



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
Programa único de especializaciones médicas

□ □ Fundación clínica Médica Sur

**“Presentación clínica y patrones de daño miocárdico por resonancia magnética en miocarditis viral”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**DR. MARCO JULIO FLORES ALDAMA**

**TUTOR DE TESIS:**

**JUAN EUGENIO COSME LABARTHO,**

**ERNESTO ROLDAN VALADEZ**

**MÉXICO 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## AGRADECIMIENTOS

Durante la realización este trabajo es importante mencionar aquellas personas que de una u otra forma se vieron involucradas y me permitieron poder llevar a cabo esta investigación.

Primero quisiera agradecer al Dr. Ernesto Roldan Valadez porque el desarrollo y planeación de esta investigación no se hubiera realizado. Dr. Roldan no ha sido solamente un maestro sino un ejemplo, al igual que yo muchos de los residentes en formación lo encontramos para que nos enseñe las bases de investigación que nos formara. Me hizo hacer posible mis sueños.

Agradecer a la Dr. Martha Morelos Guzmán ya que la idea de este trabajo fue suya y que compartió conmigo.

Al Dr. Juan Cosme Labartha quien por destino siempre ha estado para apoyarme como en este caso.

También quiero agradecer a mis maestros de medicina interna quienes puedo decir que soy resultado de sus enseñanzas y ejemplo. Dr. Octavio González Chon, Dra. Carmen Zavala García, Dr. Alfredo López Ponce y Dr. Rafael Vidal Tamayo.

## DEDICATORIA

Quiero agradecer a la vida por llevarme por este camino de estudio y dedicación, que en cada experiencia me formo como el medico que soy actualmente y seré. A la familia, amigos y todos aquellos que me encontrado en el camino para enseñarme a seguir adelante.

También quiero agradecer a mis maestros quienes compartieron sus sueños conmigo y me hicieron creer más allá de mí.

Mis compañeros por ser mi apoyo para continuar esta labor tan extenuante.

## Índice General

1. Introducción
  - 1.1 Prevalencia
  - 1.2 Etiología
  - 1.3 Fisiopatología
  - 1.4 Manifestaciones clínicas
  - 1.5 Estudios de laboratorio
  - 1.6 Estudios de Imagen
  - 1.7 Hallazgos Histológicos
  - 1.8 Diagnóstico
  - 1.9 Tratamiento
2. Planteamiento del problema
3. Justificación
4. Hipótesis
5. Material y Métodos
6. Análisis Estadístico
7. Resultados
8. Discusión
9. Conclusiones
10. Recomendaciones
11. Anexo
12. Bibliografía

## 1. Introducción

El término miocarditis describe las alteraciones inflamatorias del músculo cardíaco por causas infecciosas y no infecciosas. En la enfermedad aguda, el dolor torácico de origen súbito, disnea, fallo cardíaco congestivo con cámaras ventriculares normales o agrandadas, la presencia de arritmias ventriculares y alteración en los segmentos ST-T en presencia de enzimas cardíacas elevadas (CK/CKMB o troponina T) son altamente sospechosas de una miocarditis viral aguda, si otras causas de enfermedad cardíaca aguda con presentación clínica similar han sido excluidas [1].

Es necesario contar con una angiografía de arterias coronarias para confirmar el diagnóstico de miocarditis viral aguda ya que de lo contrario no podría ser clínicamente distinguida de un síndrome coronario agudo. En las fases sub aguda y crónica después de dos o cuatro semanas, la mayoría de las características clínicas sugestivas de miocarditis aguda han sido resueltas. Los pacientes se presentan con molestias no características tales como angina, disnea, fatiga, capacidad física disminuida, o arritmias en presencia de una función ventricular sistólica o diastólica conservada o deteriorada; o con hallazgos de cardiomiopatía dilatada idiopática. La literatura ha reportado que no existe un fenotipo viral específico de la miocarditis o la miocardiopatía inflamatoria. La mayoría de las infecciones virales no agudas son asintomáticas u oligosintomáticas y por lo tanto, tales infecciones frecuentemente no son reconocidas de manera prematura como causas posibles de una enfermedad cardíaca de comienzo tardío. El desafío diagnóstico clínico se vuelve aún más complicado por los perfiles virales complejos del miocardio con la presencia de diferentes especies y subtipos virales, diferentes cargas virales, patógenos reactivados, todos los cuales pueden estar presentes en presencia o ausencia de un proceso inflamatorio. La resonancia magnética ha sido aceptada como herramienta diagnóstica que proporciona además información pronóstica; cuando ésta detecta cicatrices y fibrosis que se desarrollaron tempranamente, la recuperación completa es menos probable en pacientes con estos hallazgos que los que no muestran datos de daño crónico [1].

La miocarditis aguda se diagnostica hasta en un 75% de los pacientes con dolor torácico agudo y niveles de troponinas séricas elevadas durante su ingreso, estos pacientes pueden presentar obstrucción de arterias coronarias durante el cateterismo invasivo [2]. El evaluación de autopsias de rutina de forma aleatoria, la miocarditis he encontrado en un 0.6 % de los pacientes [3]. Se ha estimado que la miocarditis es la causa subyacente de cardiomiopatía dilatada previamente clasificada como idiopática en un 9% de los casos [4]. Clínicamente, se ha considerado a la miocarditis responsable de un 20% de las muertes en adultos jóvenes menores de 40 años [5] y en reclutas de la Fuerza Aérea de los Estados Unidos de América [6].

La resonancia magnética cardiovascular (RMC) es una herramienta diagnóstica no invasiva con metodología ya definida para el diagnóstico de miocarditis aguda y crónica [7-11]. El diagnóstico de miocarditis con equipos de resonancia de 1.5 tesla se fundamentan el hallazgo de al menos dos de los tres criterios de “Lake Louise” [7]:

1. aumento en la intensidad de señal del miocardio regional o global en las imágenes ponderadas en secuencia T2 (proporción  $T2 \geq 2.0$ ),
2. aumento del realce miocárdico temprano con gadolinio (proporción mayor  $\geq 4.0$ ),
3. al menos una lesión no isquémica, focal, y la secuencia inversión recuperación con realce tardío al gadolinio.

### **1.1 Prevalencia**

Su prevalencia e incidencia han sido difícil de establecer con exactitud por su gran diversidad de manifestaciones clínicas. En estudios postmortem en donde se estudiaron las causas de muerte súbita en adultos jóvenes encontraron una prevalencia de 8.6% a 12%. (18,19), también en estudios prospectivos se encontró en 9% de las cardiomiopatías dilatadas. (20) En autopsias en pacientes con VIH se encontró con una prevalencia de hasta 50%. (21)

La miocarditis viral es la forma más común excepto en Centroamérica y Sudamérica donde la enfermedad de Chagas es la más prevalente. Se ha reportado en más del 10% de las autopsias en hospitales generales la presencia de miocarditis y en el 5 al 15% de los pacientes que padecen enfermedades infecciosas comunes. (22)

También se reporta mayor incidencia en verano e invierno, cuando hay un aumento en las infecciones respiratorias y gastrointestinales, aunque no se encuentran estudios que avalen esta observación.

