

Precisión de la resonancia magnética cardiovascular en relación casos confirmados mediante biopsia

En la tabla 4 describe la resonancia magnética cardiovascular en relación a los casos confirmados por biopsia endomiocárdica. La mayoría de los estudios involucran sólo un pequeño número de casos. Además, hay diferentes métodos utilizados para la evaluación de edema miocárdico. En los estudios más antiguos, se utilizaron sólo secuencias T1 y T2. En algunos estudios, no se realizó realce tardío. Estudios recientes compararon diferentes abordajes mediante resonancia magnética con resultados de biopsia, y las biopsias endomiocárdicas guiadas por resonancia magnética. Especialmente, el último estudio ha demostrado precisión de 95% entre la técnica de realce tardío y las biopsias que demostraron miocarditis. En el estudio de Gutberet et al. la precisión diagnóstica fue más baja (49%). Esto podría explicarse por el diferente estado en que se encontraban a los pacientes. Un realce tardío patológico ocurre en pacientes con miocarditis más severa la cual involucra necrosis celular. Entonces, no todos los pacientes con miocarditis presentan realce tardío. Gutberlet et al. también compararon as técnicas T1 y T2 para el diagnóstico de miocarditis. La precisión diagnóstica fue 72% y

68%. Por lo tanto, hay una concordancia aceptable entre las novedosas modalidades de la resonancia magnética y los resultados de biopsias ero aún se requiere de la realización de más trabajos de investigación.³⁰

Literatura	No. de pts	Edema miocárdico	Realce tardío	Miocarditis activa probada por biopsia	Precisión e regiones de realce tardío	Precisión en regiones sin realce tardío
Gagliari et al.	11	6 ^a	n. p.	6	n.p.	n.p.
Friedrich et al.	19	16 (84%)	n. p.	4/7 (57%)	n.p.	n.p.
Roditi et al.	20	12 ^b	n. p.	4	100%	n. r.
Mahrholdt et al.	32	n.r.	28 (88%)	20 (62.5%)	19/21 (90%)	1/11 (9%)
De Cobelli et al.	23	5 (22%) ^c	16 (70%)	14 (61%)	12/14 (86%)	n. r.
Mahrholdt et al.	128	n.r.	83 (95%)	87	n. r.	n. r.
Gutberlet et al.	83	72% ^d y 68% ^e	n. r.	49/83 (59%)	49% ^f	49% ^f

Tabla 4. Resonancia magnética cardiovascular comparada con los casos confirmados por biopsia. n.r. No reportado, n.p. No realizado, a T2 spin echo, b T1-weighted images before and after contrast agent administration, c T2-fat saturated black blood image, d T1-weighted imaging before and after contrast agent administration, e -weighted triple inversion recovery imaging to calculate the oedema ratio, f no se reportó diferencia. Tomado de: Jeserich et al. Non-invasive imaging in the diagnosis of acute viral myocarditis. Clin Res Cardiol (2009) 98:753–763.

Comparación de ecocardiografía y resonancia magnética cardiovascular

Hay diversos reportes con hallazgos ecocardiográficos normales pero con diagnóstico de miocarditis mediante resonancia magnética. Marnach et al. describen un caso de miocarditis post-parto en una mujer con anticoagulante lúpico y síndrome antifosfolípido. El diagnóstico de miocarditis se confirmó por resonancia magnética pero no fue aparente en el ecocardiograma. La miocarditis resolvió con tratamiento con

esteroides. Kontogianni et al. reportan dos hombres adolescentes (15 y 19 años de edad) quienes fueron admitidos debido a dolor torácico influenciado por los movimientos respiratorios. A ambos pacientes se les realizó ecocardiograma sin encontrar hallazgos de alteraciones de la movilidad global o regional ni disfunción diastólica y se mantuvieron absolutamente normales durante los 3 meses de seguimiento. La resonancia magnética a los 7 días utilizando imágenes en T2 y T1 con realce con gadolinio demostró realce tardío extenso focal, consistente con inflamación miocárdica. Los autores concluyen que la resonancia magnética con gadolinio es un método más sensible que el ecocardiograma para el diagnóstico de miocarditis aguda focal.³⁰

Biopsia endomiocárdica

Los criterios de Dallas han estandarizado la definición histopatológica de miocarditis. A pesar de sus considerables limitaciones, ofrecen información diagnóstica sólo en 10% a 20% de los casos, los hallazgos mediante biopsia endomiocárdica siguen siendo el gold estándar para establecer un diagnóstico inequívoco. La serie de casos más grande de pacientes con cardiomiopatía inexplicable utilizó los hallazgos por biopsia para diagnóstico 11 de 1230 pacientes (9%) con insuficiencia cardíaca idiopática. Menos del 10% de 2233 pacientes con insuficiencia cardíaca idiopática referidos del "Myocarditis Treatment Trial" tuvieron biopsias endomiocárdicas fueron positivas según los criterios de Dallas. Sin embargo, múltiples investigadores han descrito evidencia fuerte clínica, ventriculográfica y de laboratorio de miocarditis entre pacientes con biopsias negativas. Las biopsias realizadas semanas después del inicio de los síntomas tienen mejor rendimiento que aquellas tomadas cuando los síntomas tienen un curso más prolongado. Las guías de ACC/AHA para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca describe a la biopsia endomiocárdica como recomendación II nivel de evidencia b (Tabla 5).³³

Exclusión de etiologías comunes potenciales de cardiomiopatía (familiar, isquémica, alcohólica, postparto, exposición a cardiotóxicos) y uno de los siguientes:

Síntomas subagudos o agudos de falla cardíaca refractaria a tratamiento estándar.
Empeoramiento sustancial de fracción de expulsión a pesar de optimizar el tratamiento farmacológico.
Desarrollos de arritmias con inestabilidad hemodinámica, particularmente bloqueo cardíaco o taquicardia ventricular.
Falla cardíaca concurrente con rash, fiebre y eosinofilia.
Historia de enfermedades de la colágena como LES, escleroderma o poliarteritis nodosa.
Cardiomiopatía de recién inicio en la presencia conocida de amiloidosis, sarcoidosis, o hemocromatosis.
Sospecha de miocarditis de células gigantes (jóvenes, insuficiencia cardíaca subaguda, o arritmia progresiva sin etiología aparente).

Tabla 5. Indicaciones para biopsia endomiocárdica. Tomado de: Wu et al. Current role of endomyocardial biopsy in the Management of dilated cardiomyopathy and myocarditis. May Clin Proc. 2001;76:1030-1038.

La biopsia generalmente se reserva para pacientes con cardiomiopatía rápidamente progresiva refractaria a tratamiento convencional o una cardiomiopatía inexplicable que esta asociada con enfermedad progresiva del sistema de conducción o arritmias ventriculares que ponen en riesgo la vida del paciente. También se ha considerado cuando se desarrollan signos y síntomas cardiovasculares en un paciente con enfermedad sistémica que se sabe causa disfunción ventricular izquierda.³³

Historia natural de la Miocarditis

La historia natural de la miocarditis es tan variable como sus formas de presentación. La miocarditis que simula un infarto agudo del miocardio casi universalmente resulta en total recuperación de la función cardiovascular en pacientes previamente sanos.^{17, 18, 19} Individuos con miocarditis asociada a la aplicación de la vacuna contra la viruela también han demostrado tener una rápida resolución de las anormalidades clínicas, bioquímicas y ecocardiográficas. Los pacientes que se presentan con falla cardíaca puede tener ligero compromiso de la función ventricular (FEVI de 40% a 50%) y típicamente mejora en semanas a meses. Alternativamente, un a pequeña cohorte

de pacientes se presentarán con disfunción ventricular izquierda avanzada (FEVI < 35%), dimensión al final de la diástole del VI > 60 mm). En este grupo, 50% de los pacientes desarrollarán disfunción ventricular crónica, y 25% progresarán a trasplante cardiaco o muerte; sin embargo, el resto de los pacientes (25%) tendrán mejoría espontánea de la función ventricular.²⁰ Una pequeña minoría estos pacientes se presentará como choque cardiogénico requiriendo soporte circulatorio mecánico como puente a recuperación cardiaca o trasplante. Sorprendentemente, se ha descrito mejor pronóstico a largo plazo, con una sobrevida libre de eventos > 90 % en la miocarditis fulminante.

