

Efecto de la terapia inmunológica en el pronóstico de la miocarditis viral en enfermos pediátricos

Horacio Márquez-González,^a Diana López-Gallegos,^a
Alicia María Dolores González-Espinosa,^b Jonathan Omar Zamudio-López,^a
Lucelli Yáñez-Gutiérrez^a

Effect of immune therapy in the prognosis of viral myocarditis in pediatric patients

Background: Myocarditis is the inflammation of the myocardial tissue, primarily caused by viral infection. Dilated cardiomyopathy (MD) is the most serious complication. Immunomodulatory therapy is not validated in these patients; however, it appears to offer benefits in the prognosis of this disease. The aim of this work was to determine the prognosis of immunomodulatory therapy in the development of MD in pediatric patients with viral myocarditis effect.

Methods: A retrospective cohort of patients between 4 and 17 years diagnosed with viral myocarditis was integrated. It was considered as the main exposure treatment, which was divided into two types: normal (drugs targeted for heart failure and antiviral exclusively) and immunomodulatory (hyperimmune immunoglobulin, azathioprine and prednisone plus usual treatment). Time between diagnosis and treatment, history of asystole and positive for enterovirus and adenovirus antibodies: as measured confounders. The follow-up was 48 months. The outcome variable was the MD (LV diastolic diameter > + 2 Z-score and positive biopsy).

Results: 31 patients were obtained with a median of 5 (4-15) years; 6 received immunomodulatory therapy and regular rest. The MD was presented in 17% of patients exposed to immunomodulatory therapy vs. 35% traditional, with HR = 0.5 (0.1-0.7).

Conclusions: Immunomodulatory therapy is a protective factor for MD in patients with viral myocarditis.

Keywords Palabras clave

Myocarditis Miocarditis

Virus diseases Virosis

Cardiomyopathy, dilated Cardiomiopatía dilatada

Se define como miocarditis a la inflamación del tejido miocárdico la cual, además, se acompaña de necrosis miocelular.¹ Los virus de la familia de los enterovirus, adenovirus, herpesvirus, entre otros, son la principal causa.²

Es considerada la antesala para el desarrollo de miocardiopatía dilatada (MD), hasta 16% de los enfermos con antecedente de miocarditis pueden evolucionar a esta entidad.³ Representa una densidad de incidencia para desarrollo de MD de 0.02 por 1000 años-hombre.⁴ En el proceso del daño miocárdico de esta enfermedad, se han descrito las siguientes fases (figura 1):⁵

- *Fase de infección viral:* existe una partícula de adhesión llamada CAR (Coxsackie-adenovirus receptor) en el sarcolema que tiene afinidad especial, pero no particular, a los enterovirus y adenovirus, que permite el paso hacia su interior. En consecuencia, su presencia estimula la expresión del complejo BAX-BAK que produce apoptosis e inhibe la familia de los Bcl-2 en sus labores antiapoptóticas, sobreviniendo una destrucción masiva de miocitos.
- *Fase de autoinmunidad:* el virus internado en el miocito crea el “efecto caballo de Troya” que condiciona que el aparato de Golgi emita un antígeno en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y señalice la respuesta del linfocito T CD8 que mediante citocinas como la interleucina (iL) 1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) produzcan una destrucción celular masiva de miocitos por citólisis. De forma errónea, se presentan partículas de miocardio y se produce una reacción cruzada, creando anticuerpos específicos (autoanticuerpos) contra la célula miocárdica.
- *Fase de MD:* sucede cuando los autoanticuerpos expresados en los linfocitos B y los macrófagos protagonizan descontroladamente una destrucción contra las células miocárdicas. Las citocinas inducen la activación de metaloproteasas, como elastasa y gelatinasa, que deforman la estructura y función de la célula atacada ocasionando sustitución por tejido fibroso.

^aServicio de Cardiopatías Congénitas, Hospital de Cardiología

^bServicio de Inmunología y Alergias, Hospital de Especialidades

^{a,b}Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Horacio Márquez-González

Teléfono: 5627 6900, extensión 22203

Correo electrónico: horacioinvestigacion@hotmail.com

Recibido: 11/05/2016

Aceptado: 15/08/2016

Introducción: la miocarditis es una inflamación del tejido miocárdico, causada principalmente por infección viral. La miocardiopatía dilatada (MD) es la complicación más grave a largo plazo. La terapia con inmunomoduladores no está validada en este tipo de enfermos, sin embargo parece ofrecer beneficios en el pronóstico de esta enfermedad. El objetivo de este trabajo fue determinar el efecto pronóstico de la terapia inmunomoduladora en el desarrollo de MD en enfermos pediátricos con miocarditis viral.