### **1.2 Etiología**

Existe una gran diversidad de causas de miocarditis incluyendo infecciosas, autoinmunes, tóxicas, células grandes, linfocítica, eosinofílica e idiopática. La miocarditis viral que es la más frecuente de todas, tiene una gran diversidad de agentes en donde se incluyen: adenovirus, Cosackie, Influenza A, Influenza b, Para influenza, Epstein Barr, VIH, CMV, Parvovirus B19, virus de hepatitis, etc. Los patógenos bacterianos destacan Estreptococo, Clamidia, Lyme y Micoplasma. Lupus Eritematoso Sistémico es la causa más frecuente de enfermedades autoinmunes. También los protozoarios como Chagas son una causa relevante principalmente en Latinoamérica. A pesar de estudios vigorosos muchas veces no se llega encontrar un agente etiológico por lo cual se clasifican en idiopáticos. (21,22)

Por décadas se reportó que la causa viral más frecuente era secundario a Cosackie B19 y adenovirus. Pero actualmente se encontró que la prevalencia difiere de acuerdo a la ubicación geográfica, por ejemplo en Europa se reportó mayor prevalencia de Parvovirus B19 que en Estados Unidos y en Japón mayor asociación con virus de hepatitis C. También la mejoría en las técnicas diagnósticas han permitido detectar otros agentes etiológicos. (23, 24, 25)

### **1.3 Fisiopatología**

Se describen 3 fases sobre la fisiopatología en miocarditis viral. La primera se debe a una invasión miocárdica directa por virus cardiotrópicos, en una segunda fase se produce activación del sistema inmune principalmente células CD 4+ con expansión de células B generando anticuerpos anti-corazón “anti-heart antibodies” y por ultimo liberación de reactantes inflamatorios dando como resultado destrucción de los miocitos. (26)

Virus cardiotrópicos como Cosackie y adenovirus durante el periodo de viremia se unen a receptores miocárdicos presentando endocitosis y transfiriendo su RNA para continuar con la transcripción viral. Al percatare el sistema inmunológico se produce activación del sistema inmune y liberación de citocinas inflamatorias (IL-1, IL-2, factor de necrosis tumoral e interferón gama) y especies reactivas de oxígeno. También se da activación de la óxido nítrico sintetasa que tendrá como función inhibir la replicación viral pero también se asociara a mayor inflamación. Por último los autoanticuerpos destruirán las proteínas estructurales de los miocitos con la finalidad de impedir la replicación viral. (27)

Por lo tanto se puede decir que la miocarditis no es propiamente por daño directo del virus sino secundario a la respuesta inmunológica del huésped y de acuerdo a la intensidad de ella serán las complicaciones que podrá desarrollarse.

### **1.4 Manifestaciones Clínicas**

Se presenta en pacientes jóvenes donde se puede observar un abanico de manifestaciones desde asintomático hasta choque cardiogénico.

En el estudio “Myocarditis Treatment Trial” (28) se reportó hasta el 89% de los pacientes con un cuadro prodrómico viral con fiebre, mialgias, síntomas respiratorios o gastrointestinales. También se describe hasta 50% con antecedente de infección respiratoria o gastrointestinal.

Las manifestaciones clínicas aparecerán de 7 a 10 días de los síntomas prodrómicos, dentro de las manifestaciones cardiacas podemos encontrar fatiga, disminución a la tolerancia del ejercicio, palpitaciones, dolor precordial y sincope. También es el gran imitador de síndromes coronarios agudos presentando

alteraciones electrocardiográficas y elevación de enzimas cardíacas, pero la diferencia es que presentara alteraciones electrocardiográficas en más de un territorio vascular y por ecocardiograma se encontrara disfunción global. Se describen diferentes alteraciones en el ritmo cardíaco como bloqueos cardíacos, arritmias auriculares y taquicardia ventricular, aunque esta última se considera poco frecuente.

A la exploración física puede ser normal, presentar signos de insuficiencia cardíaca o hasta choque cardiogénico.

La presentación más severa conocida como miocarditis fulminante donde presentara compromiso hemodinámico severo con requerimiento de vasopresores, Liberman et al reporto una prevalencia del 10.2%. (29)

### **1.5 Estudios de laboratorio**

No hay un estudio de laboratorio específico pero por lo general se toman laboratorios generales como biometría hemática, química sanguínea, biomarcadores cardíacos y panel viral.

Los biomarcadores cardíacos por lo general se toman niveles séricos de CPK-MB, mioglobina y troponina I, siendo superior esta última. Lauer et al (30) reportaron elevación de troponina I (>0.1mg/ml) en el 35% de 80 pacientes con sospecha de miocarditis, describiendo una sensibilidad para detección de miocarditis del 53%, especificidad del 94%, valor predictivo positivo del 93% y 56% de valor predictivo negativo. También se realizaron estudios para medir niveles de velocidad de sedimentación globular, complemento, citocinas inflamatorias y anticuerpos anti-corazón pero la sensibilidad y especificidad eran bajas. Entre otros hallazgos podemos encontrar leucocitosis, trombocitosis, acidosis metabólica y datos de falla orgánica múltiple (elevación de enzimas hepática y de creatinina).

La detección viral he presentado una evolución a lo largo de los años anteriormente se realizaba detección viral en biopsia endomiocárdica con hibridación in situ principalmente de RNA de enterovirus, por consecuencia la detección era baja y no se podía hacer una correlación con las manifestaciones clínicas, radiológicas y viral. Actualmente con la introducción de cadenas de polimerasas para distintos virus se aumentó la detección y se conocieron nuevos virus cardiotrópicos.

Ahora no solamente conocemos al Cosackie virus sino también otros como Adenovirus, Hepatitis, Influenza, VIH, Herpes, Parvovirus, Echovirus entre otros. Esto ha llevado en los últimos años a encontrar que los agentes virales difieren de una región a otra. Aunque todavía falta determinar si hay diferencia entre la presentación y pronóstico de acuerdo a los diferentes virus.

### **1.6 Estudios de imagen**

Existen una diversidad de estudios de imagen no invasivo para el diagnóstico de miocarditis donde se incluyen ecocardiograma, imagen nuclear con gadolinio y resonancia magnética. La recomendación inicial es el ecocardiograma. Pinamonti et al (31) realizaron estudio retrospectivo en 42 pacientes con miocarditis confirmada por biopsia donde se demostró que la disfunción ventricular izquierda con conservación en los diámetros era el hallazgo más común en el 69% de los pacientes, también se presentó el 23% con disfunción ventricular derecha. También reporto que los pacientes con dolor precordial o bloqueo cardiaco no presentaban disfunción cardiaca. Posteriormente en el estudio “Myocarditis Treatment Trial” se determinó que la miocarditis aguda se acompañaba de aumento de volúmenes del ventrículo izquierdo. (32) Entre las desventajas de la ecocardiografía se encuentra la incapacidad para distinguir la miocarditis de otras formas de miocardiopatía.