El estudio del tratamiento de miocarditis reportó una mortalidad para la miocarditis verificada por biopsia de 20% a 56% a 1 año y 4.3 años respectivamente. Estos resultados son similares a los obtenidos en los datos observacionales de la Clínica Mayo, que reportan sobrevida a 5 años cercanas al 50%. Al sobrevida en la miocarditis de células gigantes es sustancialmente más baja, con 20% de los pacientes sobreviviendo a 5 años (Figura 9).³

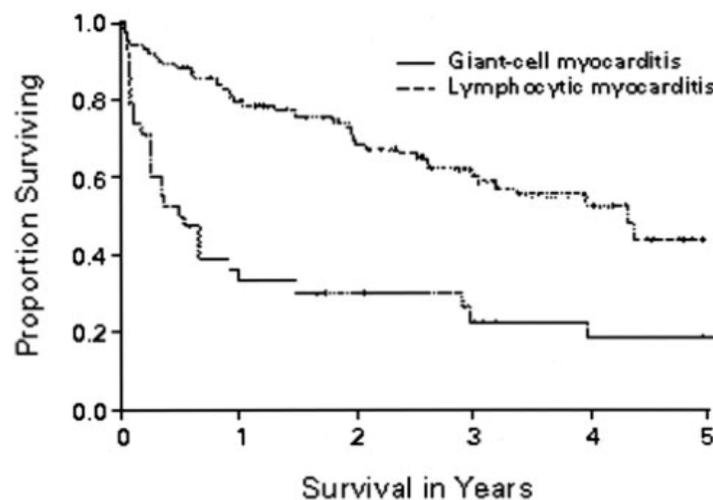


Figura 9. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para 38 pacientes con miocarditis confirmada por biopsia y 111 pacientes con miocarditis linfocítica enrolado en "Myocarditis Treatment Trial". $p < 0.001$. Tomado de: Magnani J, Dec W. Myocarditis: Current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006;113:876-890.

Predecir el pronóstico para el paciente con diagnóstico nuevo de cardiomiopatía debido a miocarditis sigue siendo problemático. Fuse et al. evaluaron un variedad de parametros clínicos, hemodinámicos y de laboratorio en pacientes con miocarditis confirmada por biopsia. Las variables clínicas fueron incapaces de predecir sobrevida. Fueron más significativos los niveles séricos de Fas y ligando soluble Fas, ya que fueron significativamente mayores en pacientes con miocarditis fatal, sugiriendo que la extensa activación de citocinas puede proveer información pronóstica importante. Magnani et al, demostraron en una serie de casos de miocarditis linfocítica comprobada por biopsia, mediante análisis multivariado que el síncope al momento de la presentación, bloqueo de rama, o fracción de eyección < 40% eran predictores de incremento de riesgo de muerte o trasplante. Los síntomas de falla cardíaca avanzada (NYHA III o IV) y elevadas presiones de llenado de ventrículo izquierdo también están relacionados a peor pronóstico.³ La hipertensión pulmonar también ha demostrado predecir aumento de mortalidad en la población con falla cardíaca, y esta relación aplica también a pacientes con miocarditis. Finalmente, la resolución histológica de la miocarditis activa en una nueva biopsia endomiocárdica ha mostrado pronóstico favorable.²¹

El análisis genómico de las biopsias, hasta la fecha, ha proporcionado información confusa en cuanto a el pronóstico. El estudio realizado por Figulla et al en un solo centro, con 77 pacientes reportó una mejor sobrevida libre de trasplante a 4 años en pacientes con miocarditis con positividad para enterovirus comparado con aquellos negativos a enterovirus (95% vs 55%; p= 0.05). Además la fracción de eyección del ventrículo izquierdo aumento significativamente en aquellos pacientes positivos a enterovirus de 35±13% a 43±9% (p=< 0.05), pero se mantuvo sin cambios en el grupo negativos a enterovirus de 35%±13% a 37±14%; p= NS. En contraste, Why et al. detectaron el RNA viral en 45% de 120 pacientes consecutivos con cardiomiopatía inexplicable. La presencia del RNA viral fue encontrado como predictor independiente de mal pronóstico. Se

necesitan estudios prospectivos, controlados adicionales para determinar si el análisis genómico puede ayudar a predecir la probabilidad de respuesta terapéutica a alguna estrategia inmunosupresora específica.²¹

Tratamiento

Los pacientes con miocarditis aguda deben limitarse de actividad física, ya que el ejercicio durante la infección viral activa puede aumentar la replicación viral y acortar la supervivencia. El tratamiento de soporte para la disfunción ventricular izquierda es el de primera línea. Una minoría de los pacientes que se presentan con miocarditis fulminante o miocarditis aguda requerirán soporte hemodinámico intensivo, incluyendo vasopresores e inotrópicos positivos, similar a otros pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada debido a disfunción ventricular izquierda profunda. Las elevadas presiones de llenado ventricular izquierdo deben tratarse con diuréticos y vasodilatadores intravenosos como nitroprusiato o nitroglicerina. Los sistemas de asistencia ventricular o de membrana de oxigenación extracorporea rara vez pueden ser requeridos en pacientes con choque cardiogénico refractario. Estos sistemas alteran favorablemente la geometría ventricular, reducen el estrés de la pared, disminuyen la activación de citocinas, y mejoran la función contractil del miocito. También el soporte mecánico con balón intra-aórtico de contrapulsación o sistemas de asistencia ventricular izquierdo sirven como puente a la recuperación o trasplante cardíaco en casos severos.^{2,4}

Después de la estabilización inicial, el tratamiento que sigue debe ir de acuerdo a las guías de ACC/AHA para el manejo de la disfunción sistólica ventricular izquierda incluyendo diuréticos, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de receptores de angiotensina II (ARA II) y el uso selectivo de antagonistas de aldosterona en pacientes con clase funcional de la NYHA III o IV persistente.²² La decisión de implantar de manera profiláctica un desfibrilador en

pacientes con disfunción ventricular izquierda avanzada deberá ser diferido meses para permitir suficiente tiempo de recuperación de función ventricular.²²

Para detener la progresión de la enfermedad y la posible evolución a cardiomiopatía dilatada, los mecanismos patogénicos subyacentes, por ejemplo, infección viral o daño miocárdico autoinmune persistente, deberán ser atacados. Debido a que se sabe que las secuelas a largo plazo de la miocarditis viral parecen estar relacionados a la anomalía en la inmunidad celular y humoral; muchos clínicos creen que el tratamiento inmunosupresor pudiera beneficiar a estos pacientes. A pesar de que > 20 estudios observacionales no controlados han reportado éxito con el uso de una gran variedad de agentes inmunosupresores, se debe hacer hincapié en varios puntos. Primero, la resolución histológica de la inflamación miocárdica no tiene una correlación cercana con la mejoría de la función ventricular. Segundo, la alta incidencia de mejoría espontánea en la función contráctil apoya la necesidad de un grupo control para evaluar el éxito de algún tratamiento. Finalmente, el agente viral específico (adenovirus, enterovirus o parvovirus) y el estado inmunológico del huésped puede resultar en diferentes rangos de respuesta a la inmunosupresión.⁷

