

Miocarditis.

Miocardiopatía inflamatoria crónica

Carlos Dumont, Fabián Diez

Hospital Italiano "Garibaldi" de Rosario,
Santa Fe, Argentina.

Introducción

La miocarditis es definida histopatológicamente como la inflamación del miocardio.

Este término fue introducido a comienzos del siglo XIX e inicialmente fue usado para las enfermedades del corazón que no estaban asociadas a anormalidades valvulares.

Con el reconocimiento de la importancia de la oclusión arterial coronaria como causa de enfermedad del músculo cardíaco, a principio del siglo XX, el término fue descartado.

En la 2^{da}. mitad del mismo siglo, una importante constelación de observaciones clínicas renovó el interés en la inflamación del musculo cardíaco, ya que fueron aislados virus, en estudios post-mortem, en adultos y niños con enfermedad cardíaca aguda [1,2].

A comienzos del siglo XXI se ha demostrado en experimentos animales una fuerte relación patogénica entre agentes infecciosos (habitualmente virus) y una subsecuente alteración inmune a nivel miocárdico resultando en una miocardiopatía dilatada (MCD) [3,4].

Recientes estudios han abierto nuevas perspectivas en la patogénesis inmunológica y molecular de la miocardiopatía (Miocardiopatía inflamatoria), lo que implica un desafío clínico y científico de la entidad. Estos dos caminos son, por un lado a través de un mecanismo inmunopatológico; por otro lado, la infección aguda o latente del miocardio [5-9].

Estudios en humanos, han demostrado la presencia de genoma viral en el músculo cardíaco de pacientes portadores de miocardiopatía dilatada. Enterovirus, Adenovirus, Influenza, HIV, Parvovirus, Epstein-Barr, Herpes, Hepatitis C y otros han sido involucrados en la patogénesis de algunas miocardiopatías dilatadas idiopáticas [5]. Por otro lado estudios inmunohistoquímicos demostraron que alrededor de la mitad de estos pacientes presentan inflamación por un mecanismo autoinmunitario en ausencia de genoma viral [10,11].

Considerando los diferentes mecanismos etiopatogénicos de la inflamación miocárdica, planteamos el término de miocarditis aguda, con o sin manifestaciones clínicas, a la infección de origen viral u otras causas. Por otro lado, la miocardiopatía inflamatoria crónica, es aquella miocardiopatía dilatada donde se demuestra inflamación por un mecanismo inmunológico, con o sin presencia viral [12].

Epidemiología

La miocarditis es una enfermedad insidiosa que usualmente es asintomática. Algunos estudios sugieren, que es una causa importante de muerte súbita inexplicable (20%) en adultos menores de 40 años [13] o Atletas juvenes [14].

Estudios retrospectivos y prospectivos demostraron inflamación miocárdica entre el 1% al 9 % en exámenes post-mortem de rutina [15,16].

Etiología

Como mencionamos anteriormente existen variadas causas de miocardiopatía inflamatoria. Sin ningún lugar a dudas, las más frecuentes son de causa infecciosa, además existen otras causas como enfermedades sistémicas, drogas, alérgicas, toxinas, etc [12].

Virus, bacterias, hongos y protozoos están implicados como agentes infecciosos, existiendo consenso que la mayoría de las miocarditis son de origen viral.

Inicialmente el diagnóstico de miocarditis viral se realizaba a través de la detección serológica (viremia) o del dosaje de títulos de anticuerpos en el suero de los pacientes durante la fase aguda o la convalecencia [17].

Recientemente se ha puntualizado que el diagnóstico de miocarditis viral debe realizarse a través de la biopsia endomiocárdica utilizando técnicas como la PCR (reacción de la cadena pesada de la polimerasa) [18] y la hibridación. De manera que la presencia o ausencia de una viremia no permite diagnosticar miocarditis viral sino por medio de las técnicas moleculares previamente enunciadas. Pero los resultados obtenidos con esta técnica también han sido altamente variables y se presume que está relacionado con el número de muestras obtenidas en cada paciente [19,20].

A través de estudios de ácidos nucleicos virales (PCR) se han detectado en el miocárdio inflamado en forma aguda o crónica diferentes virus como Enterovirus, Adenovirus, Herpes Virus, Citomegalovirus, Epstein Baar, Influenza, Rubéola, Hepatitis C, MUNNPS virus. Los más frecuentes son los adenovirus y enterovirus los cuales tienen propiedades de lisis celular, no así el parvovirus que infecta las células endoteliales intramiocárdicas [21-34].

El enterovirus es capaz de producir miocarditis aguda o crónica o un cuadro histológico similar a la miocardiopatía dilatada [21-23,35]. En ésta última, sin embargo, la detección de ellos es muy variable oscilando entre el 0 % y 75 % [36].