El estudio de imagen con mayor sensibilidad y especificidad se encuentra la resonancia cardiaca con contraste. No solamente permite la visualización anatómica y morfológica del corazón sino también la motilidad y función. También entre sus ventajas se encuentra localizar posibles zonas para realización de biopsia. Posteriormente Mahrodt et al (33) demostró que los pacientes con sospecha de miocarditis con realce tardío por resonancia magnética 19 de 21 fueron compatibles por biopsia mientras los que no presentaban solo 1 de 7. Por consecuencia se diseñaron los criterios diagnósticos de “Lake Louis” que se basan en la presencia de edema o sangre negra en T2 más alguno de los siguientes que puede ser reforzamiento precoz en T1 o reforzamiento tardío en T2.

También se encontraron lesiones por RM que con otros estudios invasivos no lograban visualizar, al realizarse posteriormente más análisis se encontró que la miocarditis viral presentaba más afección a la pared libre del ventrículo con afección de predominio epicardio algo que contrasta con los pacientes de origen vascular que son de origen subendocardico.

### **1.7 Hallazgos histológicos**

Se describe la infiltración de células inflamatorias a nivel miocárdico con necrosis y/o degeneración de los miocitos adyacentes sin asociación a lesión isquémica por territorios de arterias coronarias. Se realizan procedimientos invasivos solamente con la finalidad de realizar diagnósticos diferenciales o si el cuadro clínico se presenta de forma atípica. Ya que la afección miocárdica puede ser global o focal actualmente se utiliza la resonancia cardiaca para realización de biopsia. (34)

La gran desventaja que se encuentra es que al no tenerse ningún biomarcador que indique la persistencia del proceso inflamatorio o inmunológico a nivel miocárdico, la sensibilidad y especificidad de la biopsia se ve decrementado. Por lo tanto para aumentar el rendimiento diagnostico se realizan estudios adicionales de inmunohistoquímica. La caracterización de células inflamatorias (leucocitos, macrófagos, linfocitos B, células endoteliales) nos indica un proceso inflamatorio

miocárdico, que aumenta su sensibilidad y especificidad al encontrar un patrón de distribución homogéneo de las células de adhesión endotelial. (34)

## **1.8 Diagnóstico**

El primer paso para el diagnóstico de miocarditis viral es la sospecha clínica. Usualmente cuando los síntomas son pronunciados los pacientes acudirán en los primeros días en donde se podrá documentar taquicardia Sinusal desproporcionada a la fiebre, alteraciones electrocardiográficas, elevación de enzimas cardiacas y pródromos de infección viral.

Se pueden realizar otros estudios como ecocardiograma o resonancia magnética pero aún están vigentes los criterios diagnósticos de Dallas. Estos criterios se basan en los hallazgos histomorfológicos a pesar de que no todos los pacientes se realizan biopsia. Solamente un 10% que debutan con disfunción miocárdica se realiza procedimientos invasivos diagnósticos. (35)

Los criterios de Dallas fueron propuestos en 1986 estableciendo una categorización histopatológica para establecer el diagnóstico de miocarditis. Requieren de un infiltrado inflamatorio asociado a daño o necrosis miocárdica sin correlacionar con un evento isquémico. (36)

Estos criterios han sido ampliamente criticados por su falta de sensibilidad en primera instancia por el bajo número de pacientes que se realizan biopsia y en segundo lugar que de un solo sitio de biopsia solo se ha logrado demostrar el 25% de los pacientes con miocarditis. Chow et al demostró que se podría aumentar la sensibilidad realizando más de 5 biopsias miocárdicas logrando un 66% de rendimiento diagnóstico. (37)

Posteriormente con la incursión de la resonancia magnética cardiaca se ha utilizado para tomar biopsia en donde se observan lesiones focales con aumentando la sensibilidad. Pero aun a pesar de esto en el estudio "Myocarditis Treatment Trial" se revisaron las biopsias cardiacas de 111 pacientes con diagnóstico de miocarditis pero solo el 64% se confirmó el diagnostico por el patólogo especialista. (28)

Por tal motivo a pesar de continuar vigente esto criterios, actualmente se abre paso a otras herramientas diagnosticas como la resonancia magnética de corazón.

## **1.9 Tratamiento**

Por la poca información que se dispone no existen recomendaciones basadas en evidencia para el manejo agudo de miocarditis viral.

Primordialmente el tratamiento inicial se basa en el control de los síntomas. Se deben hospitalizar y monitorización continua para la vigilancia de las enzimas cardiacas, arritmias o desarrollo insuficiencia cardiaca de rápida progresión. Si se llega a presentar arritmias sintomáticas o bloqueo en la conducción cardiaca se requerirá de anti arrítmicos o utilizar marcapasos. Si se desarrolla insuficiencia

cardiaca se deberá indicar tratamiento óptimo con B bloqueadores, IECAS, diuréticos, etc. La actividad física debe ser suspendida hasta que la infección viral y los síntomas remitan.

Se han realizado múltiples estudios en búsqueda de tratamientos específicos en los pacientes con inflamación crónica secundaria activación inmunológica. Varios estudios fallaron en demostrar efectos beneficiosos del tratamiento con inmunoglobulina o con inmunosupresores como azatioprina, ciclosporina o esteroides.

En procesos crónicos se han estudiado otros agentes como estudiados el Interferferon, ya que constituye una defensa natural hacia las infecciones virales. Como hallazgo se encontró eliminación viral en la biopsia miocárdica, a pesar de estos últimos resultados solamente se utilizan en protocolos de estudios en centros especializados. (38)

El proceso inflamatorio miocárdico e inmunológico puede sobrevivir posterior a la eliminación viral por lo cual se puede desarrollar lesión miocárdica mediada por auto anticuerpos. En el manejo de estos pacientes que desarrollan miocarditis crónica post-viral o inflamatoria aunado al tratamiento para insuficiencia cardiaca se debe agregar agentes inmunosupresores entre un periodo de 3 a 6 meses. Estos inmunosupresores pueden ser metilprednisolona 1mg/kg al día, azatioprina 100-150mg/día junto con esteroides y prednisona 10mg al día. Los últimos estudios han demostrado la eficiencia de estos tratamientos pero cabe destacar que se basa en una selección muy cuidadosa de los pacientes. (39)

## **2. Planteamiento del problema**

Aunque estos criterios son aceptados y utilizados en la práctica clínica, éstos han reportado diversas desventajas: las imágenes ponderadas en secuencias T2 están limitadas por inhomogeneidades en la intensidad de señal de señal que permiten solamente una valoración "visual" de tipo cualitativo. Las imágenes con realce de miocardio global se adquieren durante la respiración libre del paciente y por lo tanto, la calidad de la imagen está limitada por artificios de movimiento respiratorio [12]. Estas desventajas sugieren que técnicas de imagen cuantitativas se evalúen en las adquisiciones realizadas en periodos de apnea para evitar artificios de movimiento.