El estudio para el tratamiento de la miocarditis hecho por Mason et al.²⁴ falló para mostrar apoyo a la terapia inmunosupresora en 111 pacientes con miocarditis comprobada por biopsia y disminución de la función del ventrículo izquierdo. Aleatorizaron a los 111 pacientes a recibir placebo o un régimen de prednisona y ciclosporina o azatioprina. No hubo diferencia en mortalidad entre los dos grupos; además, el grado de mejoría de la FEVI a 28 semanas fue idéntica. (control, 24% a 36%; inmunosupresión, 24% a 36%). Un análisis multivariado identificó que una FEVI inicial más alta, tratamiento convencional menor intenso, y la corta duración de los síntomas, como predictores independientes de mejoría subsecuente. Este estudio sugiere que la inmunosupresión no debe prescribirse como rutina en el tratamiento de miocarditis viral. Sin embargo, si

podría beneficiar a pacientes con miocarditis debido a enfermedades sistémicas autoinmunes, particularmente LES, escleroderma y plimiositis. Los pacientes con miocarditis de células gigantes también han mostrado beneficio de protocolos de inmunosupresión más agresivos.²⁴

La inmunoglobulina intravenosa ha sido utilizada para tratar pacientes con miocarditis de células gigantes y linfocítica en estudios no controlados. El “Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy Study” fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado de inmunoglobulina IV en 62 pacientes con insuficiencia cardiaca de recién inicio (< 6 meses) y miocardiopatía dilatada inexplicable. Miocarditis se detectó en muestras de biopsias endomiocárdicas en 16% de los pacientes. No se observaron diferencias en causas de mortalidad o mejoría de FEVI relacionadas al tratamiento a 6 o 12 meses. Ambos grupos demostraron un aumento sustancial de FEVI (>10 unidades de fracción de expulsión) durante el período en estudio. El aumento espontáneo de la FEVI observada en el grupo control una vez más limitó la habilidad de un estudio pequeño para detectar diferencias importantes entre los regimenes de tratamiento. Gullesta et al. demostraron que el tratamiento con Ig esta asociado a un aumento importante de marcadores antiinflamatorios séricos (IL-10, TNF), lo que relacionaba con la mejoría significativa de la FEVI (26±2% a 31±3%; p=<0.01) a 6 meses. Estos cambios no los encontraron en el grupo control. El beneficio a largo plazo de esta estrategia de tratamiento permanece desconocida. Wojnicz et al. utilizaron la expresión de HLA en los especimens de biopsias endomiocárdicas para identificar una cohorte de cardiomiopatía inflamatoria. Un total de 84 pacientes en quienes se demostró aumento en la expresión de HLA y cardiomiopatía dilatada crónica fueron aleatorizados a recibir 3 meses de placebo o inmunosupresión con prednisona y azatioprina. A pesar de que no hubo diferencia en cuanto a muerte, trasplante o rehospitalización en 2 años; aumentos significativos de FEVI se observaron a 3 meses y 2 años en el grupo de inmunosupresión. Por lo tanto, de

acuerdo a estos dos estudios, se sugiere que la terapia inmunomoduladora probablemente beneficiaría a pacientes con cardiomiopatía inflamatoria crónica, activación inmune persistente, y persistencia de síntomas a pesa de tratamiento médico óptimo.^{26,25}

Un estudio observacional más reciente examinó el rol de autoanticuerpos circulantes y la expresión genómica viral en una cohorte de 41 pacientes con miocarditis linfocítica activa comprobada por biopsia que falló al tratamiento convencional. Todos los pacientes se trataron empíricamente con inmunosupresión con azatioprina y prednisona. Se clasificaron subsecuentemente como respondedores y no respondedores después de 1 año de seguimiento. El genoma viral cardiotrópico estuvo presente en 17 de 20 (85%) de los no respondedores comparado con sólo 3 de 21 respondedores (14%). Además, autoanticuerpos cardiacos se encontraron en el suero de 19 de 21 respondedores (91%) y en ninguno de los no respondedores. La falta de aleatorización y de un grupo control limitan este estudio para generalizar estas importantes observaciones.

Finalmente, se ha descrito que el IFN- α e IFN- β producen mejoría clínica y hemodinámica en cardiomiopatía dilatada y miocarditis. Sin embargo, la eficacia de ambos no se ha demostrado en estudios a gran escala, multicéntricos.^{27, 28}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No se conoce la prevalencia de miocarditis en la Unidad Coronaria de la Fundación Clínica médica Sur. Es de vital importancia conocer las formas de presentación e historia natural de la miocarditis en nuestra población para poder identificar a aquellos pacientes en fase aguda y, de esta manera poder iniciar de forma oportuna tratamiento y detectar a los pacientes con riesgo elevado de desarrollo de miocardiopatía dilatada y de arritmias letales. El presente trabajo, además de realizar una breve revisión de la literatura acerca de la miocarditis, tiene como propósito evaluar la prevalencia, hacer la correlación clínica con los estudios de imagen, coronariografía y serología viral de la Miocarditis en la Unidad Coronaria de la Fundación Clínica Médica Sur.

JUSTIFICACIÓN

La miocarditis es una enfermedad poco común identificada en cerca del 9% de los estudios post-mortem. Por 50 años la miocarditis aguda ha sido reconocida como causa de insuficiencia cardiaca congestiva y de muerte súbita en menores de 40 años de edad, pero aún es una enfermedad difícil de diagnosticar y tratar. La historia y características clínicas frecuentemente son inespecíficas, y no hay marcadores serológicos prácticos durante la fase aguda de la enfermedad. Aún después de un diagnóstico apropiado, no hay un tratamiento clínicamente aprobado para inhibir el desarrollo de la cardiomiopatía dilatada subsecuente y en algunos casos, la muerte.

HIPÓTESIS

NULA 1

La prevalencia de miocarditis en la Unidad Coronaria de la Fundación Clínica Médica Sur es similar a la reportada a nivel mundial.

NULA 2

No hay marcadores serológicos prácticos durante la fase aguda de la enfermedad.
Existe correlación clínica, ecocardiográfica y de serología viral con las imágenes de RM cardiovascular.

ALTERNA 1

La prevalencia de miocarditis en la Unidad Coronaria de la Fundación Clínica Médica Sur no es similar a la reportada a nivel mundial.

ALTERNA 2

Si hay marcadores serológicos prácticos durante la fase aguda de la enfermedad.
No existe correlación clínica, ecocardiográfica y de serología viral con las imágenes de RM cardiovascular.

OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer la prevalencia, características clínicas, paraclínicas y serología viral de las miocarditis en la Unidad Coronaria de la Fundación Clínica Médica Sur.

OBJETIVO ESPECÍFICO

Conocer y describir la correlación entre la forma de presentación clínica con los hallazgos en estudios de imagen y coronariografía de los pacientes con miocarditis de la Unidad Coronaria de la Fundación Clínica Médica Sur.

CRITERIOS OPERACIONALES

Edad

Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del ingreso en el expediente. Se mide en años cumplidos.

Género

Características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer.

Factor de riesgo cardiovascular

Variable endógena o exógena al individuo, controlable, que precede al comienzo de las enfermedades cardiovasculares y que está asociada a un incremento de la probabilidad de aparición de las mismas, y a la que podemos atribuir “responsabilidad”.

Hipertensión Arterial sistémica

Se define según los criterios de la JNC VII como:

Estadio 1: TAS 140-159 mmHg o TAD 90-99 mmHg

Estadio 2: TAS > 160 mmHg o TAD > 100 mmHg

Diabetes mellitus

Se define según criterios de la OMS:

Glucosa plasmática en ayunas >126 mg/dl

Prueba de tolerancia oral a la glucosa a las dos horas >200 mg/dl.

Glucosa plasmática al azar >200 mg/dl en un paciente con síntomas

Paciente ya con diagnóstico conocido de diabetes mellitus en tratamiento.

Tabaquismo

Pacientes con hábito de fumar tabaco, cualquiera que fuera su índice tabaquico.