Los enterovirus producen alteraciones en las proteínas de las células huésped por sí mismos o a través de proteinasas virales que afectan principalmente la distrofina (proteína intrasarcoplásmica que se une a la actina) [37-39].

Los parvovirus a diferencia de los anteriores, tienen como huéspedes las células endoteliales vasculares, produciendo inflamación y trombosis; cuadro clínico similar a un infarto agudo de miocardio de origen aterosclerótico. Además, los mismos penetran en el intersticio donde se han encontrado citoquinas capaces de lesionar estructural y funcionalmente a las células miocárdicas [5,25,26,40,41].

Se han identificado en el corazón receptores para los virus coxsackie y adenovirus llamados CAR (receptores para coxsackie y adenovirus), de manera que no todo miocardio es capaz de reaccionar con una inflamación ante la infección viral [6]. En los corazones de los donantes para trasplante cardíaco se encontraron bajos niveles de CAR, no así en los explantados en los cuales se encontraron niveles elevados. Expresado de otra manera, no cualquiera ante una infección por coxsackie o adenovirus desarrolla una miocarditis, la cual depende del número de receptores CAR que determinarán la magnitud de la respuesta inflamatoria y el curso clínico posterior [42-44].

Otras causas de miocarditis son las bacterianas, las que son poco frecuentes. La miocarditis parasitaria, por *Trypanosoma Cruzi*, es la más frecuente en el mundo, causando la enfermedad de "Chagas-Mazza", endémica en zonas de América del Sur y Central.

También existen numerosas drogas que originan inflamación miocárdica, ya sea por acción directa o a través de mecanismos inmunológicos. Una de las drogas más frecuentes es la Doxorubicina, aunque existen otras drogas como las antraciclinas y cocaína, ésta última asociada a disfunción miocárdica aguda [45].

Fisiopatología

Existe una amplia gama de agentes virales cardiotrópicos, recordando que la inflamación miocárdica no depende únicamente del virus sino que también dependerá de la receptividad del huésped (variabilidad individual).

Existe a nivel molecular señales que determinarán la evolución de esa inflamación, hacia una remisión de la enfermedad o a un deterioro de la estructura citoesquelética y su función.

Recientes estudios han identificado pacientes con miocardiopatía dilatada que presentaron desbalances entre los linfocitos T y los helper, que demostraría la hipótesis de murina-infecciosa derivada de los modelos murinos. Se han identificado autoanticuerpos antimiocárdicos contra las proteínas de las mitocondrias, las proteínas contráctiles, receptores $\beta 1$ adrenérgicos y muscarínicos. Lo que no está debidamente esclarecido es si los autoanticuerpos en la miocardiopatía dilatada son los directamente patogénicos o si es una respuesta inflamatoria a la necrosis del miocito, resultando en un epifenómeno [46,47].

La mayoría de estos estudios fue realizado en pacientes portadores de miocardiopatía dilatada y no en pacientes con miocarditis aguda, ya que el porcentaje de autoanticuerpos presentes en ésta última es muy

variable oscilando entre un 25 % y 75 %. En un pequeño porcentaje de pacientes con miocardiopatía isquémica igualmente se encontraron autoanticuerpos. Por lo tanto el rol de los autoanticuerpos en la fisiopatología de la miocarditis aguda y la subsecuente dilatación ventricular aún está discutida [48].

Diagnóstico

La presentación clínica de la miocarditis aguda es muy amplia. Están los pacientes asintomáticos con anomalías electrocardiográficas y otros, además, con clínica de insuficiencia cardíaca y signos de dilatación ventricular, hasta el caso extremo que se presenta con un edema agudo de pulmón inexplicable o bien shock cardiogénico con o sin dilatación ventricular [6,49].

Es importante ante la presencia de una presunta miocarditis aguda el antecedente reciente de un cuadro clínico compatible con manifestaciones gastrointestinales y en menor medida respiratorias.

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

El electrocardiograma puede mostrar signos como la presencia de alteraciones del ST-T simulando una pericarditis o infarto de miocardio o ectopías auricular y/o ventricular o trastornos de conducción auriculo-ventricular y/o ventricular. Si bien los criterios clínicos enunciados pueden ser de valor para la presunción de miocarditis aguda, el diagnóstico siempre es histológico.

Por tal motivo el nacimiento de la biopsia endomiocárdica (BEM), permitió analizar las muestras histológicas y buscar los signos para el diagnóstico de ésta enfermedad. Con el objetivo de buscar consenso para tal fin, una reunión de anatomopatólogos publicó los llamados criterios de "Dallas" en la década del '80 [50]. La misma identifica a la miocarditis aguda con la presencia de miocitolísis e infiltrado linfocitario además de cuantificar porcentualmente la magnitud de la fibrosis miocárdica. Debido a su baja sensibilidad y especificidad, los criterios de "Dallas" han sido cuestionados ya que el hallazgo histológico presenta una amplia variabilidad, la que depende del observador y de la cantidad de muestras obtenidas.

