

# Arbovirus, Miocarditis e Insuficiencia Cardíaca

Ivan Mendoza<sup>1</sup>,  
Igor Morr<sup>2</sup>,  
Ivan Mendoza Britto<sup>3</sup>,  
Yolimar Meza<sup>2</sup>,  
Nahir Martinez<sup>1</sup>,  
Jaime Torres<sup>1</sup>,  
Francesca Misticchio<sup>1</sup>,  
Vicente Finizola<sup>4</sup>,  
Juan Marques<sup>1</sup>,  
Karina Gonzalez Carta<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Medicina Tropical.  
UCV. Venezuela.  
imivanjm@gmail.com  
nahirmu@gmail.com  
torresj@iname.com  
fmisticchio@gmail.com  
juan.alberto.marques@gmail.com

<sup>2</sup> Fundación Venezolana de Cardiología.  
Maracay. Venezuela.  
igormorr@hotmail.com

<sup>3</sup> Hospital Jackson Memorial. Miami. USA.  
ivanovich13@hotmail.com

<sup>4</sup> Ascardio. Barquisimeto. Venezuela.  
vfinizola@gmail.com

<sup>5</sup> Mayo Clinic-Rochester. Minesota. USA. carta.  
karina@mayo.edu.

## RESUMEN

Las enfermedades tropicales son enfermedades infecciosas más prevalentes en regiones tropicales y subtropicales. Cada año más de un mil millones de personas se contagian con ellas, y más de un millón de casos mueren por estas afecciones entre ellas la infección por arbovirus.

En este artículo revisamos la afectación cardíaca que puede llevar a insuficiencia cardíaca (IC) producida por arbovirus. El 40% de la población mundial está en riesgo de contraer estas infecciones transmitidas por mosquitos de la especie *Aedes*. La IC es una complicación importante que ha sido poco estudiada. La afectación cardíaca por *arbovirus* puede evolucionar a cardiomiopatía dilatada e IC. No se conoce el porcentaje en que ocurre. El Chikungunya generalmente no es una enfermedad letal, pero la IC es la primera causa de muerte por esta enfermedad. En cuanto al Dengue, el 45% de los casos con signos de alarma o severos pueden desarrollar disfunción sistólica ventricular izquierda. El 25% de los pacientes con Dengue y Miocarditis desarrollan IC. Existen pocos reportes de afectación cardíaca por Zika. Nosotros presentamos por primera vez una serie de 9 casos con manifestaciones cardiovasculares por Zika. De los 9, seis desarrollaron IC, 5 con Fracción de Eyección (FE) reducida y uno con FE preservada y derrame pericárdico moderado a severo.

La importancia de esta revisión es un llamado a los médicos a estar conscientes con la posibilidad de afectación cardíaca en pacientes con estas infecciones por *arbovirus*. Este conocimiento puede ayudar a establecer un diagnóstico precoz y una estrategia para mitigar las complicaciones.

**Palabras clave:** Arbovirus; Zika; Chikungunya; Dengue; Miocarditis Viral.

## ARBOVIRUS, MYOCARDITIS AND HEART FAILURE

### ABSTRACT

Neglected tropical diseases are infectious diseases that affect more than a 1 billion people in tropical and subtropical areas. These diseases have emerged in a large number of regions and have reached clinical and epidemiological relevance in the USA. Many of these diseases may have cardiac involvement leading to Heart Failure (HF). Among them arbovirus infections transmitted by mosquitoes of the *Aedes* species. In this review we are focussing on Chikungunya, Dengue and Zika. Chikungunya is generally not life-threatening but, in cases where it is fatal, HF is the first cause of death. In a proper epidemiologi-

cal context the triad of fever, polyarthralgia and arrhythmias suggests Chikungunya myocarditis. Dengue cardiac manifestations include arrhythmias, HF, hypotension, and sudden death. There are only a few reports on Zika cardiovascular involvement. Including HF mainly with low ejection fraction (EF), arrhythmias and chest pain.