Adicionalmente, considerando la gran cantidad de parámetros cuantitativos que se obtienen de la evaluación con resonancia magnética, no lo encontramos en la literatura reportes que presenten la evaluación de modelos multivariados de que integren los parámetros clínicos y de imagen.

Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los parámetros clínicos y de imagen más significativos para realizar el diagnóstico de miocarditis aguda?

## Objetivos

Objetivo primario: Conocer los parámetros volumétricos y de imagen por resonancia magnética que presentan los pacientes con diagnóstico de miocarditis viral y saber cuáles de ellos tienen participación significativa en un modelo multivariado.

### Objetivos secundarios:

1. Conocer cuáles son los parámetros volumétricos representativos de la miocarditis viral aguda.
2. Identificar los parámetros de imagen de resonancia magnética, presentes en el diagnóstico de la miocarditis viral aguda.
3. Identificar los parámetros clínicos, de laboratorio y electrocardiograma que presentan estos pacientes.

## 3. HIPÓTESIS

Ho: No existe diferencia significativa en la cuantificación de parámetros clínicos y de imagen en pacientes con miocarditis aguda versus otras causas de dolor torácico.

Ha: los pacientes con miocarditis viral aguda presentan un patrón de alteraciones por imagen y clínicas específicas que permite diferenciarlos de otras causas de dolor torácico.

## 4. Justificación

El número de pacientes que ingresan a nuestro hospital con molestias de dolor torácico agudo es alto. El algoritmo diagnóstico en ellos incluye electrocardiograma, estudios de laboratorio, dependiente de los hallazgos procedimientos invasivos como la geografía coronaria; varios de ellos complementan su evaluación con resonancia magnética de corazón, de la cual se efectúan un promedio de 1-2 pacientes por semana.

## 5. METODOLOGÍA

Diseño

Se trata de un estudio retrospectivo del tipo de casos y controles.

#### Población y Muestra

Se analizarán las imágenes de RM de corazón de aquellos pacientes que se encuentran en el archivo de imágenes de la Unidad de Resonancia Magnética del Hospital Médica Sur, y que previamente fueron ingresados con diagnóstico de dolor torácico agudo y confirmación clínica posterior de miocarditis viral durante los años 2012-2014.

#### Criterios de Selección del Estudio

##### Criterios de inclusión

Todos los pacientes con diagnóstico clínico de miocarditis aguda habrán presentado signos de dolor torácico agudo, historia de infección viral en las últimas semanas (enfermedad tipo resfriado, diarrea, bronquitis o neumonía), y marcadores séricos elevados indicando proceso infeccioso (proteína C reactiva). Todos los pacientes tengan evidencia de daño miocárdico (cambios electrocardiográficos documentados por elevación del segmento ST, bloqueo auriculoventricular, taquicardias supraventriculares), y/o troponinas elevadas, y sin historia médica previa de enfermedad cardíaca.

En los casos que se justifique, la enfermedad coronaria será descartada antes de la resonancia magnética cardiovascular utilizando cateterismo invasivo.

Se incluirán grupo control consistente de pacientes ambulatorios referidos por dolor torácico no específico quienes no mostraron anomalías estructurales en la resonancia de corazón. El grupo control no tendrá historia médica de enfermedad cardiovascular, o factores de riesgo cardiovasculares, y contará con electrocardiograma normal. Otros estudios diagnósticos incluyendo electrocardiografía, enzimas cardíacas, ecocardiograma y pruebas de estrés, así como seguimiento clínico habrían sido reportados inespecíficos, sin signos de enfermedad cardíaca.

##### Criterios de exclusión

Considerando las contraindicaciones para resonancia magnética de corazón, infarto miocárdico previo, miocarditis previa, u otras enfermedades cardíacas agudas o crónicas.

##### Criterios de eliminación

Estudio de RM no valorable por artificios durante la adquisición del estudio.

## Mediciones

### Variables demográficas

Se incluirán el nombre del paciente, número de expediente clínico, número de estudio de resonancia de corazón, edad, sexo, índice de masa corporal, área de superficie corporal. Días de estancia hospitalaria, diagnóstico de egreso.

### Estudios de laboratorio y gabinete

Se registrarán las variables numéricas en los estudios de biometría temática, química sanguínea, proteína C reactiva, troponinas y panel viral, mediciones cuantitativas del electrocardiograma.

### Variables volumétricas y de imagen de la RM de corazón

1. En ambos ventrículos, derecho e izquierdo se obtendrán las mediciones de las siguientes variables cuantitativas: grosor parietal posterior, diámetro telesistólico, diámetro telediastólico, volumen telesistólico, volumen telediastólico, volumen epicárdicos telesistólico, fracción de eyección, acortamiento fraccional, volumen latido, índice cardíaco, frecuencia cardíaca, masa total del ventrículo.
2. Otras mediciones que serán incluidas: dimensión de la aurícula izquierda, diámetro de la raíz aórtica, diámetro de la aorta ascendente, diámetro de la aorta descendente, grosor del pericardio.
3. Adicionalmente se registrará el número de segmentos afectados que presenten realce anormal posterior a la administración de medio de contraste (gadolinio). La numeración de los segmentos se realizará de acuerdo a la clasificación de Cerqueira [13]. Vea el anexo I.

### Software para procesamiento de imágenes de resonancia

Se utiliza el software Volumen Rendering versión 4.3 (GE Medical Systems).

### Descripción del equipo de resonancia magnética y protocolo de adquisición

Las resonancias magnéticas de corazón habían sido obtenidas previamente en un equipo de 1.5 tesla HDx GE Signa scanner (General Electric Healthcare, Milwaukee, WI) ubicado en la unidad de resonancia de la Fundación Clínica Médica Sur.

Las imágenes serán adquiridas con una bobina cardiaca de 8 canales.

Las secuencias adquiridas incluyen:

- Secuencias ponderadas en T1 en plano axial pre y pos gadolinio,
- Secuencia fiesta para visualización de 2, 3 y 4 cámaras,
- Secuencia Stir multiplanar,
- Secuencia fiesta eje largo.

#### Consideraciones Éticas

Consideramos que este proyecto representa una "Investigación sin Riesgo" tratándose de un estudio retrospectivo y considerando los criterios de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud debido a que no se requiere para este proyecto realizar una intervención al paciente, sólo se analizarán las imágenes de la evaluación por resonancia magnética que para el estudio del padecimiento del paciente fueron solicitadas previamente por su médico tratante; estas imágenes se encuentre en el archivo de la Unidad de Resonancia Magnética. Este tipo de estudio permite la obtención de "dispensa para la obtención del consentimiento informado".