Estudios de investigación en animales y el análisis de las muestras histológicas a través de la inmunohistopatología y la biología molecular han permitido mejorar la sensibilidad para el diagnóstico de miocarditis.

Recientes estudios analizaron, además de la histología, la detección de antígeno leucocitario humano (HLA) para demostrar inflamación por inmunohistoquímica, la cual presentó una sensibilidad cercana al 90 % [51].

Se han realizado BEM en pacientes con miocardiopatía dilatada a través de las técnicas previamente enunciadas y se ha demostrado que alrededor del 50% de los pacientes biopsiados presentaron criterios histológicos, y sobretodo inmunológicos y/o genomas virales que permitirían hacer el diagnóstico de una miocardiopatía inflamatoria crónica, diferenciandola de la idiopática, la cual es la consecuencia final de una alteración estructural y funcional irreversible del miocardio [9].

En un estudio realizado en 299 pacientes portadores de miocardiopatía dilatada, el diagnóstico de inflamación según el criterio de Dallas fue del 5.6 %, y con la técnica inmunohistológica (linfocitos T >7 x mm²) en el 43 %. De manera que un aumento significativo de los CD 3 fue referido como el patrón oro para el diagnóstico de miocardiopatía inflamatoria crónica [8].

En una publicación de Kuhl y cols, en 658 BEM consecutivas de pacientes con miocardiopatía dilatada, se encontró enterovirus en el 15% y adenovirus en el 7% [9].

La detección de ácidos nucleicos virales por (PCR) en las BEM no habilita para el diagnóstico de miocarditis la cual debe basarse en la clínica, histología y estudios inmunopatológicos. Una simple infección viral sanguínea (viremia) puede darnos una PCR (+) en la BEM sin que ello implique diagnóstico de miocarditis [9].

Para el diagnóstico inmunohistológico de inflamación miocárdica es necesario la presencia de linfocitos T citotóxicos activados, macrófagos y moléculas de adhesión celular (CAM), las cuales expresan el mecanismo inmunológico de las células endoteliales e intersticiales, aumentando la sensibilidad diagnóstica. Las CAM identificadas son el HLA, ICAM1 (CD 54), VCAM 1 (CD 106) y el CD 29. Las CAM atraviesan las células endoteliales y uniéndose a los receptores de los leucocitos, se dirigen hacia la matriz extracelular y el sarcolema del miocito [8].

La identificación de linfocitos B y linfocitos Killer, expresión de una respuesta inmunológica inespecífica, humoral y celular, no permite diagnosticar miocardiopatía inflamatoria [52].

Se han utilizado otros métodos no invasivos para diagnosticar miocarditis. La antimiosina marcada con indio 111, puede identificar inflamación miocárdica en ausencia de alteraciones histológicas [53]; de todas maneras este estudio tiene una alta especificidad y una baja sensibilidad.

Evolución

La evolución de la miocarditis viral dependerá del virus, el sistema inmunológico y de una base molecular como son los receptores celulares virales. Cuando ella es favorable, existe una respuesta inmunológica antiviral satisfactoria, con eliminación del virus y restitución anátomo-funcional completa del corazón.

En aquellos casos donde persiste la afectación miocárdica después de la etapa aguda, la misma corresponde a la persistencia del virus en células miocárdicas y/o por un mecanismo autoinmunitario que produce la perpetuación y nuevo compromiso de otras células cardíacas.

En los pacientes que presentan una miocardiopatía inflamatoria y diagnosticados clínicamente como miocardiopatías dilatadas idiopáticas, se ha detectado genoma viral en una cifra cercana al 22% y la positividad en la inmunología celular y humoral en el 50%, denotando la persistencia del agente causal o un mecanismo inmunológico insuficiente para la resolución de la enfermedad [54-57].

El curso clínico posterior también dependerá del desbalance entre las citoquinas proinflamatorias (Complemento, TNF alfa, IL 1, IL 4, IL 12, etc.) y las antiinflamatorias (Interferon, IL 10), existiendo una íntima relación entre la severidad del cuadro clínico y los niveles humorales de las mismas [58].

La insuficiencia cardíaca depende no sólo de la agresión y muerte celular, sino también del metabolismo de la matriz extracelular la cual es de fundamental importancia en la estructura y funcionamiento cardíaco. La colágena es el componente primordial de la misma, encontrándose un 80 % tipo I (Rigidez) y un 10 % tipo III (Elasticidad). En la miocarditis, el incremento de las citoquinas altera el metabolismo de la matriz, aumentando su degradación a través de las metaloproteinasas que favorecen el remodelamiento [59-61].

Tratamiento

Miocarditis aguda

El tratamiento de la miocarditis aguda podemos dividirlo en sintomático y específico.