**Keywords:** Neglected Tropical Diseases; Heart Failure; Zika; Chikungunya; Dengue; Arbovirus

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades tropicales son enfermedades infecciosas que son prevalentes en regiones tropicales y subtropicales. La mayoría de ellas están incluidas dentro de las llamadas enfermedades desasistidas u olvidadas. Son infecciones por parásitos, virus o bacterias. Estas infecciones afectan a más de un billón de personas al año, matan a más de un millón y tienen gran poder incapacitante (1-2).

Las enfermedades tropicales que afectan el corazón pueden llevar a insuficiencia cardíaca (IC) (3-4). Dentro de las enfermedades tropicales en esta revisión nos referimos a las ocasionadas por *arbovirus* que son transmitidas por mosquitos de la especie *Aedes*. Ellas pueden afectar un 40% de la población mundial y pueden producir arritmias, cardiomiopatías, insuficiencia cardíaca (IC) y muerte súbita.

La IC es un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (ej: disnea, edema en tobillos y fatiga) que puede ser acompañado por signos (ej: presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edema periférico) causado por una anomalía cardíaca funcional y/o estructural, que resulta en un gasto cardíaco reducido y/o presión intracardíaca elevada en reposo o durante el estrés (3).

La etiología de la IC incluye hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, cardiomiopatías incluyendo enfermedades tropicales, diabetes mellitus, enfermedades valvulares y enfermedades reumáticas (3). En el estudio PARADAGIM-HF Regional que es la publicación con más casos de IC incluidos hasta el presente, la etiología de cardiopatía isquémica fue menos frecuente en América Latina (43%) que en Norte América (54%) (5). Un hallazgo similar se había reportado en dos ensayos sobre IC aguda, presumiblemente reflejando etiologías diferentes en América

Latina, incluyendo enfermedades cardíacas tropicales como la enfermedad de Chagas y la afectación cardíaca por *arbovirus* (6-7).

## OBJETIVO

El objetivo de este artículo es revisar la afectación cardíaca que puede llevar a la IC producida por 3 *arbovirus*: Chikungunya, Dengue y Zika. Este es un tema relevante por las epidemias a nivel mundial que provocan estos virus, que también afectan Venezuela. La IC en enfermedades tropicales es un tema poco estudiado en el caso del Dengue, Chikungunya (CHIK V) y Zika, por lo que nos planteamos una revisión descriptiva y explorativa.

## METODOLOGÍA

Se investigó publicaciones desde 1970 hasta julio 2017 en busca de trabajos científicos incluyendo Google Académico, PubMed, Medline, Scopus, Research Gate, Scielo, Scivers, Embase

Se utilizaron las palabras claves: *Arbovirus*, Tropical Diseases and Heart Disease, Heart Failure, Cardiología Tropical, Neglected Tropical diseases, Zika, Chikungunya, Dengue, Viral Myocarditis.

Se realizó una evaluación crítica de los trabajos seleccionados analizando el título, resumen incluyendo las conclusiones.

Se identificaron y revisaron los estudios relevantes que se seleccionaron para su revisión completa. Adicionalmente se consultaron libros de Cardiología y Medicina Tropical. Se investigó por tweeter con las mismas palabras claves y se consultó a expertos en la materia. También se concluyó 2 trabajos que realizamos en la Sección de Cardiología Tropical de la Universidad Central de Venezuela. El primero es un artículo observacional prospectivo multicéntrico de 277 pacientes con Chikungunya (CHIK V) de la epidemia de Venezuela incluidos independientemente si presentaban o no manifestaciones cardiovasculares, evaluado cardiológicamente en forma sistemática y cuyo resumen fue aceptado para publicación en Congresos del American College of Cardiology, American Heart Association, Sociedad Europea de Cardiología

y la Sociedad Española de Cardiología analizando diversos aspectos (8-10). El segundo sobre un estudio observacional prospectivo de 9 pacientes con Zika y afectación cardíaca que se presentó y publicó en el Congreso ACC 2017, Mayo Clinic 2016 y Europeo de Insuficiencia Cardíaca 2017.