El aspecto clínico del estudio se apega a las pautas establecidas en la Declaración de Helsinski de 1983. El estudio garantiza los aspectos bioéticos inherentes a los estudios de investigación clínica como son confidencialidad de la información obtenida y principio de beneficencia, sin tener conflicto de intereses y permitiendo el acceso a documentos fuente en caso de ser solicitado por autoridades normativas.

#### Consideraciones Financieras

La evaluación clínica de pacientes con dolor torácico agudo y sospecha de miocarditis que se evaluaron en el hospital Médica Sur incluye en su evaluación la obtención de imágenes de resonancia magnética indicadas por el médico tratante; considerando este procedimiento parte del algoritmo diagnóstico, el costo de la resonancia magnética, fue cubierto por el seguro de gastos médicos de los pacientes ingresados, ya que forma parte de la evaluación que requieren dada su condición clínica al momento del ingreso al hospital.

Sin embargo, los costos adicionales que puedan generarse en los postprocesos de las imágenes para las mediciones derivadas de este protocolo, el uso de tiempo máquina, y de "tiempo de radiólogo" serán cubiertos por la Unidad de Resonancia Magnética del Hospital Médica Sur con el propósito de fomentar el desarrollo de las líneas de investigación de esta unidad.

## Recursos

### Recursos Humanos

Técnicos radiólogos, a cargo de realizar los ajustes al software y obtención de secuencias.

Radiólogo en curso de posgrado de la UNAM y Médicos cardiólogos/Radiólogos adscritos a cargo del post procesamiento de las imágenes para la medición de las variables.

Personal a cargo de las evaluaciones

Técnica	Método	Lugar	Responsable
---------	--------	-------	-------------

1. Adquisición de imágenes Radiólogo	Estudio	Unidad de RM	Técnico
--------------------------------------	---------	--------------	---------

2. Post-procesos de imágenes Médica Sur	RM Cardióloga adscrita con entrenamiento en RM cardiovascular	Unidad de RM, Fundación Clínica Médica Sur	
---	--	--	--

Dra. Marta Morelos

3. Creación de la base de datos, evaluación estadística, escritura del manuscrito. Análisis de los datos	Unidad de RM, Fundación Clínica Médica Sur Dr. Marco Julio Flores Aldama y Dr. Ernesto Roldán.		
--	---	--	--

### Materiales

- Resonador 1.5 T General Electric, modelo HDx Excite.
- Estación de trabajo para RM cardiovascular.
- Computadoras portátiles e impresora.
- Paquete estadístico SPSS v21.0.0

## 6. Análisis Estadístico

Los valores de serán evaluados para distribución normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y con la prueba de Levene statistics para verificar la presencia de homogeneidad de varianzas. La demostración de una distribución normal en las

variables permitirá la aplicación de pruebas paramétricas, en el caso contrario se aplicarán por lo tanto pruebas no paramétricas en la evaluación.

Se realizará análisis para determinar las frecuencias de las variables de estudio, así como medidas de tendencia central y dispersión para determinar el comportamiento normal o sesgado de la población.

Se realizará análisis bivariado mediante la prueba de Chi 2 o exacta de Fisher para variables categóricas y prueba de t de student o Mann–Whitney para variables numéricas.

Las medias aritméticas serán comparadas con pruebas t de Student para muestras independientes. Para calcular el tamaño del efecto de cada variable, los valores de t y los grados de libertad (df) serán utilizados para calcular el valor de la "d" de Cohen's d y el tamaño del efecto "r"; utilizaremos la definición de un tamaño de efecto pequeño con valores de (d = 0.2), medio (d = 0.5), y grande (d = 0.8).

El grado de asociación entre las variables será valorado por los coeficientes de correlación de Pearson o Spearman según corresponda. Los valores del coeficiente de correlación "r" cercanos o por arriba a 0.75 indicarán 1 correlación buena o excelente. Para esta prueba, se considerarán datos significativos cuando  $p < 0.05$  (una cola).

#### Evaluación de Pruebas Diagnósticas con Curvas ROC

Se utilizarán curvas para características del operador receptor, con el propósito de evaluar el desempeño diagnóstico de los parámetros.[14] El área bajo cada una de las curvas ROC (AUROC, por sus siglas en inglés), serán interpretadas como el valor promedio de la sensibilidad para todos los valores posibles de especificidad, esta medida será considerada como el representante del desempeño global para cada variable;[15, 16] se obtendrán también los valores para error estándar, valor de p y los intervalos de confianza del 95% CI. La respuesta al tratamiento será considerado el estándar de oro para el análisis de las curvas ROC. Se realizará el cálculo de los "puntos de corte" para cada variable y representarán los puntos previos y subsecuentes que rodean el umbral óptimo para maximizar la sensibilidad y la especificidad.

La precisión de cada marcador se ha determinado utilizando sistema tradicional para clasificar la puntuación: 0.90–1 = excelente (A), 0.80–0.90 = buena (B), 0.70–0.80 = regular (C), 0.60–0.70 = pobre (D), y 0.50–0.60 = fallida (F) [17]. Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, y razones de verosimilitud positivas y negativas así como la precisión, serán también calculadas en este análisis. La significancia estadística para este análisis de curvas ROC se considera con  $p < 0.05$  basado en la utilización de la prueba exacta de Fisher.

Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando el software SPSS IBM   
 Estadísticas (versión 21.0.0 IBM Corporation, Armonk, NY).

## 7. Resultados

Se incluyeron 29 pacientes hospitalizados (Media de  $37 \pm 6.4$  años, rango entre 22 y 53 años de edad) durante el periodo del 2012 al 2015 con diagnóstico de miocarditis viral comprobado por resonancia magnética cardiaca.

Los parámetros clínicos registrados como ataque al estado general, dolor torácico, disnea, síncope y pródromos de infección viral el más frecuente fue el ataque al estado general seguido del dolor torácico, ninguno de los pacientes presento síncope; ver frecuencias y porcentajes en Tabla 1.

El perfil viral de miocarditis fue positivo en el 41.4% de los pacientes mientras que en el 58.6% fue negativo o el estudio no se realizó o fue incompleto. El adenovirus fue el de mayor prevalencia en 17.2% seguido de Influenza B y Parvovirus B19 en 6.9%, el resto que se documentó con 3.4% son rinovirus, Influenza A y Clamidia Pnuemonie.

Se presentó un 41.4% de alteraciones electrocardiográficas. Las más frecuentes destacan con 10.3% Bloqueo de rama izquierda del Haz de his y Bloqueo de rama derecha del haz de his. En el 6.9% se encontró extrasístoles ventriculares y supradesnivel del ST y por último en 3.4% se documentó Bloqueo AV completo, infradesnivel del ST y fibrilación auricular. El ecocardiograma se encontró con alteraciones en el 75.9% mientras 24.1% eran normales siendo lo más frecuente dilataciones en el ventrículo izquierdo.