Dislipidemia

Pacientes con alteración en la concentración de los lípidos sanguíneos:

Colesterol total > 200 mg/dL

Triglicéridos > 150 mg/dL

Cualquier cifra de colesterol y/o triglicéridos con tratamiento hipolipemiente.

Infección previa

Infección de vías respiratorias y/o gastrointestinal en los últimos 6 meses previos al momento de la presentación.

Dolor torácico

Sensación de dolor en región anterior del tórax al momento de la presentación. Sin tomar en cuenta características específicas.

Disnea

Sensación de "falta de aire" al momento de la presentación, ya sea en reposo o con el esfuerzo.

Clase funcional de la New York Heart Association (NYHA)

Valora la actividad física del paciente con Insuficiencia Cardíaca al momento de evaluar la disnea, 4 clases:

I: Actividad habitual sin síntomas. No hay limitación de la actividad física.

II: Tolerancia a actividad habitual, con ligera limitación de la actividad física, apareciendo disnea con esfuerzos intensos.

III: Actividad física inferior a la habitual, notablemente limitado por disnea.

IV: Disnea de mínimo esfuerzo o en reposo.

Fiebre

Temperatura superior a los 37.8°C al momento de la presentación.

Arritmias

Alteración del ritmo al momento de la presentación, durante exploración física o en el electrocardiograma de ingreso. Cualquiera que esta fuera (fibrilación auricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, extrasístoles ventriculares).

Hipotensión

Presión arterial sistólica < 90 mmHg y diastólica < 60 mmHg o Presión arterial media < 70 mmHg al momento de la presentación.

Elevación del segmento ST

Desnivel positivo del segmento ST, ya sea > o < a 0.5 mm, en dos o más derivaciones al momento de la presentación.

Depresión de segmento ST

Desnivel negativo del segmento ST en dos o más derivaciones al momento de la presentación.

Bloqueo de rama izquierda del Haz de His (BRDHH)

Complejo QRS > a 120 mseg

Ausencia d onda Q septal

Morfología típica en V1 rS o QS

Empastamiento de onda R en DI y V6

Bloqueo de rama derecha del Haz de His (BRIHH)

Complejo QRS > a 120 mseg

Activación septal normal

Morfología típica en V1 rSR'

Elevación de niveles de troponina

Niveles de troponina superior a 0.04 ng/mL (valor de corte deg Laboratorio de la Fundación Clínica Médica Sur), al momento del ingreso, su nivel máximo durante evolución y al egreso.

Elevación VSG

Niveles superiores a 15 mm/hr (valor de corte del Laboratorio de la Fundación Clínica Médica Sur).

Elevación Proteína C reactiva

Niveles superiores a 15 mg/L (valor de corte del Laboratorio de la Fundación Clínica Médica Sur).

FEVI

Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, se mide mediante ecocardiograma como porcentaje (%). Es normal si es superior a 50%.

Dilatación de cavidades derechas

Diámetro diastólico del ventrículo derecho a nivel basal mayor de 30 mm, diámetro diastólico a nivel medio-ventricular de 25 mm, y diámetro longitudinal > 60 mm.

Dilatación de cavidades izquierdas

Diámetro diastólico de 50 mm con volumen telediastólico mayor de 100 mL.

Alteraciones de la movilidad

Se diagnosticaron de acuerdo a la segmentación ventricular aceptada por la American Society of echocardiography de 17 segmentos y se consideró un trastorno de la movilidad al mostrar hipocinesia, acinesia, discinesia en alguno de los segmentos.

Derrame pericárdico

Se consideró la presencia de derrame pericárdico una separación de hojas de pericardio mayor de 3 mm.

Disfunción diastólica

Trastornos de la relajación del ventrículo izquierdo estratificados en grados, grado I patrón de relajación lento, grado II patrón de llenado pseudonormalizado, grado III patrón de llenado restrictivo, grado IV patrón de llenado restrictivo que no cambia con maniobras dinámicas. Se consideró la presencia de disfunción diastólica cuando se rectificaba con las otras variables que evalúan disfunción diastólica como la velocidad de propagación de la válvula mitral, el flujo de venas pulmonares, el cociente E/E'.

Miocarditis activa

Captación focal de medio de contraste subepicárdico, realce tardío asociado con alteraciones de la contractilidad en las imágenes de resonancia magnética.

Miocarditis viral

Imágenes de resonancia magnética diagnósticas de miocarditis activa y serología viral positiva para algún virus en específico.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo

UNIVERSO DE TRABAJO

Se revisaron los registros clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de miocarditis que ingresaron a la Unidad Coronaria de la Fundación Clínica Médica Sur, en el período comprendido de Enero de 2005 a Abril de 2010, con la finalidad de conocer los datos demográficos, clínicos, de perfil enzimático, perfil viral, electrocardiográficos, ecocardiográficos, de coronariografía y de imagen de resonancia magnética.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

INCLUSION:

1. Pacientes con diagnóstico de miocarditis de la Unidad Coronaria de la Fundación Clínica médica Sur en el periodo comprendido del 1 de enero al 31 de mayo de 2008.

EXCLUSION:

1. Pacientes con diagnóstico diferente a miocarditis de la Unidad Coronaria de la Fundación Clínica médica Sur en el periodo comprendido del 1 de enero al 31 de mayo de 2008.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los registros clínicos de todos los pacientes que ingresaron a la unidad coronaria en el período comprendido de Enero de 2005 a Abril de 2010 (n= 1750). Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de Miocarditis y se excluyeron todos los pacientes con diagnóstico diferente a Miocarditis, con la finalidad de conocer los datos demográficos, clínicos, de perfil enzimático, perfil viral, electrocardiográficos, ecocardiográficos, de coronariografía y de imagen de resonancia magnética para la posterior tabulación de los datos. Resultando un total de 26 pacientes que cumplieron con el criterio de inclusión. Utilizando hojas de cálculo en Excel 2007, y SPSS versión 17; se construyó la base de datos de los pacientes incluidos. Y se utilizó estadística descriptiva para evaluar variables demográficas, numéricas y nominales.

Las actividades arriba mencionadas se distribuyeron en el tiempo de la siguiente manera:

Actividad/semana	Abril Sem 1-2	Abril Sem 3-4	Mayo Sem 1-2	Mayo Sem 3-4	Junio Sem 1-2	Junio Sem 3-4	Julio Sem 1-2	Julio Sem 3-4
Realización del Marco Teórico	X	X						
Aprobación del Protocolo de Tesis			X	X				
Recopilación de la información de los expedientes					X			
Realización de Base de Datos						X		
Resultados y Análisis Estadístico							X	
Presentación del Trabajo Final								X