Los documentos filtrados se leyeron en detalles, se organizó, se diseñaron mapas mentales y con estos documentos se describió el conocimiento actual sobre el tema, los vacíos existentes y finalmente se redactó críticas sobre estos estudios y las conclusiones.

## CHIKUNGUNYA

La fiebre Chikungunya (CHIK V) es una enfermedad viral transmitida al humano por la picadura de un mosquito hembra infectado de la especie *Aedes* (11). Es causada por un virus ARN del género *Alfavirus*, la familia *Togaviridae*. La enfermedad se describió por primera vez en un brote ocurrido en Tanzania en 1952. Chikungunya es una voz del idioma Kimakonde que significa doblarse, en alusión al aspecto encorvado de los pacientes debido a dolores articulares (12-13).

## VECTORES

Los vectores principales de esta enfermedad son el *Aedes Aegypti* (patas blancas) y el *Aedes Albopictus* (tigre), ambos mosquitos están ampliamente distribuidos en el trópico, y el *Albopictus* se presenta también en latitudes más templadas a nivel mundial, incluyendo a Europa y Estados Unidos. Son los mismos transmisores del Zika y Dengue, CHIK V y fiebre amarilla (13-14).

## IMPORTANCIA MUNDIAL DE LA FIEBRE POR CHIKUNGUNYA

La Chikungunya constituye un grave problema de Salud Pública a nivel mundial que se estima podría llegar a afectar el 40% de la población, cifra que se calcula para el Dengue. Aunque se considera una de las principales enfermedades de los viajeros, también se ha demostrado transmisión local en regiones no tropicales como Europa y Estados Unidos de Norteamérica. La enfermedad se ha detectado en más

de 60 países de Asia, África, Europa y las Américas (13-14).

## CHIKUNGUNYA EN VENEZUELA

En Venezuela no se ha publicado datos oficiales recientes de morbilidad y mortalidad por Chikungunya. La oficina Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud en un boletín reciente actualizado al 9 de septiembre del 2016 señalan en la semana 32 un total de 3107 casos sospechosos y 68 confirmados, una tasa de incidencia de 10%, sin casos fallecidos (15). Torres y Colaboradores publicaron recientemente una serie de 4 casos de la forma atípica y letal de Chikungunya en Venezuela, de los que fallecieron tres (16). Estos autores están conscientes de al menos 20 muertes adicionales confirmados virológicamente en Venezuela y estiman el número de casos de Chikungunya en más de 1900000, esto basado en el número de casos agudos febriles no explicados vistos en dependencias del Ministerio del Poder Popular para la Salud desde junio del 2014, cuando se confirmó el primer caso autóctono (16).

## CHIKUNGUNYA EN ESPAÑA

En Europa en general y en España en particular se reporta anualmente numerosos casos de CHIK V en viajeros, cifra que llegó a 1450 casos en 2009 la mayoría proveniente de Latinoamérica. En España no se ha reportado transmisión autóctona que es factible, pues la misma está ligada a la importación del virus por pacientes infectados y expuestos al vector (16-17).

Recientemente se publicó en España 10 casos en viajeros provenientes del Caribe (17-18).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE CHIKUNGUNYA

La mayoría de los pacientes infectados con Chikungunya son sintomáticos (72 – 97%). *Definición de casos de acuerdo al CDC Casos típicos.* Los síntomas típicos (ver tabla) son fiebre, poliartralgias, cefalea, mialgias, dolor de espalda y erupción cutánea (13-14).

**Definición de caso atípico.** Un caso confirmado

de Chikungunya por exámenes de laboratorio que desarrolla síntomas diferentes a los mencionados como típicos. Las manifestaciones atípicas son: 1) Cardiovasculares incluyendo miocarditis, pericarditis, IC, arritmias, inestabilidad hemodinámica y muerte súbita. 2) Neurológicos. 3) Oculares. 4) Renales. 5) Dermatológicos. 6) Otros incluyendo discrasias sanguíneas, neumonía, insuficiencia respiratoria, hepatitis, pancreatitis, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, hipoadrenalismo, necrosis de la región nasal (13-16).