Los parámetros de laboratorio destaco la elevación de biomarcadores cardiacos como las toponinas las cuales no presentaron elevación pero persistieron alteradas en la toma de control a las 72hrs. También los marcadores inflamatorios se encontraron elevados principalmente la proteína C reactiva, mientras que la procalcitonina apenas presento mínima elevación. El péptido natriurético cerebral también se encontró elevado pero no se dispuso de este resultado en todos los pacientes. Ver tabla 2.

Los hallazgos en la resonancia magnética fueron abundante en donde el 44.8% de los pacientes predominio el reforzamiento global seguido del 41.6% con reforzamiento tardío y por último el 37.8% presento reforzamiento relativo. También alrededor de una cuarta parte de los pacientes se acompañó de pericarditis y la quinta parte con derrame pericárdico. Ver tabla 3.

El reforzamiento tardío presento mayor prevalencia en la región media miocárdica de predominio en la pared anteroseptal, seguida de la inferoseptal e inferior. La afección o alteración en la motilidad se comportó de manera más difusa en los

diferentes segmentos miocárdicos pero con predominio en segmento medio. Ver tabla 4.

Los pacientes con presencia de serología para adenovirus se observó mayor frecuencia de afección al segmento medio en su pared anteroseptal, parvovirus presento afección a segmento medio e inferior y por ultimo Influenza B también presento predilección por segmento medio tanto en su cara anteroseptal como en su cara inferior.

También se observó la fracción de expulsión ligeramente comprometida con media de 53.86, el resto de los parámetros del ventrículo izquierdo y derecho sin alteraciones de significativas. Ver tabla 5 y 6.

## **8. Discusión**

En la última década se han logrado grandes avances y descubrimientos en la miocarditis idiopática. Se encontró que la mayoría de estos casos eran secundarios a procesos virales o a la persistencia de la activación autoinmune.

Anteriormente el diagnóstico de miocarditis viral era exclusivo de los hallazgos histopatológicos de los criterios de Dallas, pero en la actualidad estos criterios deben replantarse como Baughman describió. (36)

En la actualidad ahora contamos con nuevas herramientas como la resonancia magnética cardiaca y serología viral. Es así que cada vez más es posible llegar a diagnósticos de certeza sin la necesidad de someter a los pacientes a procedimientos invasivos.

En nuestro estudio que es el primero de su tipo realizado en México se encontró en primera instancia que la sospecha clínica radica en pacientes jóvenes con dolor torácico, ataque al estado general y pródromos de infección viral principalmente de origen respiratorio. Estos hallazgos corresponden a lo descrito previamente en la literatura.

Los laboratorios clínicos destacaron la elevación de las enzimas cardiacas en su inicio pero a diferencia de otras patologías miocárdicas no se presentó una elevación exponencial en los estudios de control, por último también se observó elevación de reactantes inflamatorios aunque la procalcitonina presento mínima elevación, lo cual corresponde con un proceso viral y/o inmunológico. El perfil viral fue positivo en el 41.4% de los pacientes que entra en el rango descrito previamente en la literatura, pero encontramos factores que decrementaron estos resultados, entre estos podemos encontrar un perfil viral incompleto y falta de su realización.

También cabe resaltar que a diferencia de Kuhl et al (23) donde describió mayor prevalencia de Parvovirus B19 y de Herpes virus 6, en la población mexicana

estudiada se encontró en primer lugar Adenovirus seguido de Parvovirus B19 e Influenza B.

Por ultimo no resulto estadísticamente significativo la correlación viral con el patrón de lesión por resonancia magnética pero a diferencia de Mahrholdt et al (10) donde describe mayor inflamación en la pared libre del ventrículo, nosotros reportamos mayor afección a segmento medio de predominio anteroseptal.

## **9. Conclusión**

Es el primer estudio realizado en México sobre miocarditis viral. Por ser una patología poco prevalente y muchas veces infra diagnosticada solamente se lograron reclutar 29 pacientes entre el periodo del 2012 al 2014 que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se obtuvieron resultados descriptivos epidemiológicos en variables clínicas, de laboratorio y de imagen que pueden ser de utilidad para incrementar la capacidad diagnóstica de esta enfermedad. También cabe resaltar en los resultados que en nuestra población se encontró una mayor prevalencia por adenovirus a diferencia de otras poblaciones como la alemana en donde parvovirus B19 y herpes virus tipo 6 eran las más prevalentes.

La evolución de nuestros pacientes fue favorable probablemente a que la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo estuvo ligeramente comprometida, por consecuencia también podemos concluir que no hay relación entre el agente infeccioso viral y la gravedad del paciente.

Las debilidades de nuestro estudio se encuentra que fue un estudio retrospectivo y el número reducido de la población por lo cual se podría realizar un nuevo estudio prospectivo para incrementar la significancia de los resultados.

## **10. Recomendaciones**

La mayoría de la serología viral positiva fue la que se realizó tanto panel viral de miocarditis conjuntamente con paneles virales de extensión. El panel viral de miocarditis en Médica Sur incluye Cosackie, Echovirus, Influenza A, Influenza B y Clamidia Pneumonie. En nuestro estudio se demostró que en nuestra población se presentan otros virus como Adenovirus, Parvovirus B19 y rinovirus por lo cual se recomendaría incluirlos y rediseñar el panel viral actual para que realmente mejore su rendimiento diagnóstico.

También por ultimo utilizar la resonancia magnética cardiaca en pacientes con dolor precordial atípico para así evitar procedimiento invasivos y disminuir los costos hospitalarios.

## 11. Anexo

Tabla 1. Frecuencia de variables clinicas

<b>Variables clinicas</b>			
		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Infeccion</b>	<b>viral</b>	18	62.1%
<b>Dolor precordial</b>		21	72.4%
<b>Disnea</b>		17	58.6%
<b>Lipotima</b>		0	0%
<b>Ataque al estado general</b>		22	75.9%

Table 2. Resultados de laboratorio

	<b>Media</b>	<b>Desviación</b>	<b>Estandar</b>
Hemoglobina	14.78		1.69
Leucocitos	9.50		3.65
Neutrofilos	6.54		3.13
Linfocitos	2.10		1.04
Troponina I Inicial	2.63		4.66
Troponin I Control	2.01		3.40
CPK MB	17.29		27.42

Mioglobina	52.36	60.70
Peptido natriurético cerebral	629.44	909.34
Procalcitonina	.24	.38
Proteína C reactiva	70.28	82.54

Tabla 3. Prevalencia de patrones por resonancia magnética

	Positivo	Negativo	Porcentaje (%)
Reforzamiento parcial	11	18	37.9%
Reforzamiento global	13	16	44.8%
Reforzamiento tardío	12	17	41.6%
Pericarditis	8	21	27.6%
Derrame pericárdico	6	23	20.7%

Tabla 4. Prevalencia de segmentos con reforzamiento tardío y con afección en la motilidad por resonancia magnética cardíaca.