RESULTADOS

La Prevalencia de Miocarditis en la Fundación Clínica Médica Sur es de 0.014 pacientes/año. En cuanto al género se observó que 21 (80.76%) fueron hombres y 5 (19.23%) fueron mujeres (Tabla 1). La mediana de edad fue 33.5 (rango 17 – 60 años) (Tabla 1). Dentro de los factores de riesgo cardiovascular, ningún paciente contaba con antecedentes de Diabetes mellitus e Hipertensión arterial sistémica; sin embargo, 10 (38.46%) tenían antecedente de tabaquismo y 18 (69.23%) de dislipidemia (Tabla 1); 18 de ellos (69.23%) tenían antecedente de infecciones recientes (gastrointestinal, respiratorias y otras) (Tabla 1). Los 26 pacientes (100%) acudieron al servicio de urgencias por cuadro clínico caracterizado por dolor torácico; además 6 (23.07%) refirieron disnea, con clase funcional de la NYHA I 23 pacientes (88.46%) y en clase II 3 pacientes (11.56%), 8 (30.76%) fiebre; 5 (30.76%) arritmias y 1 (3.84%) con hipotensión (Figura 1). Sólo uno de los pacientes admitidos al servicio de urgencias por muerte súbita. Dentro de los cambios electrocardiográficos encontramos que 10 (38.46%) con elevación de segmento ST, 3 (11.53%) con infradesnivel del ST, 8 (30.76%) con bloqueo de rama del haz de His; 5 (62.5%) con bloqueo de rama derecha y 3 (37.5%) con bloqueo de rama izquierda; 3 (11.53%) con arritmias, 1 (33.33%) ritmo idioventricular y 2 (66.66%) extrasístoles ventriculares (figura 2). La localización más común de los cambios electrocardiográficos fue pared inferior en 11 pacientes (42.30%). El paciente que sufrió muerte súbita mostró en el electrocardiograma únicamente bloqueo de rama derecha, y se documentó fibrilación ventricular. Bioquímicamente se notó leucocitosis en 10 pacientes (38.46%), con predominio de neutrofilia, sin mostrar en ningún caso eosinofilia. Hubo elevación de Troponina I en 20 (76.92%), 6 (23.07%) mostraron una elevación de >0.04 – 1 ng/ml; 6 (23.07%) de 1.1 – 5 ng/ml; y, 8 (30.76%) de 5.1 - > 10 ng/ml. La media al ingreso fue 4.7973 ng/mL (rango 0.04 – 24.50 ng/mL), la máxima durante la evolución

8.69 ng/mL (rango 0.04 – 36.80 ng/mL), y al egreso 1.9450 ng/mL (rango 0.04 – 13.20 ng/mL) (Tabla 2) (Figuras 6, 5, 4).

Se solicitaron reactantes de fase aguda (VSG/PCR); a 11 (42.30%) VSG, y 2 de ellos (7.69%) estaban por arriba de límites normales, la media 7.318 mm/hr; a 12 (46.15%) PCR, de los cuales sólo 5 (19.23%) estaban por arriba de límites normales, la media fue 13.605 mg/L. A 15 (57.69%) se les solicitó perfil viral, sin embargo, sólo en 1 caso se pudo demostrar infección aguda por VEB. Mediante ecocardiograma se detectó media de FEVI 61.14% (rango 45% - 75%); 1 paciente (3.84%) con disminución de FEVI y FEVD (< 50%); 6 (23.07%) con dilatación de cavidades, 5 (19.23%) con dilatación de cavidades derechas y 1 (3.84%) cavidades izquierdas; 12 (46.15%) con alteraciones de la movilidad, de predominio hipocinesia inferolateralmedia; 5 (19.23%) con derrame pericárdico. Trece de los pacientes (50%), incluidos los 10 pacientes con cuadro clínico parecido a IAM, fueron llevados coronariografías, todas ellas mostraron arterias coronarias normales. A 19 (73.07%) se les realizó IRM con lo que se hizo el diagnóstico de Miocarditis aguda. A 1 paciente (3.84%) se le realizó gamagrama con galio para diagnóstico de miocarditis. La localización más frecuente de las lesiones por IRM fue inferolateral y anterior. Ninguno de los pacientes se sometió a biopsia endomiocárdica. El tratamiento fue prácticamente a base de AINE's (en 23 pacientes 88.46%), los más utilizados fueron Ibuprofeno en 13 pacientes (50%) e Indometacina en 8 (30.76%), otros AINE's en 5 (19.23%). Sólo 1 paciente requirió apoyo vasopresor (Norepinefrina), 5 (19.23%) Betabloqueador, 4 (15.38%) IECA, 5 (19.23%) ARA. Todos los pacientes fueron dados de alta por mejoría, con una estancia intrahospitalaria promedio de 3.2 días (rango 1 – 7 días). No se registro mortalidad en nuestra serie de casos.

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

La prevalencia de miocarditis en México es muy difícil de precisar, tal como en el resto del mundo, ya que hasta el momento sigue siendo un diagnóstico de exclusión, dado a que en pocas ocasiones se sospecha y se hace un abordaje diagnóstico adecuado. El término miocarditis significa “inflamación del miocardio”. Es de etiología variable, aunque la causa más común y más estudiada es la viral. En este estudio procuramos limitar la observación a casos nuevos con evolución aguda o subaguda.

Revisamos de forma retrospectiva nuestra serie de casos, sabiendo las limitaciones que este tipo de estudios tienen. Mostró un grupo donde 69.23% de los pacientes tenían un antecedente de infección en los últimos 6 meses (de predominio vías respiratorias superiores -83%-). Esto concuerda con lo publicado en estudios previos sobre miocarditis, donde reportan que es resultado de un proceso iniciado por una infección menor “flu-like”. Los virus más comúnmente asociados son Coxsackie y adenovirus.

Desde que se dispone de medios para expandir ácidos nucleicos a través de reacción en cadena de polimerasa se han hecho estudios *post mortem*, en biopsias endomiocárdicas y en sangre periférica en humanos, así como estudios experimentales en animales o células aisladas para identificar RNA de enterovirus y RNA específicos de virus Coxsackie en sujetos con miocarditis o MD idiopática presumiblemente de origen viral. Los estudios experimentales, muestran un panorama distinto, debido a que el control que se lleva en un estudio como estos, no es posible traspolarlo a nuestra práctica diaria. De modo que, en el diagnóstico clínico las técnicas biomoleculares aún no tienen impacto, y por otro lado no están accesibles.

En nuestra serie de casos, no se realizó biopsia endomiocárdica y por ende tampoco técnicas biomoleculares para el diagnóstico de miocarditis viral. Únicamente, en uno de los casos fue útil la serología viral, siendo positiva para infección aguda por Epstein Barr (títulos >1:160) al momento del ingreso.

La mayoría de nuestros pacientes eran jóvenes y no contaban con factores de riesgo cardiovascular. El 100% de los casos se presentaron con dolor torácico, el 23.07% con disnea, en clase funcional de la NYHA I, la mayoría de ellos. Un paciente debutó con fibrilación ventricular y muerte súbita, se llevó a coronariografía descartando lesiones en arterias coronarias significativas, requirió apoyo vasopresor (norepinefrina) durante 48 hrs, el ecocardiograma con hipocinesia inferior y septal posterior, con FEVI 54%, con ligera dilatación de cavidades derechas. El resto de los pacientes también con cambios electrocardiográficos en pared inferior, 38.46% con elevación del segmento ST y elevación de troponina I, por arriba del corte (0.04 ng/mL), simulando infarto agudo del miocardio, por lo que fueron sometidos a coronariografía, también con arterias coronarias normales. Esto reafirma que en pacientes jóvenes, sin factores de riesgo, con presentación clínica y electrocardiográfica de infarto del miocardio, debe tomarse en cuenta a la miocarditis como diagnóstico diferencial.

Sólo uno de los pacientes presentó fracción de expulsión del ventrículo derecho de 40%, lo cual le confiere peor pronóstico en cuanto a sobrevida y necesidad de trasplante cardíaco a 5 años. Lo que nos da la pauta de hacer un seguimiento para pacientes con esta característica.

No hubo una contribución mayor en otros estudios de laboratorio, que, por otra parte, se solicitaron sin un patrón definido. No a todos los pacientes se les solicitaron reactantes de fase aguda (VSG/PCR), y en algunos casos a los que se les solicitó, no

mostraron elevación, a pesar de que se confirmó miocarditis aguda mediante resonancia magnética.

En cuanto al ecocardiograma, los hallazgos más frecuente encontrados fueron dilatación de cavidades derechas e hipocinesia inferolateral, sólo en un caso con disfunción ventricular izquierda y uno con disfunción ventricular derecha; en ninguno se reportó edema tisular, ni lesiones sugestivas de cicatrices miocárdicas.