Métodos: se integró una cohorte retrospectiva de pacientes entre 4 y 17 años con diagnóstico de miocarditis viral. Se consideró como principal exposición al tratamiento, el cual se dividió en dos tipos: habitual

e inmunomoduladora. Se midieron variables confusoras como: tiempo entre el diagnóstico y tratamiento, antecedente de asistolia y anticuerpos positivos para enterovirus y adenovirus. El seguimiento fue de 48 meses. La variable de desenlace fue la MD (diámetro diastólico del VI $> +2$ Z-score y biopsia positiva).

Resultados: se obtuvieron 31 pacientes con una mediana de 5 años (4-15); 6 recibieron la terapia inmunomoduladora y el resto la habitual. La MD se presentó en 17% de los enfermos expuestos a la terapia inmunomoduladora frente al 35% tradicional, con un HR = 0.5 (0.1-0.7).

Conclusiones: la terapia inmunomoduladora es un factor protector para MD en pacientes con miocarditis viral.

Resumen

En la etapa pediátrica, el tratamiento farmacológico inicial se caracteriza por fármacos específicos para la falla cardíaca aguda como diuréticos, digitálicos o antiarrítmicos. Los antivirales demuestran efecto benéfico en la atenuación del cuadro clínico inicial.⁶ Aunque el componente inmunológico demuestra ser responsable de la evolución hacia MD, no existe una terapia inmunorreguladora específica dirigida para atenuar esta desencadenada respuesta, por lo que la experiencia en la edad pediátrica es variada sobre la indicación de fármacos como corticoesteroides, inmunomoduladores e inmunoglobulina.⁷

Métodos

Para determinar el efecto pronóstico de la inmunoterapia en el desarrollo de MD en enfermos pediátricos con miocarditis viral, se integró una cohorte retrospectiva de enfermos pediátricos con miocarditis viral en la clínica de Cardiopatías Congénitas del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en un periodo de seguimiento a cuatro años, de enero de 2010 a enero de 2016. Se definió como: falla cardíaca de evolución menor a dos semanas por la Escala de

Ross;⁸ fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) por ecocardiograma transtorácico menor de 45% por Teicholz o Simpson; serología positiva (IgM) para virus y gammagrama cardíaco positivo para inflamación.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos entre 2 a 16 años de edad, que contaron con seguimiento completo desde el diagnóstico hasta cuatro años posteriores al tratamiento en el Hospital sede del estudio. Fueron excluidos sujetos con estados previos de inmunosupresión, cardiopatía congénita o lesión miocárdica documentada. Se eliminaron a quienes durante el seguimiento fueron intervenidos farmacológicamente o quirúrgicamente por miocarditis en otro hospital o desarrollaron cardiopatía isquémica.

El tiempo cero de la cohorte se estableció al momento del diagnóstico y se concluyó el seguimiento hasta los 48 meses. Se consideraron como pérdidas a los pacientes que presentaron inasistencias a las consultas mensuales por causas ajenas a la hospitalización.

La variable de exposición fue la intervención médica inicial, que fue definida de dos formas: habitual (tratamiento antiviral específico y cardiológico para falla cardíaca y/o antiarrítmicos) y la terapia

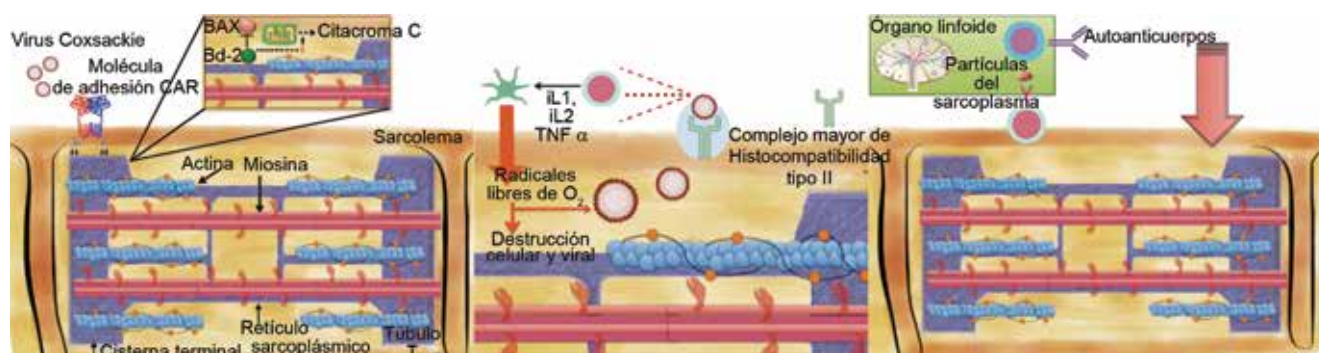


Figura 1 Se describen las fases de la afección miocárdica en la miocarditis viral, hasta el desarrollo de MD