El sintomático es básicamente de soporte y en pacientes que cursan con insuficiencia cardíaca en cualquiera de sus grados, basándose el mismo en el empleo de diuréticos y drogas que atenúan los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y simpático (IECA, AAT II, espironolactona y betabloqueantes).

En la miocarditis aguda, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con digoxina merece una mención especial. Si bien ha sido recomendada, se ha demostrado un aumento de las citoquinas proinflamatorias e incremento de la mortalidad, por lo que su uso debe ser cuidadoso y a baja dosis [62].

Por último, si los pacientes presentan signos de insuficiencia cardíaca severa o shock cardiogénico podrían requerir la utilización de inotrópicos endovenosos o recurrir a la utilización de sistemas de asistencia ventricular.

Considerando que el tratamiento específico podría ser similar en la miocarditis aguda y la miocardiopatía inflamatoria, lo desarrollaremos a continuación.

Miocardiopatía inflamatoria

Los avances terapéuticos farmacológicos han incluido, además de los digitálicos y diuréticos, los betabloqueantes, IECA, AAT II y últimamente la espironolactona [63,64]. El objetivo es contrarrestar los efectos deletéreos en el miocardio de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema simpático. Si bien el tratamiento sintomático mejora los parámetros clínicos y hemodinámicos en pacientes con dilatación ventricular y manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca, es mucho lo que queda por ofrecer desde el punto de vista terapéutico considerando que actualmente la mortalidad promedio de esta patología es cercana al 10 % anual [64].

Los pacientes que progresan a una ICC severa, a pesar del tratamiento farmacológico instituido, el 50 % termina indefectiblemente en un trasplante cardíaco (TxC) [64].

Tratamiento específico

Tratamiento Anticitoquinas

Estudios experimentales demostraron que el factor de necrosis tumoral Alfa (TNF Alfa) aumenta la actividad

de las metaloproteinasas disminuyendo por consiguiente la colágena de la matriz extracelular y produciendo remodelamiento y alteración funcional del miocardio. Es por ello que los inhibidores del TNF alfa disminuyen las metaloproteinasas con la consiguiente reducción del remodelamiento y la insuficiencia cardíaca, además de contrarrestar su acción proinflamatoria y depresora de la contractilidad [65-67].

Inmunosupresión

El tratamiento inmunosupresor está relacionado con las consecuencias a largo plazo que puede producir la miocarditis a nivel de la inmunidad celular y humoral. Debido a esta teoría han sido desarrollados estudios con inmunosupresores.

En un estudio no controlado con terapia inmunosupresora y diagnóstico de miocarditis aguda, los resultados no han sido eficaces. En primer lugar, porque un grupo de estos pacientes pueden ir a una remisión espontánea; en segundo lugar, se demostró por biología molecular la persistencia de genoma viral [65,68-70].

Según otros estudios en miocarditis aguda, cuando se realizó el tratamiento inmunosupresor basándose en los criterios de "Dallas", el mismo no demostró diferencias a favor de la rama tratamiento [70,71].

Sin embargo, recientes publicaciones han demostrado que la utilización de drogas inmunosupresoras como azathioprina y corticoides en pacientes donde el diagnóstico de inflamación se realizó por técnica inmunohistológica (hallazgo de Linfocitos T y CAM), la inmunosupresión mejoró los parámetros clínicos y hemodinámicos en un 64 %, reduciendo el infiltrado linfocitario y CAM. Este efecto beneficioso se observó en presencia de CAM, aún con bajo o nulo infiltrado linfocitario [68,72].

En otro estudio con el mismo esquema inmunosupresor y presencia de miocardiopatía dilatada inflamatoria, reevaluados a los 6 meses, hubo una mejoría en los parámetros clínicos, hemodinámicos y la desaparición de los moduladores inmunológicos celulares.

En el grupo que no experimentó mejoría hubo una mayor incidencia de TxC y muerte súbita. La biología molecular detectó, en aquellos pacientes que no mejoraron, la presencia de genomas virales como responsables de la perpetuación inflamatoria [68].

De manera que el criterio para el tratamiento inmunosupresor sería en aquellas miocardiopatías dilatadas inflamatorias con la presencia de marcadores celulares inmunológicos, no así en aquellos en los cuales se demuestre la presencia viral, ya que la depresión del sistema inmunológico disminuye la capacidad de respuesta antiviral. En las infecciones por virus de la hepatitis C y ausencia de compromiso hepático, se observó además del virus un gran componente inmunológico, ya que la mejoría es transitoria y recrudescer una vez suspendido el tratamiento inmunosupresor [73].

En otros estudios no controlados, se utilizó gammaglobulina hiperinmune de "pool", demostrando mejoría de la FEVI tanto en niños como en adultos, en presencia de insuficiencia cardíaca de reciente comienzo o miocardiopatías post-parto [74,75].