Los estudios de gabinete orientados a identificar miocarditis en esta serie quedan limitados a la resonancia magnética cardiovascular con contraste, sólo en un caso se solicitó gammagrama con Galio 67. En un estudio que comparó biopsia y gammagrafía con Ga67, 5 de 6 casos con miocarditis probada en biopsia dieron captación positiva del radionúclido en el miocardio, y sólo 9 de 63 casos negativos en biopsia fue positivo a Ga67. Ese radionúclido ha sido capaz de detectar inflamación en endocardio, abscesos del miocardio, granulomas por sarcoidosis y en pericarditis, así que por su alta sensibilidad se ha usado con éxito en el estudio de miocarditis, aunque, por supuesto tiene limitaciones de especificidad. En nuestra serie, en el único estudio que se solicitó no fue capaz de demostrar miocarditis. En cuanto a la Resonancia Magnética Cardiovascular, fue capaz de demostrar miocarditis aguda en 73.07% de los casos, donde los hallazgos más comúnmente encontrados fueron en pared infero-lateral, correlacionando con los hallazgos electrocardiográficos, no así con los hallazgos ecocardiográficos; lo cual es congruente lo publicado por Marnach et al y Kontogianni et al. e sus respectivos estudios.

El manejo de la miocarditis aguda tiene dos aspectos: el sindromático que está dictado por la presencia o no de falla cardíaca y/o trastornos del ritmo y conducción y que puede ser suficiente, pues una proporción importante de pacientes mejoran a lo largo de

la evolución; y el orientado a suprimir la posible contribución inmune/ autoinmune en la patogenia de la enfermedad. Como ya hemos visto previamente, se han hecho múltiples estudios para demostrar la utilidad del tratamiento inmunosupresor, con inmunoglobulina, interferón, esteroides e inhibidores de calcineurina (ciclosporina), no demostrado ser eficaz, excepto los dos últimos (esteroides e inhibidores de calcineurina) en aquellos casos en los que los sujetos tengan enfermedades sistémicas autoinmunes, tales como, LES, polimiositis o, sarcoidosis. En nuestra serie de casos, no se utilizó inmunoglobulina; sólo en un caso se utilizó prednisona, debido a que el paciente había sido sometido a craniectomía para resección de astrocitoma, y ya tenía establecido el tratamiento con la misma, sólo se continuo. Sólo se utilizaron AINE's, principalmente ibuprofeno e indometacina, sin mostrar diferencias en evolución y tiempo de estancia intrahospitalaria.

Este estudio es de gran importancia médica, ya que nos permite conocer la prevalencia real y las características tanto clínicas como paraclínicas de todos los pacientes que llegan a la Unidad Coronaria de la Fundación Clínica Médica Sur con diagnóstico de dolor torácico en los que se corroboró Miocarditis; sin embargo tiene limitaciones de metodología, los datos se adquieren en forma retrospectiva y donde los métodos de estudio y tratamiento no son planeados, existe el sesgo de información y sesgo de recolección de datos. Este estudio puede ser la base para estandarizar protocolos para diagnóstico y tratamiento.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de Miocarditis en la Fundación Clínica Médica Sur fue 0.014 pacientes/año. En 38.46% la presentación clínica fue similar a IAM, la mayoría de pared inferior. Se realizó coronariografía al 50% de los pacientes para excluir etiología isquémica; confirmando diagnóstico de miocarditis mediante IRM cardíaca. En un caso se pudo confirmar etiología viral por VEB mediante serología. En ninguno de los pacientes fue necesaria la realización de biopsia endomiocárdica. Los AINE's más utilizados fueron ibuprofeno e indometacina. La evolución de todos los pacientes fue hacia la mejoría, sólo en 1 caso se observó disminución de función ventricular derecha, el cual tiene peor pronóstico en relación a supervivencia a 5 años, con respecto a los pacientes que no tienen deterioro de la función ventricular derecha. Se requerirá continuar el seguimiento de estos pacientes a 5 años para evaluar la supervivencia a 5 años. Este estudio es de gran importancia médica, ya que nos permite conocer la prevalencia real y las características tanto clínicas como paraclínicas de todos los pacientes que llegan a la Unidad Coronaria de la Fundación Clínica Médica Sur con diagnóstico de dolor torácico en los que se corroboró Miocarditis.

ANEXO

TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla 1. Características de los pacientes al ingreso	
	Grupo en estudio (n=26)
Mediana de edad (años)	33.5
Género (M/F)	21/5
Factores de riesgo cardiovascular	
Diabetes mellitus	0 (0%)
HAS	0 (0%)
Tabaquismo	10 (38.46%)
Dislipidemia	3 (11.53%)
Infección en los últimos 6 meses	18 (69.23%)
Dolor torácico	26 (100%)
Disnea	6 (23.07%)
Clase funcional NYHA	
I	23 (88.46%)
II	3 (11.56%)
Fiebre	8 (30.76%)
Arritmias	5 (19.23%)
Hipotensión	1 (3.84%)
Cambios electrocardiográficos	
Elevación de segmento ST	10 (38.46%)
Depresión de segmento ST	3 (11.53%)
BRHH	8 (30.76%)
Arritmias	3 (11.53%)
Leucocitos	10 (38.46%)
Elevación niveles de Troponina al ingreso	20 (76.92%)
> 0.04 - 1 ng/ml	6 (23.07%)
1.1 – 5 ng/ml	6 (23.07%)
5.1 - > 10 ng/ml	8 (30.76%)
VSG > 15 mm/hr	2 (7.69%)
Proteína C reactiva > 7.4 mg/L	5 (19.23%)
Ecocardiograma	
FEV < 50%	1 (3.84%)
Dilatación de cavidades	6 (23.07%)
Derechas	5 (19.23%)
Izquierdas	1 (3.84%)
Alteraciones de la movilidad	12 (46.15%)
Derrame pericárdico	5 (19.23%)

Tabla 1. Datos demográficos.

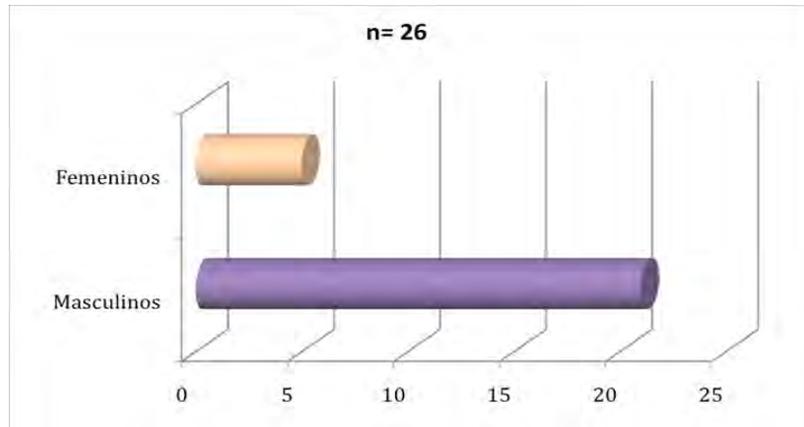


Figura 1. Distribución poblacional por género.

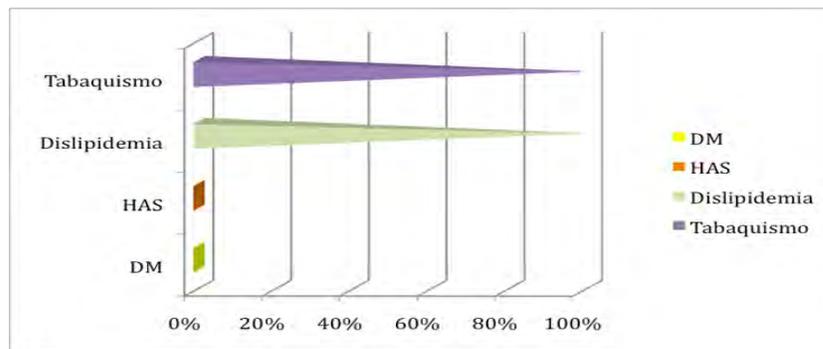


Figura 2. Factores de riesgo cardiovascular.