inmunológica (tratamiento tradicional más gammaglobulina hiperinmune a 1 g/kg/d, prednisona a dosis de 1 mg/kg/d y azatioprina a 1 mg/kg/d).

Otras variables pronósticas medidas fueron: valor de pro-BNP (Brain Natriuretic Peptide) > 100 mg/dL presencia de crisis convulsivas asociada a bajo gasto por arritmias (supraventriculares, ventriculares o bloqueo atrioventricular completo).

Se consideraron como variables potencialmente confusoras: tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, eventos de asistolia y tipo de virus (enterovirus o adenovirus).

Las variables de desenlace fueron: desarrollo de MD (en ecocardiograma, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo > 2 Z-score indizado por superficie corporal, fracción de acortamiento menor a 35%; clase funcional II-IV y biopsia o resonancia magnética cardíaca con datos positivos para fibrosis miocárdica).

El tamaño de muestra no fue calculado debido a que se incluyeron todos los casos presentados en el intervalo de tiempo seleccionado.

Los padres y/o tutores firmaron carta de consentimiento informado para la atención médica.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central (mediana) y dispersión (rangos intercuartiles); en el análisis inferencial se empleó prueba exacta de Fisher en variables cualitativas y *U* de Mann-Whitney en cuantitativas. El riesgo para el desarrollo de las variables de interés fue calculado con Hazard Ratio (HR) y se ajustó por cada uno de los potenciales confusores. La sobrevida fue analizada por Kaplan-Meier y la significancia estadística por prueba de Log-Rank. Se empleó el programa estadístico SPSS versión 20 para Mac.

Resultados

En el periodo de seguimiento se obtuvieron 31 pacientes, 21 (68%) fueron hombres, la mediana de edad de 5 años (4-15) y el tiempo entre el inicio de los síntomas y el tratamiento fue de 7 (4-10) días. El citomegalovirus (CMV) fue el más frecuente en 11 (35%) enfermos. Del total, 10 (39%) pacientes desarrollaron MD a 48 meses.

Cuadro I Características generales de los pacientes pediátricos con miocarditis viral

Variable	Total n = 31	Terapia habitual n = 25	Terapia inmunológica n = 6	Valor de <i>p</i>
Sexo*				
Hombre	21 (68%)	16 (64%)	5 (83%)	0.05
Mujer	10 (32%)	9 (36%)	1 (17%)	
Edad (años)**	5 (4-15)	5.4 (4-15)	5 (3-12)	0.7
Panel Viral (IgM)*				
Citomegalovirus	11 (35%)	9 (36%)	2 (33%)	0.6
Epstein Barr	9 (29%)	7 (28%)	2 (33%)	0.4
Herpes	6 (19%)	5 (20%)	1 (17%)	0.3
Coxsackie	4 (13%)	3 (12%)	1 (17%)	0.4
Adenovirus	1 (4%)	1 (4%)	0 (0%)	0.1
Tiempo de evolución entre síntomas y tratamiento (días)**	7 (4-10)	7 (3-10)	8 (4-10)	0.6
Parámetros iniciales**				
Pro-BNP (pg/dL)	720 (180-900)	700 (200-900)	600 (200-800)	0.7
FEVI (%)	38 (30-43)	37 (30-42)	40 (32-43)	0.5
FA (%)	22 (12-29)	20 (12-26)	18 (13-28)	0.3
Arritmias*				
Supraventriculares	20 (65%)	16 (64%)	4 (67%)	0.7
Ventriculares	8 (26%)	7 (28%)	1 (17%)	0.07
Bloqueo completo	15 (48%)	12 (48%)	3 (50%)	0.8
Evolución a miocardiopatía dilatada*	10 (32%)	9 (35%)	1 (17%)	0.05

FA = Fracción de acortamiento

* Prueba exacta de Fisher

** Prueba de *U* de Mann-Whitney

Cuadro II Cálculo de riesgo para desarrollar MD en pacientes con miocarditis viral, ajustada por tres confusores