Sin embargo, en un reciente estudio randomizado utilizando inmunosupresores e incluyendo gammaglobulina de "pool", no hubo beneficios en esta patología [76].

La inmunosupresión es el tratamiento por excelencia en miocarditis eosinofílica [77], a células gigantes [78,79], granulomatosa [80] y miocarditis asociadas a enfermedades del sistema conectivo [81] y rechazo post-transplante cardíaco [82].

Inmuoadsorción

La presencia de autoanticuerpos cardíacos circulantes demuestra un proceso inmunológico en actividad. Estos perpetúan el proceso inflamatorio intramiocárdico provocando remodelamiento intersticial y déficit contráctil. Por este motivo la inmuoadsorción puede tener un papel importante en la evolución de la miocardiopatía inflamatoria [65].

Felix y cols [65] realizaron un trabajo no controlado, con inmuoadsorción del suero en pacientes con miocardiopatía dilatada inflamatoria y autoanticuerpos en el suero, aumentando el índice cardíaco y disminuyendo la resistencia vascular periférica, a los 3 meses y al año de iniciada. La finalidad de este tratamiento es la sustitución o adsorción de inmunoglobulina G, realizados a través de pulsos diarios y consecutivos durante 4 días y repitiéndose al mes, o bien un solo pulso inicial.

Concomitantemente se observó con respecto al grupo placebo que las BEM en el grupo con

inmunoabsorción tenían una significativa reducción en el número de linfocitos además de los CAM (HLA).

Tratamiento antiviral

Tres tipos de Interferon (IFN) con estructuras y propiedades antigénicas diferentes han sido identificados en humanos. IFN Alfa proveniente de los leucocitos, IFN β proveniente de los fibroblastos y IFN Gamma proveniente de los linfocitos. Los IFN juegan un papel fundamental en la defensa natural contra la infección viral, demostrada en investigaciones clínicas y experimentales, donde la producción de IFN está en relación con la recuperación natural de la infección. La disminución de su producción aumenta la severidad de la infección, el tratamiento con el mismo protege contra la infección viral. El tratamiento antiviral es independiente del tipo de virus y resulta en un bloqueo intracelular del ciclo de replicación viral. Esta acción ocurre en la célula infectada y las vecinas no comprometidas. De manera que este tratamiento puede ser efectivo en las miocardiopatías virales [83].

Analizando un estudio piloto en fase II, con infección viral positiva, se demostró que pacientes con persistencia del genoma y disfunción ventricular izquierda se beneficiaban con el tratamiento con IFN β . Después de 6 meses de tratamiento, el genoma viral no se detectó en las BEM de todos los pacientes tratados, indicando su eliminación (adenovirus y enterovirus). Esto se asoció a una mejoría clínica, incremento de la FEVI y reducción de los diámetros ventriculares.

Considerando que los genomas virales no fueron detectados después del tratamiento, estos hallazgos señalan que el efecto clínico beneficioso se basa en la eliminación del virus, que aún puede ocurrir en pacientes con miocardiopatía dilatada de larga historia de esta enfermedad [83].

Por último, la miocarditis de causa viral sugiere la utilización de estrategias antivirales, vacunas antivirales o ambas.

La teoría que los agentes antivirales podrían reducir el número de células infectadas en los fibroblastos de miocardio está siendo evaluada en un estudio Europeo llamada ESETCID [84].

La utilización de vacunas antivirales específicas, han prevenido el desarrollo de miocarditis en animales luego de ser infectados, sin embargo su utilización en humanos aún es incierta [85].

Bloqueo de los receptores virales

Considerando que la respuesta inflamatoria miocárdica está en función del número de receptores CAR, esta "in mente" que el tratamiento con bloqueo de estos receptores cambiaría el curso de la enfermedad. Sin embargo, la terapia a través de vectores genéticos resultaría dificultosa debido a la barrera que impone el endotelio de los vasos intramiocárdicos inmersos en la matriz de tejido conectivo y además, por la expresión numérica de receptores de las células miocárdicas, las cuales difieren en cada paciente [6].

Por último, el reconocimiento de bases genéticas de inmunidad cardíaca, en cada paciente podría proveer alguna respuesta terapéutica en esta enfermedad.

Sin duda alguna, el avance en el estudio de la etiología de la miocardiopatía inflamatoria permitirá en un futuro cercano definir el tratamiento médico específico, ya sea a través de un tratamiento antiviral y/o inmunosupresor.

Concluyendo, podemos decir que con el avance de las técnicas diagnósticas (inmunohistología y biología molecular) para definir la etiopatogenia del proceso inflamatorio y el mayor entendimiento de los mecanismos que conducen al daño miocárdico, el tratamiento específico, estandarizado, aún no está definido en la miocardiopatía inflamatoria crónica.