En el reporte más grande hasta el presente de Chikungunya la proporción de casos atípicos hospitalizados en la isla de Reunión fue 0,3% del total de infectados (11).

**Definición de caso atípico severo.** Se refiere a casos de Chikungunya que requieren hospitalización y mantenimiento de al menos una función vital en el curso de la enfermedad. También se refiere a todos los que mueren en el curso de la misma. Se ha reportado que de los casos atípicos un 36% fueron severos en el estudio de la isla de la Reunión, con una mortalidad de 29%. La mortalidad es 30 veces mayor en los casos atípicos severos con edad  $\geq 65$  años.

## AFECTACIÓN CARDIOVASCULAR DEL CHIKUNGUNYA

La Afectación Cardíaca del Chikungunya ha sido poco reportada. Se considera una forma atípica infrecuente de la enfermedad. Su incidencia se desconoce por falta de estudios sistemáticos. Existen relativamente pocos reportes de manifestaciones cardiovasculares que incluyen: 1- Miocarditis fulminante que puede llevar a la muerte. 2- IC. 3- Arritmias. 4- Evolución a mediano o largo plazo a cardiomiopatía dilatada. 5- Hipotensión. 6- Pericarditis. 7- Muerte Súbita.

La afectación cardíaca puede ser asintomática y de aparente evolución benigna.

En un estudio previo se informa de una serie de 277 pacientes con Chikungunya evaluados desde el punto de vista cardiovascular. A 119 pacientes (43%) se les detectó arritmias mediante el ECG y estudio

de Holter. En 34 casos la arritmia fue asintomática: La más frecuente fue la bradicardia sinusal en 87 pacientes 30%. Esta arritmia fue predominantemente transitoria, asintomática, benigna y no amerito tratamiento con marcapaso. También se observó disociación de la frecuencia cardíaca con la temperatura y bradicardia relativa con frecuencia menor de 90 por minuto con temperatura mayor de 38°C. El 9% presentó taquicardia auricular no sostenida, el 6% fibrilación auricular. De los 277 pacientes 63 tenían diagnóstico de hipertensión arterial. De ellos 25% presentaron hipotensión transitoria, a 13 se les suspendió por un tiempo el tratamiento antihipertensivo y a 12 se les redujo la dosis y/o el número de medicamento que recibía. La hipotensión ocurrió entre el día 1 y el día 15 de la fiebre. Persistió de 7 a 43 días. El ecocardiograma demostró la presencia de derrame pericárdico en 21 casos (8%) crecimiento de cavidades en 13 casos, fracción de eyección menor de 50% en 8 casos. La resonancia magnética cardíaca demostró signos sugestivos de miocarditis en 10 de los 37 casos a los que se les realizó. En el estudio de Econopoulou solo el 7% de los pacientes con Chikungunya atípica hospitalizados desarrolló arritmias, pero no se empleó holter, así que puede haber un subregistro (13-16) (Figura 1).

## CHIKUNGUNYA E INSUFICIENCIA CARDÍACA

La IC ha sido reportada como la causa más frecuente de muerte en pacientes con CHIK V, representando el 23% de las muertes. En el estudio de Econopoulou y colaboradores en pacientes con Chikungunya atípica hospitalizados, 84 pacientes (13%) desarrollaron IC, de ellos el 59% tenían enfermedad cardiovascular previa (11).