Variable	Con MD n = 10	Sin MD n = 21	HR (IC 95%)			
			Crudo	Tiempo > 7 días	Asistolia	Virus afinidad CARS
Inmunoterapia	1 (10%)	5 (23%)	0.5 (0.1-0.7)*	0.6 (0.1-0.9)*	0.7 (0.2-1.2)	0.8 (0.2-1.2)
Bloqueo AV completo	5 (50%)	9 (42%)	1.2 (0.7-4)	1.3 (0.8-6)	1.5 (1.1-5)*	1.1 (0.3-4)
Lactantes	1 (10%)	2 (9%)	1.1 (0.2-7)	1.2 (0.5-12)	0.9 (0.7-3)	1.2 (0.5-5)
Pro-BNP > 100 pg/dL	7 (70%)	14 (66%)	2.1 (0.7-13)	3.2 (0.9-7)	3.7 (0.9-8)	2.3 (0.2-6)

* = $p < 0.05$

La terapia inmunológica se administró en 6 (19%) pacientes; y se encontró una diferencia significativa para el desarrollo de MD en 17% de los sujetos tratados con inmunoterapia frente a 35% que recibieron la terapia habitual (cuadro I).

Al realizar el cálculo del riesgo para desarrollar MD (cuadro II), se encontró que la terapia inmunológica representó un HR crudo = 0.5 (0.1-0.6), que se modificó al ajustarlo por el tiempo mayor a 7 días entre el inicio de los síntomas y el tratamiento, HR = 0.6 (0.1-0.9).

En la figura 2 se demuestra que la probabilidad para desarrollar MD en el grupo de la terapia habitual es significativamente mayor comparada con los sujetos con inmunoterapia.

Discusión

Las características generales de esta cohorte coinciden con lo conocido de la enfermedad, es decir, predominio en la relación del sexo masculino, con pico de presentación en la etapa preescolar.⁹ El CMV fue el agente más frecuentemente determinado, diferente a lo reportado para este grupo que debería corresponder a la familia de los enterovirus.¹⁰

Aunque se ha encontrado que esta miocardiopatía se debe en 60-70% a virus,¹¹ en este trabajo la MD presentó una frecuencia de 39%; en México, se describe una progresión de 61% en población adulta.¹²

Al comparar los grupos según la variable de exposición, que fue el tratamiento, no se mostraron diferen-