Conclusión

La miocarditis viral puede tener diferente evolución. Si el sistema inmunológico es adecuado, la infección viral puede resolverse y de esta manera regresar la afección miocárdica; si el virus persiste o se pone en juego un mecanismo autoinmune se perpetúa la inflamación. Es por ello que el análisis histológico además de las técnicas inmunohistoquímicas y de biología molecular, permitirán en un futuro próximo el tratamiento adecuado para detener la progresión del deterioro histológico y clínico, en una etapa que aún no se haya producido la lesión miocárdica generalizada e irreversible.

Bibliografía

1. Kibrick S, Benirschke K. Severe generalized disease (encephalohepatomyocarditis) occurring in the newborn period and due

- to infection with Coxsackie virus, group B: evidence of intrauterine infection with this agent. *Pediatric* 1958;22:857-74
2. Smith WG. Adult heart disease due Coxsackie virus group B. *Br Heart J* 1966;28:204-20
 3. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1994;23:1564-1575
 4. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000;19:1388-1398
 5. Klingel K, Selinka H, Sauter M, Bock C, Szalay G, Kandolf R. Molecular mechanisms in enterovirus and parvovirus B19 associated myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2002 (supplement I) 18-112.
 6. Poller W, Fechner H, Noutsias M, Tschoepe C, Pauschinger M, Schultheiss. The molecular basis of cardiotropic viral infections. *Eur Heart J* 2002 (supplement I) 118-130.
 7. Afanasyeva M, Rose N. Immune mediators in inflammatory heart disease: insights from mouse model. *Eur Heart J* 2002 (supplement I) 131-136
 8. Noutsias M, Pauschinger M, Schultheiss H, Kull U. Advances in the immunohistological diagnosis of inflammatory cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2002 (supplement I) 154-162.
 9. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, Kapp J, Schultheiss H. Diagnosis and treatment of patients with virus induced inflammatory cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2002 (supplement I) 173-180.
 11. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death. Learning from the past for the future. *Circulation* 1999;99:1091-1100
 12. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, et al. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol* 1991;68:1388-1392
 13. Richardson P, McKenna, W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Heart Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841-2
 14. McCaffrey FM, Braden DS, Strong WB. Sudden cardiac death in young athletes: a review. *Am J Dis Child* 1991;145:177-183
 15. Blankenhorn MA, Gall EA. Myocarditis and myocardiosis: a clinico-pathologic appraisal. *Circulation* 1956; 13:217-223
 16. Gore I, Saphir O. Myocarditis: a classification of 1402 cases. *Am heart J* 1947;34:827-830
 17. Mason JW. Techniques for right and left ventricular endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1978;41:887-892
 18. Lie JT. Myocarditis and endomyocardial biopsy unexplained heart failure: a diagnosis in search of a disease. *Ann Intern Med* 1988;109:525-528
 19. Cambridge G, MacArthur CG, Waterson AP, Goodwin JF, JF, Oakley CM. Antibodies to Coxsackie B viruses in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1979;41:692-696
 20. Bowles NE, Richardson PJ, Olsen EGJ, Archard LC. Detection of Coxsackie-B-virus-specific RNA sequences in myocardial biopsy samples from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1996;1:1120-1123
 21. Fujioka S, Koide H, Kitaura Y, Deguchi H, Kawamura K, Kirai K. Molecular detection and differentiation of enteroviruses in endomyocardial biopsies and pericardial effusions from dilated cardiomyopathy and myocarditis *Am Heart J* 1996;131:760-765
 22. Abelmann, WH, Lorell BH. The Challenge of cardiomyopathy. *J Am. Coll* 1989; 13: 1219-1239
 23. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, et al. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation* 1989; 80: 564-72
 24. Berko BA, Swift M. X-linked dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1987; 316: 1186-91
 25. Muntoni F, Cau M, Ganani A, et al. Brief report: deletion of the dystrophin muscle-promotor region associated with X-linked dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1993; 329:921-5