En un contexto epidemiológico apropiado, en regiones tropicales o subtropicales donde el CHIK V y el Dengue son prevalentes, y se presentan en forma endémica o epidémica, o en casos de viajeros provenientes de estas zonas, la afectación cardíaca por estos arbovirus puede evolucionar a cardiomiopatía dilatada y eventualmente a IC. No se conoce el porcentaje en que esto ocurre, pero en

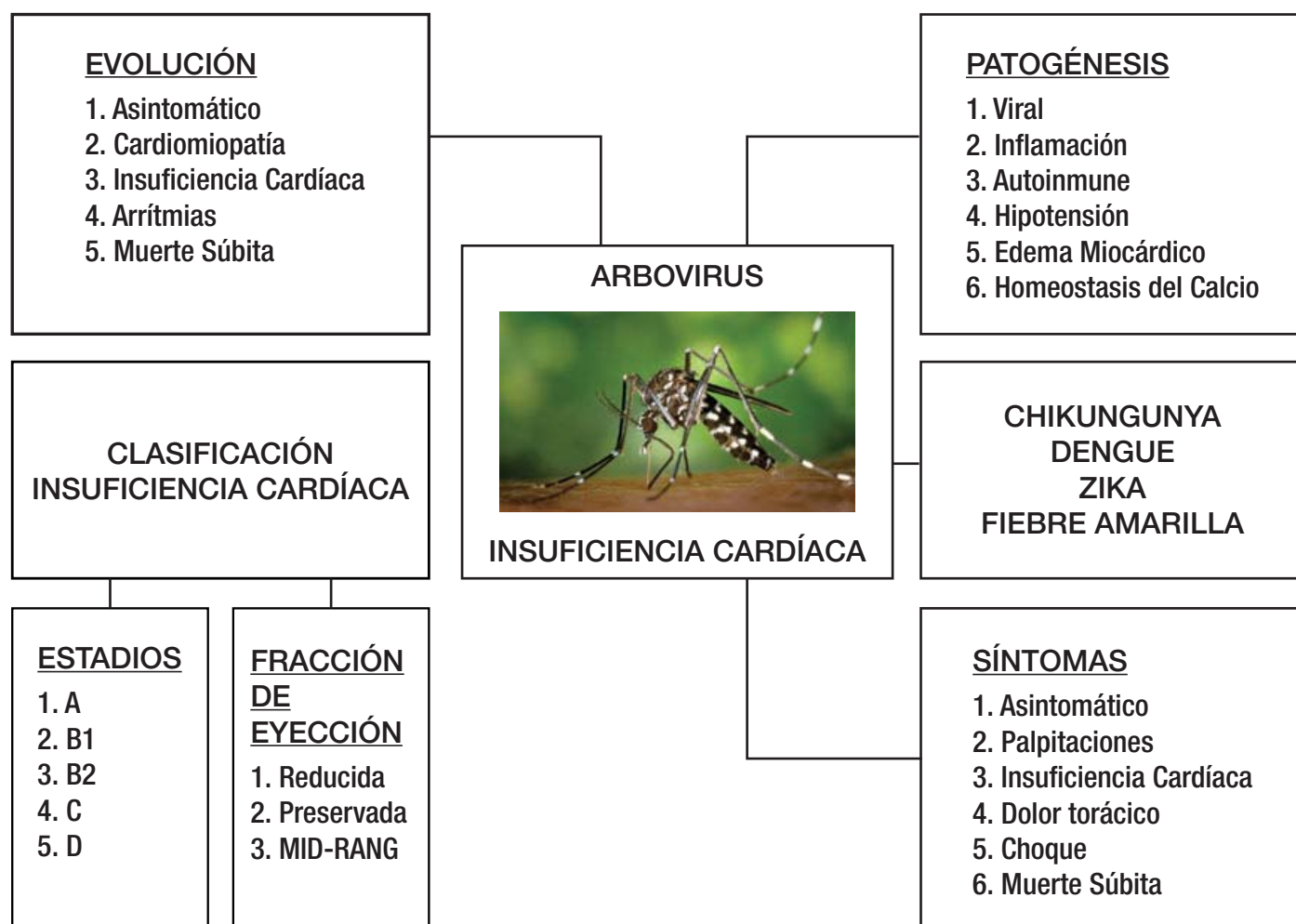


Figura 1.

### ARBOVIRUS E INSUFICIENCIA CARDÍACA

varios estudios se ha sugerido que donde se presente epidemias puede esperarse un aumento en el número de casos de cardiomiopatía e IC. La persistencia de alteraciones cardíacas detectables con ECG, ecocardiograma o resonancia magnética cardíaca sugiere esta evolución (11-12).