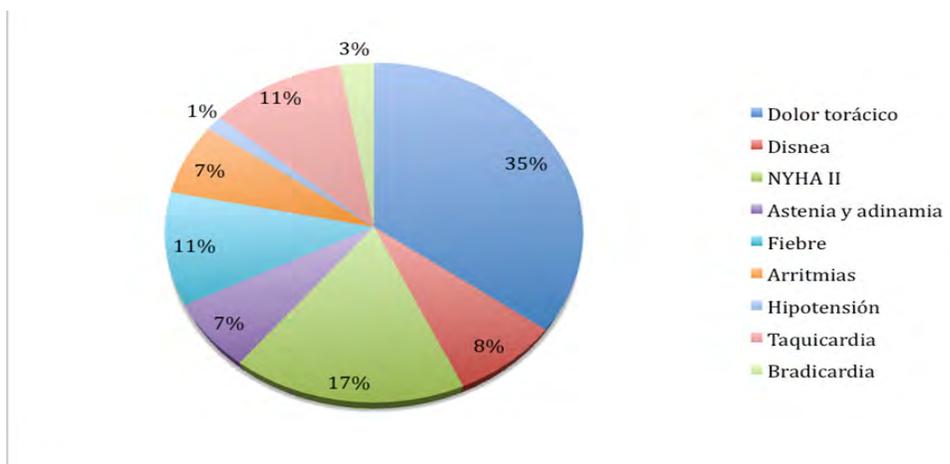


Figura 3. Distribución de signos y síntomas presentados al ingreso.

	Media	IC
Troponina al ingreso	4.7973 ng/mL	1.81 - 7.77
Troponina máxima	8.6986 ng/mL	4.05 - 13.8
Troponina al egreso	1.5450 ng/mL	0.29 - 3.59

Tabla 2. Niveles de troponina al ingreso, pico máximo durante la evolución y al egreso. (Nivel de corte del Laboratorio de la Fundación Clínica Médica Sur 0.04 ng/mL)

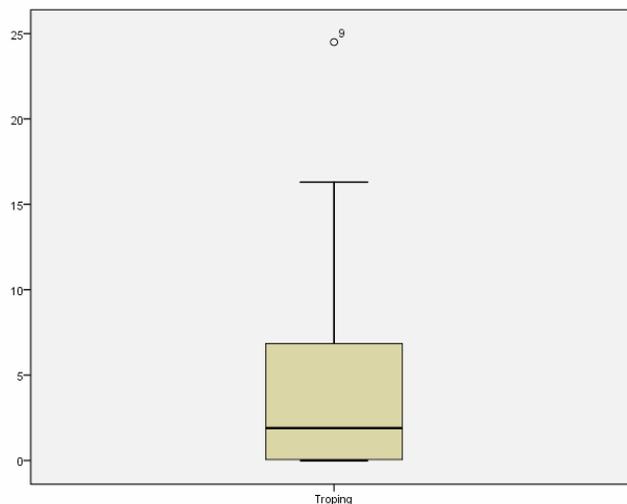


Figura 4. Media de niveles de troponina al ingreso. (media 4.7973 ng/mL)



Figura 5. Media de niveles de troponina máximo durante la evolución. (media 8.6986 ng/mL)

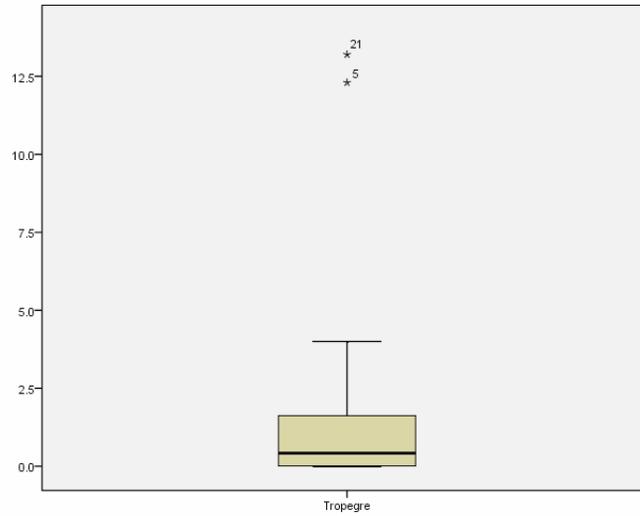


Figura 6. Media de niveles de troponina máximo durante la evolución. (media 1.5450 ng/mL)

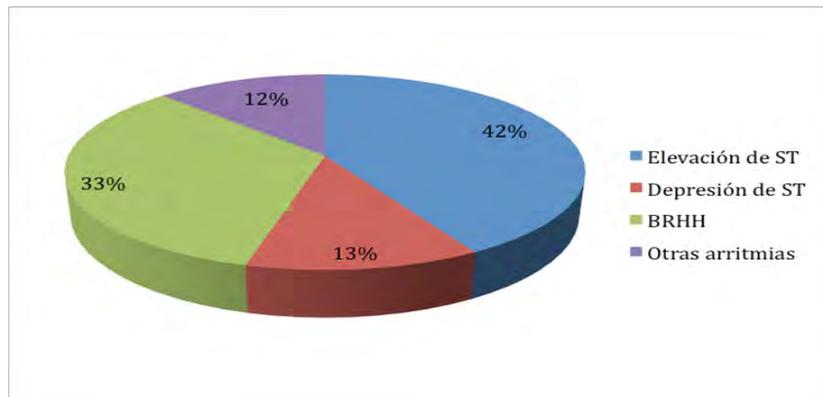


Figura 7. Cambios electrocardiográficos.

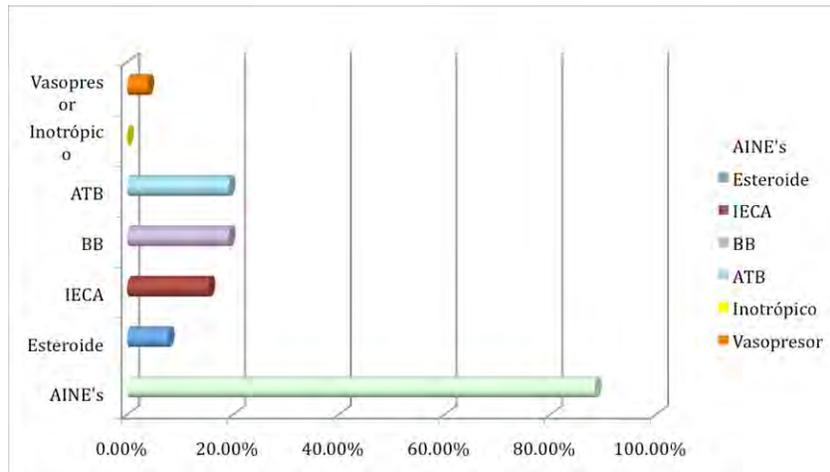


Figura 8. Distribución de tratamiento.

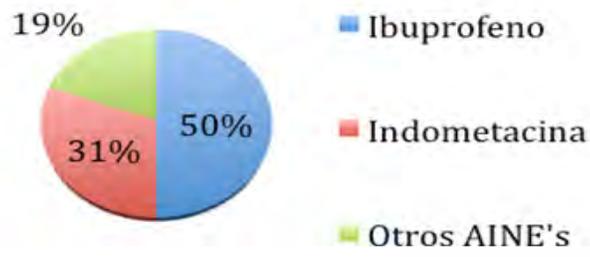


Figura 9. AINE's más utilizados.