 26. Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987; 51:919-28
 27. Cox GF, Kunkel LM. Dystrophies and heart disease. *Curr Opin Cardiol* 1997;12: 329-43
 28. Petrof BJ, Shragger JB, Stedman HH, et al. Dystrophin protects the sarcolemma from stresses developed during muscle contraction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3710-4
 29. Barth PG, Scholte HR, Berden JA, et al. An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leucocytes. *J Neurol Sci* 1983; 62: 327-55
 30. Kelley RJ, Cheatham JP, Clark BJ, et al. X-linked dilated cardiomyopathy with neutropenia, growth retardation and 3-methylglutaconic aciduria. *J Pediatr* 1991; 119: 738-47
 31. Bione S, D' Adamo P, Maestrini E, et al. A novel X-linked gene, G 4.5 is responsible for Barth syndrome. *Nat Genet* 1996; 12: 385-9
 32. Olson TM, Michels VV, Thibodeau SN, et al. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. *Science* 1998; 280: 750-2
 33. Tsubata S, Bowles KR, Vatta M, et al. Mutations in the human delta-sarcoglycan gene in familial and sporadic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2000; 106: 655-62
 34. Barresi R, Di Blasi C, Negri T, et al. Disruption of heart sarcoglycan complex and severe cardiomyopathy caused by beta sarcoglycan mutations. *J Med Genet* 2000; 37: 102-7
 35. Kamisago M, Sharma SD, De Palma SR, et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 106: 1688-96
 36. Gerull B, Gramlich M, Atherton J, et al. Mutations of TTN, encoding the giants muscle filament titin, cause familial dilated cardiomyopathy. *Nat Genet* 2002; 30: 201-4
 37. Grunig E, Tasman JA, Kucherer H, et al. Frequency and phenotype of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 186-94
 38. Vatta M, Stetson SJ, Perez-Verdia A, et al. Molecular remodeling of dystrophin in patients with end-stage cardiomyopathies and reversal in patients on assistance-device therapy. *Lancet* 2002; 359: 936-41
 39. Thomas CV, Coker ML, Zellner JL, et al. Increase matrix metalloproteinase activity and selective and up-regulation in LV myocardium from patients with end-stage dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97: 1708-15
 40. Narula J, Pandey P, Arbustini E, et al. Apoptosis in heart failure: release cytochrome c from mitochondrial and activation of caspase-3 human cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:8144-9
 41. Jung M, Poepping I, Perrot A, et al. Investigation of family with autosomal dominant dilated cardiomyopathy defines a novel locus on chromosome 2q14-q22. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1068-77
 42. Meng H, Leddy JJ, Frank J, et al. The association of cardiac dystrophin with myofibrils Z-Disc region in cardiac muscle suggest a novel role in the contractile apparatus. *J Biol Chem* 1996; 271: 12364-71
 43. Noutsias M, Fechner H, Jonge Hd, et al. Human coxsackie-adenovirus-receptor is co-localized with integrins Alfa v β 3 and Alfa v β 5 on the cardiomyocyte sarcolemma and upregulated in dilated cardiomyopathy: implications for cardiotropic viral infections. *Circulation* 2001; 104: 275-80
 44. Opavsky M, Penninger J, Aitken K, et al. Susceptibility to myocarditis is dependent on the response of alfa-beta T lymphocytes to coxsackie viral infection. *Circ Res* 1999; 85: 551-8
 45. Huber S, Pfaeffle B. Differential Th1 and Th2 cell responses in male and female BALB/c mice infected with coxsackievirus group B type 3. *J Virol* 1994; 68: 5126-32
 46. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;339:900-905
 47. Liu P, Lee P, Fuse K, Nian M. Molecular pathophysiological mechanisms in virus infected host myocardium. *Eur Heart J* 2002 (supplement I) 137-141.
 48. Matsumoto Y. Clonaty of T lymphocytes in inflammatory cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2002 (supplement I) 146-148
 49. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 339: 900-5
 50. Dec GW Jr, Palacios IF, Fallon JT, et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated, cardiomyopathies: clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *N Engl J Med* 1985;312:885-890
 51. Aretz HT. Myocarditis: The Dallas criteria. *Hum Pathol* 1987; 18: 619-24