### HISTORIA NATURAL DE LA AFECTACIÓN CARDÍACA POR CHIKUNGUNYA Y DENGUE

La mayoría de los pacientes que adquieren Chikungunya o Dengue se muestran libres de evidencias de enfermedad cardíaca estructural, asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular (CV) y ECG normal en el estadio A (ver tabla x). Al estadio B1 evolucionan pacientes que siguen siendo asintomáticos o poco sintomáticos pero pueden tener arritmias auriculares

o ventriculares infrecuentes, bradicardia sinusal y ecocardiograma con función ventricular normal y pueden tener alteraciones en la RM cardíaca como aumento del realce tardío cardíaco con gadolinium subepicardio y trastornos leves de motilidad en el ecocardiograma (3-12). En el estadio B2 se ubican aquellos que evolucionan y tienen una fracción de eyección reducida (FER) pero sin signos ni síntomas de IC (3). Puede presentarse derrame pericárdico leve en menos del 25% de los casos. También arritmias auriculares o ventriculares, bradicardia y fibrilación auricular (8-10). En los reportes iniciales a esta fase la denominaron “precongestiva” (12) Obeyesekere et al publicaron un estudio de seguimiento de 35 pacientes con afectación cardíaca por Dengue o CHIK V. Tres de ellos murieron, uno en la fase aguda y dos



en un lapso de 6 meses. Veintiséis (74%) desarrollaron cardiomiopatía con ECG anormal y cardiomegalia (12).

Los pacientes del estadio B2 pueden evolucionar al estadio C con síntomas previos o actuales de IC, FER, dilatación del ventrículo izquierdo, hipokinesia generalizada y arritmia auricular y/o ventricular, e hipotensión arterial (3). Finalmente estadio D con IC en reposo a pesar del tratamiento médico, FER, hipokinesia global e hipotensión (3, 12, 16).

En el estudio de Torres y colaboradores una serie de 4 casos de pacientes con Chikungunya atípica y letal. Tres fallecieron, todos desarrollaron hipotensión arterial y shock. Dos de ellos presentaron IC. Uno tenía la fracción de eyección preservada al ingreso y desarrollo FER severa y uno fibrilación auricular. Estos autores reportan conocer de al menos 20 casos de Chikungunya letales confirmados virológicamente (16).

## FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO MIOCÁRDICO E IC EN PACIENTES CON CHIKUNGUNYA

No se conoce exactamente el mecanismo fisiopatológico que lleva a IC en estos pacientes. Se ha postulado los siguientes mecanismos: (11,12,16, 21)

- 1) Daño miocárdico directo por el virus.
- 2) Respuesta inflamatoria.
- 3) Respuesta autoinmune.
- 4) Enfermedad cardíaca subyacente.
- 5) Hipotensión severa.
- 6) Aumento de la permeabilidad vascular.

Un aspecto que podría intervenir es la respuesta inflamatoria y autoinmune que se produce en la Chikungunya, similar a la Artritis Reumatoide. Es conocido que los pacientes con artritis reumatoide tienen un riesgo mayor de presentar IC y cardiomiopatía. Incluso una de las causas más frecuentes de aumento de mortalidad cardiovascular aparte de la enfermedad arterial coronaria en la artritis reumatoide es la IC. Puede presentarse IC con FER o FE Preservada. Si esto explica el daño miocárdico en los pacientes con Chikungunya, está por establecerse y es solo una hipótesis que planteamos (22).