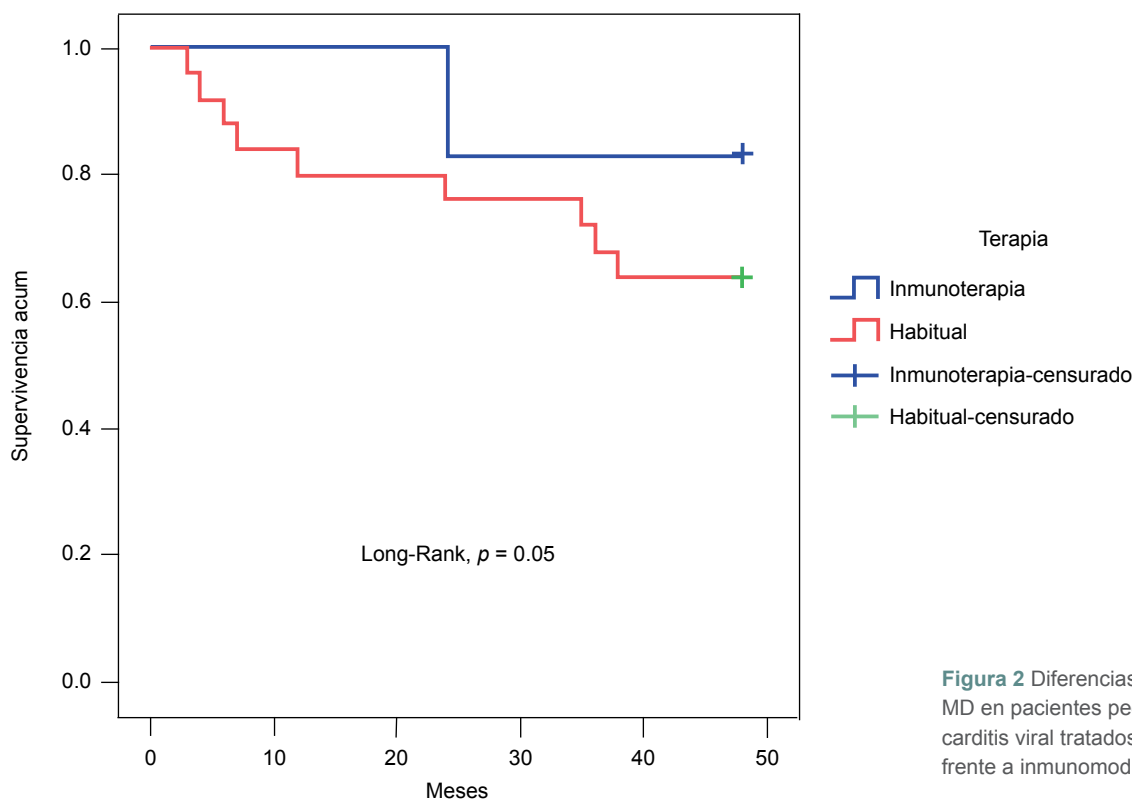


Figura 2 Diferencias en el desarrollo de MD en pacientes pediátricos con miocarditis viral tratados de forma habitual frente a inmunomoduladores

cias entre ambos que comprometiera la validez interna de la muestra; y se evidencia que el tratamiento con inmunomoduladores manifestó una diferencia estadísticamente significativa menor en el desarrollo de MD en cuatro años de seguimiento. La terapia que fue administrada en estos pacientes consistió en aplicación de esteroide en pulso, azatioprina y gammaglobulina.

Chen *et al.* realizaron un metanálisis de 8 ensayos clínicos controlados en una población de 719 participantes con miocarditis viral, y se reportó que la administración de corticoesteroides no impacta en la reducción de la mortalidad o en la recuperación de la clase funcional, pero en población pediátrica reduce el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (VI).¹³ En nuestro estudio, se encontró que el grupo con inmunomoduladores presentó menor progresión a MD, empleando dentro de la definición del mismo el diámetro diastólico del VI.

La evidencia sobre el efecto de inmunosupresores como la azatioprina es limitada, son pocos los ensayos clínicos con rigor metodológico que analizan su participación en la fase aguda de la miocarditis. Mason *et al.* aleatorizaron en 111 enfermos con miocarditis la administración de prednisona, ciclosporina y azatioprina, no encontrando diferencias dentro y entre los grupos en el diámetro del VI y la mortalidad.¹⁴ Contrario con lo reportado por el trabajo de Frustaci *et al.* en 85 pacientes con miocarditis inflamatoria negativa a virus, que aleatorizaron la administración de prednisona por cuatro semanas a dosis de 1 mg/Kg y 5 meses de mantenimiento frente a azatioprina por 6 meses; encontrando una reducción significativa del diámetro y volumen diastólico del VI e incremento de la clase funcional en el grupo de sujetos tratados con prednisona.¹⁵ En nuestro caso, por las características del estudio y el tamaño de la muestra, no fue posible realizar el análisis estratificado por fármacos, pero la administración conjunta de prednisona y azatioprina demostró ser un factor protector para la evolución a MD.

La experiencia reportada en la administración de inmunoglobulina es aún más heterogénea, series de casos exponen mejoría en la clase funcional (Kim,¹⁶ Golland,¹⁷ Eleftheriou,¹⁸ Kishimoto¹⁹) o en la reducción del diámetro diastólico del VI (Golland¹⁷ y Kishimoto¹⁹); otros estudios como el realizado por Dennert *et al.*, con diseño cuasiexperimental demostraron disminución de la carga viral y en el diámetro diastólico ventricular en 19 enfermos de miocarditis por parvovi-

rus B19.²⁰ Los resultados en ensayos clínicos aleatorizados son dispares como lo demuestra McNamara²¹ en su trabajo conformado por 62 pacientes con MD en quienes no se demostró mejoría comparada con placebo y que es contrario a lo reportado por Kishimoto en su estudio publicado sobre 41 enfermos de miocarditis aguda, en quienes comparó la población tratada con inmunoglobulina frente a aquellos sin inmunoterapia, encontrando una mayor sobrevida a favor del primer grupo.²²

En este trabajo el seguimiento estrecho de los sujetos de investigación durante 48 meses permite la identificación de la variable de desenlace, sin embargo para evaluar la confusión y determinar el efecto independiente de cada uno de los fármacos de la terapia inmunológica es necesario realizar un ensayo clínico cegado y aleatorizado.