52. Li Y, Bourlet T, Andreoletti L, et al. Enteroviral capsid protein VPI is present in myocardial tissues from some patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101:231-234
53. Noutsias M, Pauschinger M, Schultheiss HP, Kuhl U. Phenotypic characterization of infiltrates in dilated cardiomyopathy: diagnostic significance of T-lymphocytes and macrophages in inflammatory cardiomyopathy. *Med Sci Monit* 2002; 8: 478-87
54. Yasuda T, Palacios IF, Dec GW, et al. Indium 111-monoclonal antimyosin antibody imaging in the diagnosis of acute myocarditis. *Circulation* 1987;76:306-311
55. Bowles NE, Richardson PJ, Olsen EG, Archard LC. Detection of coxsackie-B-virus-specific RNA sequences in myocardial biopsy samples from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1986; 1: 1120-3
56. Kandolf R, Ameis D, Kischner P, Canu A, Hofschneider PH. In situ detection of enteroviral genomes in myocardial cells by nucleic acid hybridization: an approach to the diagnosis of viral heart disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 6272-6
57. Jin O, Sole MJ, Butany JW, et al. Detection of enterovirus RNA in myocardial biopsies from patients with myocarditis and cardiomyopathy using amplification by polymerase chain reaction. *Circulation* 1990; 82: 8-16
58. Pauschinger M, Bowles NE, Fuentes-Garcia FJ, et al. Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1990; 99: 1348-54
59. Matsumori A. Cytokines in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2002 (supplement I) 142-145.
60. Pauschinger M, Chandrasekharan K, Li J, Poller W, Noutsias M, Tschope C, Schultheiss P. Inflammation and extracellular matrix protein metabolism: two sides of myocardial remodeling. *Eur Heart J* 2002 (supplement I) 149-153
61. Weber KT, Sun Y, Tyagi SC, Cleutjens JP. Collagen network of the myocardium: function, structural remodeling and regulatory mechanisms. *J Moll Cell Cardiol* 1994; 26: 279-92
62. Pauschinger M, Knopf D, Petschauer S, et al. Dilated cardiomyopathy is associated with significant changes in collagen type I/III ratio. *Circulation* 1999; 99: 2750-6
63. Matsumori A, Igata H, Ono K, et al. High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity. *Jpn Circ J* 1999;63:934-940
64. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines: HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction -pharmacologic approaches. *J Card Fail* 1999;5:357-382
65. Fuchs M, Drexler H. Pharmacotherapy of chronic heart failure: current status and future aspects. *Eur Heart J* 2002. (supplement I) 181-187.
66. Felix S, Staudt A, Baumann G. Immunoabsorption as a new therapeutic principle for treatment of dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2002 (supplement I) 163-168.
67. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, et al. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor therapy (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1999; 99: 3224-6
68. Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, et al. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (enbrel) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001; 103: 1044-7.
69. Frustaci A, Pieroni M, Chimenti C. Immunosuppressive therapy in inflammatory cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2002 (supplement I) 169-172
70. Parrillo JE, Cunnion RE, Epstein SE, et al. A prospective randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1989; 321: 1061-8
71. 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
72. Chimenti C, Pieroni M, Calabrese F, et al. Active lymphocytic myocarditis: virologic and immunologic profile of responders vs non-responders to immunosuppressive therapy (abstract 2644). *Circulation* 2001; 104 (suppl)
73. Chan KY, Iwahara A, Benson LN, et al. Immunosuppressive therapy in the management of acute myocarditis in children; a clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 458-60
74. Gutfreund KS, Bain VG. Chronic viral hepatitis C: management update. *CMAJ* 2000; 16: 827-33
75. McCarthy RE III, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000;342:690-695
76. McNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM, et al. Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. *Circulation* 1997;95:2476-2478
77. McNamara DM, Starling RC, Dec GW, et al. Intervention in myocarditis and acute cardiomyopathy with immune globulin: results from the randomized placebo controlled IMAC trial. *Circulation* 1999; 100: Suppl I: I-21. abstract
78. Frustaci A, Gentiloni N, Chimenti C, et al. Necrotizing myocardial vasculitis in Churg-Strauss syndrome: clinicohistologic evaluation of steroids and immunosuppressive therapy. *Chest* 1998; 114: 1484-9
79. Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis-natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336: 1860-6
80. Frustaci A, Gentiloni C, Pieroni M, et al. Giant cell myocarditis responding to immunosuppressive therapy. *Chest* 2000; 117: 905-7
81. Badorff C, Schwimmbeck PL, Kuhl U, et al. Cardiac sarcoidosis: diagnostic validation by endomyocardial biopsy and therapy with corticosteroids. *Z Kardiol* 1997; 86: 9-14
82. Frustaci A, Gentiloni N, Caldarulo M. Acute myocarditis and left ventricular aneurysm as presentations of systemic lupus erythematosus. *Chest* 1996; 109: 282-4
83. Billingham ME. Can histopathology guide immunosuppression for cardiac allograft rejection in the light of new techniques?. *transplant Proc* 1997; 29: 35S-6S
84. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, Kapp J, Schultheiss H. Diagnosis and treatment of patients with virus induced inflammatory cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2002 (supplement I) 173-180
85. Maisch B, Hufnagel G, Schonian U, Hengstenberg C. The European Study of Epidemiology and treatment of Cardiac Inflammatory Disease (ESETCID) *Eur Heart J* 1995;16:173-175
87. Chapman NM, Ragland A, Leser JS, et al. A group B coxsackievirus/poliovirus 5' nontranslated region chimera can act as an attenuated vaccine strain in mice. *J Virol* 2000; 74: 4047-56

Preguntas, aportes y comentarios serán respondidos por el conferencista o por expertos en el tema a través de la lista de Cardiología Clínica.
Llene los campos del formulario y oprima el botón "Enviar"

**Preguntas, aportes o
comentarios:**

Nombre y apellido:

País:

Dirección de E-Mail:

Dr. Domingo Pozzer Presidente Comité Científico arritmias@funcacorr.org.ar	Dr. Armando Pacher Presidente Comité Técnico Organizador apacher@fac.org.ar	Copyright FAC - CETIFAC Bioingeniería UNER cetifac@fac.org.ar	
--	---	---	---

[Tope](#)

Actualización: 15-Sep-2003