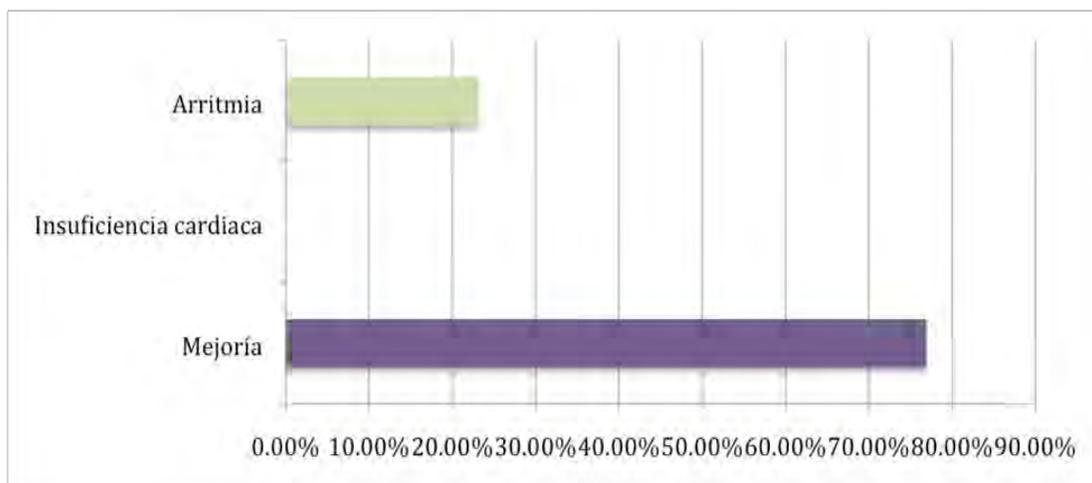


Figura 10. Evolución clínica

BIBLIOGRAFIA

1. Liu Peter P, Mason Jay W.: **Advances in the understanding of Myocarditis.** *Circulation* 2001;104:1076-1082.
2. Feldman Arthur M, McNamara Dennis. **Myocarditis.** *New Journal England of Medicine.* 2000; 343;19:1388-1498.
3. Magnani Jared W, Dec G. William. **Myocarditis.** *Current Trends in Diagnosis and Treatment. Circulation* 2006: 876-890.
4. Cooper Leslie T Jr. **Myocarditis.** *The New England Journal of Medicine* 2009; 360:15: 1526-1538.
5. Baughman Kenneth L. **Diagnosis of Myocarditis. Death of Dallas Criteria.** *Circulation* 2006; 113: 593-595
6. Ansari Azam, Maron Barry J, Berntson Daniel G. **Drug-Induced Toxic Myocarditis.** *Texas Heart Institute Journal* 2003;30:1:76-79.
7. Dennert Robert, Crijns Harry J, Heymans Stephane. **Acute Viral Myocarditis.** *European Heart Journal* 2008; 29: 2073-2082.
8. Yajima Toshitaka, Knowlton Kirk U. **Viral Myocarditis From the perspective of the virus.** *Circulation* 2009; 119:2615-2624)
9. Maier Reinhard, Krebs Philippe, Ludewig Burkhard. **Immunopathological basis of Virus-induced Myocarditis.** *Clinical & Developmental Immunology* 2004; 11 (1):1-5

10. Kim Kyung-Soo, Hufnagel Günter, Chapman Nora M. **The Group B coxsackieviruses and myocarditis.** Reviews en Medical Virology 2001; 11: 355-368.
11. Abbate Antonio, Sinagra Gianfranco, Bussani Rossana, et al. **Apoptosis in Patients with Acute Myocarditis.** American Journal of Cardiology 2009; 104: 995-1000.
12. Mahrholdt Heiko, Wagner Anja, Deluigi Claudia C, Kipert Eva et al. **Presentation, Patterns of Myocardial Damage, and Clinical Course of Viral Myocarditis** 2006; 114: 1581-1590.
13. Pauschinger M, Noutsias M, Lassner D, schuktheiss H, Kuehl U. **Inflammation, ECG changes and pericardial effusion. Whom to biopsy in suspected myocarditis.** Clinical Research in Cardiology 2006, 95: 569-583.
14. Guillén-Ortega Fernando, Soto María Elena, Reyes Pedro A. **Miocarditis Aguda Primaria. Experiencia de 10 años en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.** Archivos de Cardiología de México 2005;75 (S3): 81-88
15. Familiar López Itziar, Herrera Bello Héctor. **Miocarditis Viral.** Médica Sur 2006; 13 (3): 122-128.
16. Nwizu Chidi, Onwuanyi Anewke. **Acute Myocarditis Presenting as Cardiac Tamponade.** Journal of the National Medical Association 2004; 96: 1503-1506
17. Dec GW, Waldman H, Southern J, Fallon JT, Hutter Am, Palacios I. **Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction.** J Am Coll Cardiol. 1992;20:85-89.

18. Angelini A, Calzolari V, Calebrese F, Boffa GM, Maddalena F, Chioin R, Tjiene G. **Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis.** Heart. 2000;84:245-250.
19. Sarda L, Colin P, Boccara F, Daou D, Lebtahi R, Faraggi M, Nguyen C, Cohen A, Salma MS, Steg PG, LeGuludec D. **Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms.** J Am Coll Cardiol. 2001;37:786-792.
20. Dec GW. Introduction to clinical myocarditis. In: Cooper LT, ed. **Myocarditis: From Bench to Bedside.** T_towa, NJ: Humana Press; 2003: 257-281.
21. Cappola TP, Felker GM, Kao WH, Hare JM, Baughman KL, Kasper EK. **Pulmonary hypertension and risk of death in cardiomyopathy: Patients with myocarditis are at higher risk.** Circulation. 2002;105:1663-1668.
22. Hunt SA, Abraham WT, Chin Mh, Feldman AM_ et al. **ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure).** Circulation. 2005;112:1825-1852.
23. Parrillo JE, Cunnion RE, Epstein Se, Parker MM, Saffredini AF, Brenner M, Schear GL, Palmeri ST, Cannon RO, Alling D. **A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy.** N Eng J Med. 1989;321:1061-1068.

24. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, Moon TE. **A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The myocarditis Trial Investigators.** N Eng J Med. 1995;333:269-275.
25. Wojnicz R, Nowakany-Kozielska E, Wojciechowska C, Glanowska G, Wilezewski P, Niklewski T, Zembala M, Polonski L, Wodniecki J, Rozek MM. **Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy; two year follow-up results.** Circulation. 2001;104:39-45.
26. Gullestad L, Aass H, Fjeld JG, Wikeby L, Andreassen AK, Ihlen H, Simosen S, Kjekshus J, Nitter-Hauge S, Ueland T, Lien E, Froland SS, Aukrust P. **Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure.** Circulation. 2001;103:220-225.
27. Daliento L, Calabrese F, Tona F, Caforio AL, Tarsia G, Angelini A, Thiene G. **Successful treatment of enterovirus-induced myocarditis with interferon-alpha.** J Heart Lung Transplant. 2003;22:214-217.
28. Miric M, Vasiljevic J, Bojic M, popovic Z, Keserovic N, Pesic M. **Long-term follow up of patients with dilated heart muscle disease treated with human leucocytic interferon alpha or thymic hormones: initial results.** Heart. 1996;75:596-601.
29. Lauer Bernward et al. **Cardiac Troponin T in Patients With Clinically Suspected Myocarditis.** JACC 1997. 30 (5):1354–9.
30. Jeseric Michael et al. **Non-invasive imaging in the diagnosis of acute viral myocarditis.** Clin Res Cardiol (2009) 98:753–763

31. Hadi N, William Dec et al. **Noninvasive Imaging in Myocarditis.** Journal of the American College of Cardiology 2006;48:2085–93.
32. Ming-Yow H et al. **Gallium 67 Scintigraphy in Diagnosis of Acute Myocarditis.** Texas Heart Institute Journal 2007;34:305-9.
33. Wu et al. **Current role of endomyocardial biopsy in the Management of dilated cardiomyopathy and myocarditis.** May Clin Proc. 2001;76:1030-1038.