	<b>Reforzamiento Tardío N (%)</b>	<b>Motilidad N (%)</b>
1. Basal anterior	1 (8.33)	9 (30)
2. Basal anteroseptal	1 (8.33)	10 (33)
3. Basal inferoseptal	0 (0)	9 (30)
4. Basal inferior	0 (0)	9 (30)
5. Basal inferolateral	0 (0)	9 (30)
6. Basal anterolateral	0 (0)	8 (26.7)
7. Medio anterior	3 (25)	11 (36.7)

8. Medio anteroseptal	10 (83)	14 (46.7)
9. Medio inferoseptal	6 (50)	14 (46.7)
10. Medio inferior	6 (50)	12 (40)
11. Medio inferolateral	4 (33)	13 (43.3)
12. Medio anterolateral	3 (25)	14 (46.7)
13. Apical anterior	0 (0)	11 (36.7)
14. Apical septal	1 (8.33)	9 (30)
15. Apical inferior	0 (0)	7 (23.3)
16. Apical lateral	2 (16.66)	10 (33.3)
17. Apex	1 (8.33)	8 (26.7)

Table 5. Parametros por resonancia cardiaca del ventriculo izquierdo

	Minimo	Maximo	Media	Desviación Estandar
Volumen Telediastolico (ml)	85.90	278.90	156.88	46.35
Volumen telesistolico (ml)	23.40	185.50	74.72	37.70
Fraccion de expulsion del VI (%)	21.60	73.50	53.86	12.35
Indice del volume telediastolico (ml/m2)	.00	133.30	78.87	26.21
Indice del volume telesistolico (ml/m2)	14.40	104.50	39.95	19.70
Gasto Cardiaco (l/min)	1.60	9.10	4.85	1.93

Table 6. Parametros por resonancia cardiaca del ventriculo izquierdo

	Minimo	Maximo	Media	Desviacion estandar
--	--------	--------	-------	---------------------

Fraccion de expulsion del ventriculo derecho (%)	37.60	73.60	55.93	7.94
Indice telediastolico del VD (ml/m2)	34.70	111.30	74.34	19.64
Indice del volume telesistolico del VD (ml/m2)	9.10	73.90	35.45	15.56

## Imágenes

### Imagen 1.

A,B,C: Imágenes en secuencia STIR. Sin evidencia de áreas de edema. Reforzamiento relativo.

C,D,E: Imágenes en sangre negra. Basal reforzamiento global

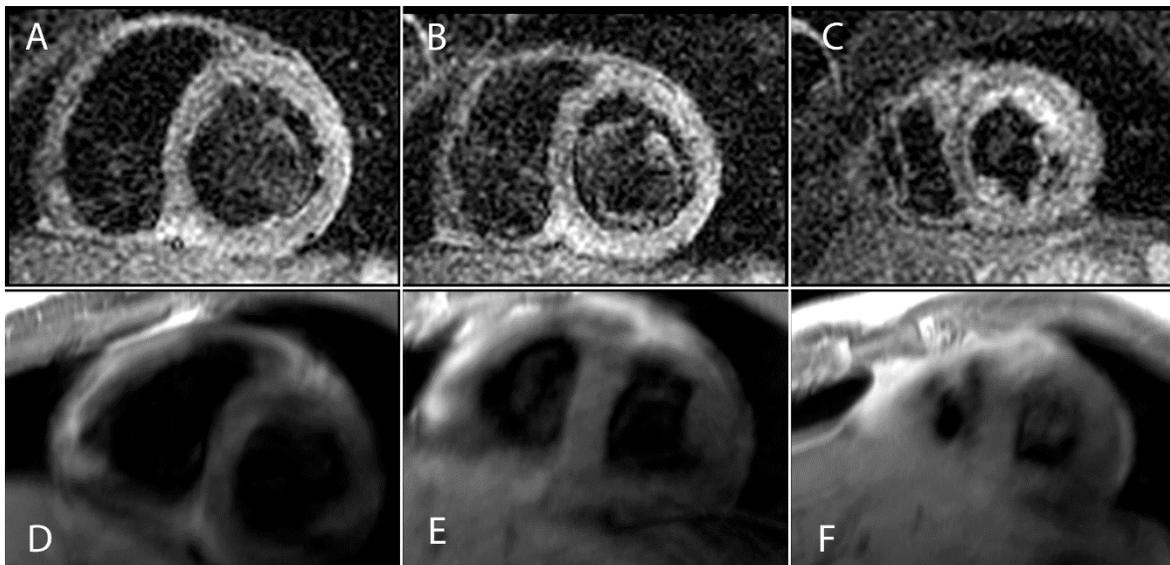


Imagen 2. A, B, C: Imágenes en sangre negra con gadolinio. Reforzamiento global.

D, E, F: Secuencia de reforzamiento tardío: Zonas de reforzamiento en parches a nivel de mesocardio, que involucran región basa, de musculosa papilares y apical.