La realización de biopsia es de utilidad para estratificar adecuadamente la enfermedad y evitar el sesgo de mala clasificación, sin embargo, por la logística del centro hospitalario y la evaluación riesgo-beneficio, no es un recurso que sea empleado con frecuencia en la población pediátrica; no obstante, dicha limitación se controló con la certeza de la positividad en la serología viral y el gammagrama cardíaco.

También debe señalarse que, aunque existen resultados estadísticamente significativos, es preciso el incremento del tamaño de muestra que permita balancear los grupos expuestos a la terapia y ajustar el efecto de las variables confusoras o modificadoras de efecto.

Conclusiones

En una cohorte de pacientes pediátricos con miocarditis viral en fase aguda, la terapia inmunomoduladora presentó un efecto protector para el desarrollo de MD en 48 meses de seguimiento, dichos resultados deben ser interpretados con cautela debido a que el tamaño de muestra no permitió un adecuado ajuste por variables confusoras.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Batra AS, Lewis AB. Acute myocarditis. Currence Opinion in pediatrics. 2001;13(3):234-9.
2. Escher F, Tschöepe C, Lassner D, Schultheiss HP. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: from diagnosis to treatment. Turk Kardiyol Dern Ars. 2015; 43(8):739-48.
3. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, *et al.* Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. JAMA. 2006; 296(15):1867-76.

4. Karjalainen J, Heikkilä J. Incidence of three presentations of acute myocarditis in young men in military service. A 20-year experience. *Eur Heart J*. 1999;20(15):1120-5.
5. Liu PP, Mason JW. Advances in the Understanding of Myocarditis. *Circulation*. 2001;104(9):1076-1082.
6. Kühl U, Lassner D, Wallaschek N, Gross UM, Krueger GR, Seeberg B, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: Prevalence and treatment. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(1):9-19.
7. Cooper LT Jr, Hare JM, Tazelaar HD, Edwards WD, Starling RC, Deng MC, et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol*. 2008;102(11):1535-9.
8. Ross RD, Bollinger PO, Pinsly WW. Grading the severity of congetive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol*. 1992;13:72-5.
9. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D et al. Contemporary definitions and classification of the cardio- myopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Trans- plantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-1816.
10. Karjalainen J, Heikkilä J. Incidence of three presentations of acute miocarditis in young men in military service. A 20 year experience. *Eur Heart J*. 1999; 20:1120-1125.
11. Eleftheriu AE, Stamatelopolous SF. Rapid recovery from acute, potentially lethal miocarditis. *J Int Med Res*. 2009;37:1522-1525.
12. Guillén-Ortega F, Soto ME, Reyes PA. Primary acute myocarditis. A 10-years institutional experience. *Arch Cardiol Mex*. 2005;75(Suppl 3):S81-8.
13. Chen HS, Wang W, Wu SN, Liu JP. Corticosteroids for viral myocarditis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;18(10)CD004471. DOI: 10.1002/14651858.CD004471.
14. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1995;333:269-275.
15. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J*. 2009; 30(16):1995-2002.
16. Kim H, Sohn S, Park J, Seo J. Fulminant myocarditis successfully treated with high-dose immunoglobulin. *Int J Cardiol*. 2004;96(3):485-6.
17. Goland S, Czer I, Siegel R, Tabak S, Jordam S, Luhringer D et al. Intravenous immunoglobulin treatment for acute fulminant inflammatory cardiomyopathy: series of six patients and review of literatura. *Can J Cardiol*. 2008;24(7):571-4.
18. Eleftheriou AE, Stamatelopoulos SF. Rapid recovery from acute, potentially lethal myocarditis. *J Int Med Res*. 2009;37(5):1522-25.
19. Kishimoto C, Shioji K, Hashimoto T, Nonogi H, Lee JD, Kato S et al. Therapy with immunoglobulin in patients with acute myocarditis and cardiomyopathy: analysis of leukocyte balance. *Heart Vessels*. 2014; 29(3):336-42.
20. Dennert R, Velthuis S, Schalla S, Eurlings L, van Suylen, RJ, van Paassen P et al. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with idiopathic cardiomyopathy and endomyocardial biopsy-proven high PVB19 viral load. *Antivir Ther*. 2010;15(2):193-201.
21. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;103(18):2254-2259.
22. Kishimoto C, Shioji K, Kinoshita M, Iwase T, Tamaki S, Fujii M et al. Treatment of acute inflammatory cardiomyopathy with intravenous immunoglobulin ameliorates left ventricular function associated with suppression of inflammatory cytokines and decreased oxidative stress. *Int J Cardiol*. 2003;91:173-178.