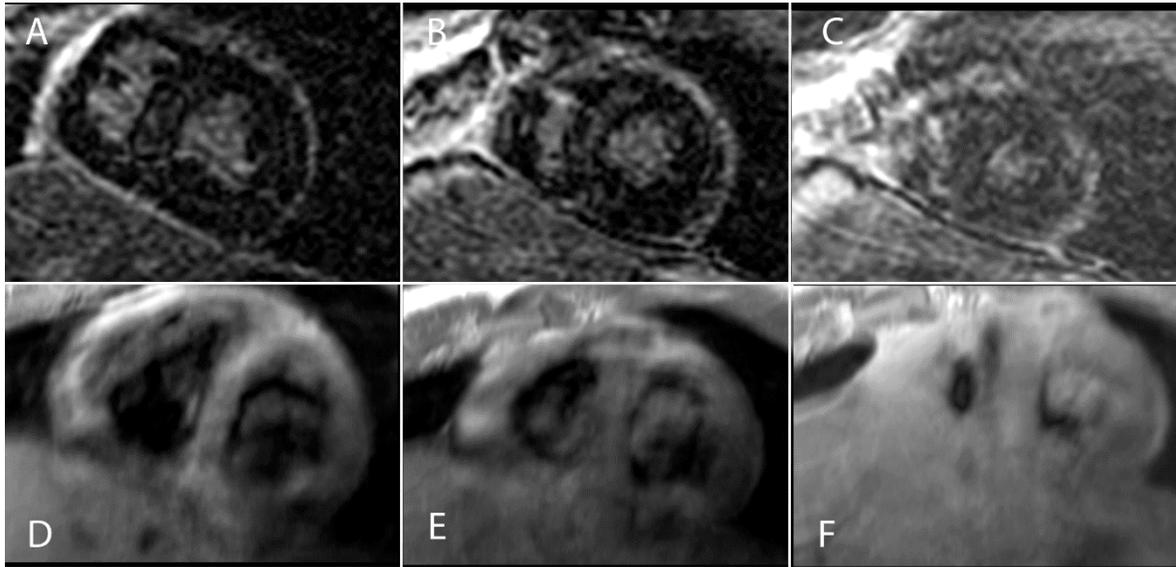
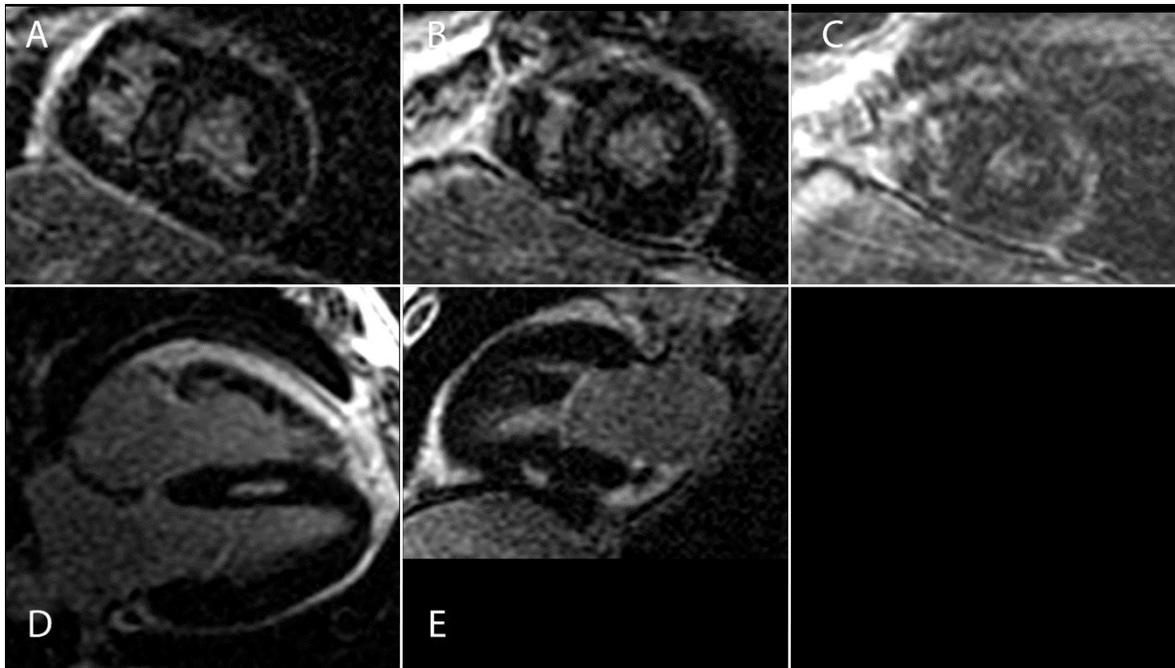


Imagen 3. A, B, C: Secuencia de reforzamiento tardío: Zonas de reforzamiento en parches a nivel de mesocardio, que involucran región basal, de músculos papilares y apical.

D, E: Secuencia de reforzamiento tardío: Zonas de reforzamiento en parches a nivel de mesocardio, que involucran región basa, de musculosa papilares y apical.



## 12. Referencias Bibliográficas

1. Kuhl, U. and H.P. Schultheiss, Viral myocarditis. *Swiss Med Wkly*, 2014. 144: p. w14010.
2. Baccouche, H., et al., Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2009. 30(23): p. 2869-79.
3. Feeley, K.M., J. Harris, and S.K. Suvarna, Necropsy diagnosis of myocarditis: a retrospective study using CD45RO immunohistochemistry. *J Clin Pathol*, 2000. 53(2): p. 147-9.
4. Felker, G.M., et al., Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2000. 342(15): p. 1077-84.
5. Drory, Y., et al., Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol*, 1991. 68(13): p. 1388-92.
6. Phillips, M., et al., Sudden cardiac death in Air Force recruits. A 20-year review. *JAMA*, 1986. 256(19): p. 2696-9.
7. Friedrich, M.G., et al., Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 53(17): p. 1475-87.

8. Abdel-Aty, H., et al., Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 45(11): p. 1815-22.
9. Gutberlet, M., et al., Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology*, 2008. 246(2): p. 401-9.
10. Mahrholdt, H., et al., Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*, 2006. 114(15): p. 1581-90.
11. Luetkens, J.A., et al., Acute Myocarditis: Multiparametric Cardiac MR Imaging. *Radiology*, 2014. 273(2): p. 383-92.
12. Friedrich, M.G., et al., Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation*, 1998. 97(18): p. 1802-9.
13. Cerqueira, M.D., et al., Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*, 2002. 105(4): p. 539-42.
14. Park, S.H., J.M. Goo, and C.H. Jo, Receiver operating characteristic (ROC) curve: practical review for radiologists. *Korean J Radiol*, 2004. 5(1): p. 11-8.
15. Hanley, J.A. and B.J. McNeil, The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 1982. 143(1): p. 29-36.
16. Obuchowski, N.A., Receiver operating characteristic curves and their use in radiology. *Radiology*, 2003. 229(1): p. 3-8.
17. Metz, C.E., Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med*, 1978. 8(4): p. 283-98.
18. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non ischaemic causes of sudden cardiac death: a UK experience. *Heart*. 2005 [Epub ahead of print].
19. Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. *Med J Aust*. 2004;180:110 –112.
20. Felker GM, Hu W, Hare JM, Hruban RH, Baughman KL, Kasper EK. The spectrum of dilated cardiomyopathy: the Johns Hopkins experience with 1,278 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:270 –283.
21. W.J. Brady et al. Myocarditis: emergency department recognition and management. *Emerg Med Clin N Am* 22 (2004) 865–885.
22. Guadalajara, J.F. *Cardiología*. 6 edición. Méndez editores. México, Distrito Federal 2006. Pág. 901-917.

23. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with “idiopathic” left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2005;111:887–93.
24. Breinholt JP, Moulik M, Dreyer WJ, et al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:739–46.
25. Kandolf R. Virus etiology of inflammatory cardiomyopathy. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:2187–92.
26. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation*. 2001;104:1076 –1082.
27. Magnani, JW. Dec, GW. Myocarditis current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*. 2006; 113:876-890.
28. Mason JW, O’Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995;333:269–75.
29. Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, Rose NR, Baughman KL. Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 18:1617–1626.
30. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, Schultheiss HP. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1354 –1359.
31. Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, Dreass L, Salvi A, Silvestri F, Camerini F. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol*. 1988;62:285–291.
32. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:227-32.
33. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004;109:1250-8.
34. Basso C, Calabrese F, Angelini A, Carturan E, Thiene G. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease. *Heart Fail Rev* (2013) 18:673–681
35. Dec GW Jr, Palacios IF, Fallon JT, Aretz HT, Mills J, Lee DC, Johnson RA. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies: clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *N Engl J Med*. 1985;312:885– 890.
36. Baughman K. Diagnosis of Myocarditis, Death of Dallas Criteria. *Circulation*. 2006;113:593-595

37. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14:915–920.
38. Stille-Siegener M, Heim A, Figulla HR. Subclassification of dilated cardiomyopathy and interferon treatment. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl. O: 147-9.
39. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation* 2001; 104 (1): 39-45.