## TRATAMIENTO PARA INFECCIÓN POR ARBOVIRUS Y AFECTACIÓN CARDÍACA

No existen vacunas disponibles ni medicamentos específicos para tratar la infección por *arbovirus*. El tratamiento está basado en las manifestaciones clínicas. Todo paciente con afectación cardíaca debe hospitalizarse, particularmente si desarrolla IC. Las recomendaciones para su tratamiento son basadas en las guías recientes para tratamiento de la IC. La hidratación debe ser cuidadosa y supervisada. De acuerdo al caso se debe utilizar los medicamentos sacubutril-valsartan, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueantes de receptores de angiotensina II, betabloqueantes, bloqueantes del receptor de aldosterona y de acuerdo al caso diuréticos, amiodarona, inotrópicos incluyendo eventualmente digital. Se recomienda un cuidado especial con los anticoagulantes en el caso de Dengue por la posibilidad de complicaciones hemorrágicas. En casos de fibrilación hemos preferidos los nuevos anticoagulantes orales si no están contraindicados.

## DENGUE

El dengue es una enfermedad infecciosa causada por el Virus del Dengue del género *Flavivirus* que es transmitida por un mosquito de la especie *Aedes* previamente mencionado en la transmisión del Chik V. Existen 4 tipos de virus del Dengue: DEN1, DEN2, DEN3 y DEN4. Cada uno de ellos crea inmunidad específica para infección por el mismo tipo (23).

## TRANSMISIÓN

Las personas sintomáticas y asintomáticas son los portadores principales del virus, y los mosquitos se infectan al picarlo. El mosquito *Aedes albopictus* (Tigre) tiene una gran capacidad de hibernación, y su habilidad para guarnecerse en microhabitats son factores que propician su propagación y la extensión geográfica del Dengue (23).

## IMPORTANCIA MUNDIAL DEL DENGUE

La OMS estima que el número de afectados por Dengue se encuentra entre 50 y 100 millones de perso-

nas, con un total a 500000 que amerita hospitalización. Es una dolencia presente en 100 países y una amenaza para el 40% de la población mundial (23, 24).

## DENGUE EN VENEZUELA

No se han publicado cifras oficiales recientes de la incidencia de Dengue en el país. Torres y colaboradores en un estudio informan de 123.967 casos de dengue reportados en 2010, 10.203 (8%) de los cuales fueron dengue severo.

## DENGUE EN ESPAÑA

En España el Dengue es un diagnóstico relativamente frecuente en viajeros que regresan de América Latina. En un estudio se informa de 61 casos en 3 años. En el año 2004 se identificó el mosquito *Aedes Albopictus* (Tigre) en Cataluña. Su presencia se ha confirmado a finales del 2010 en más de 170 municipios. Se incluyen reportes en Alicante, Murcia y Mallorca (25, 26).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes que se infectan de Dengue son asintomáticos o poco sintomáticos (80%) y alrededor de un 5% presentan manifestaciones severas (23, 24).

Inicialmente se clasificaba en Dengue Clásico, Dengue Hemorrágico y Dengue con Shock. Una nueva clasificación menciona 3 tipos de Dengues en Dengue con y signos claves (23, 27) (Tabla 1).

**Tabla 1.**  
**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN INFECCIÓN POR ARBOVIRUS**

SÍNTOMA	DENGUE	CHIKUNGU-NYA	ZIKA
Fiebre	> 38°C. 4-7 días	> 38°C. 2-3 días	> 38°C. 2-3 días
Tiempo post-Infección	4-7 días	3-7 días	1/5 asintomática
Erupción	+	++	+++
Prurito	+	+	++/+++
Conjuntivitis	-	-/+	++
Mialgia	++	+	+

Artralgia	-/+	+++	+
Cefalea	++	+	+
Sangrado	++	-/+	-
Leuco and Trombocitopenia	+++	+	-

- 1) Dengue sin signos clínicos de alarma. Este tipo de cuadro se caracteriza por fiebre de más de 38°C de duración limitada (de 2 a 7 días). Hay un intenso malestar general acompañado de erupción cutánea. Generalmente se presentan dos o más de los siguientes signos o síntomas: cefalea, dolor retroorbitario u ocular, mialgias, artralgias, leucopenia (23, 27).
- 2) Dengue con signos clínicos de alarma. Se incluye uno a más de los siguientes signos o síntomas: dolor abdominal, vómitos persistentes, acumulación clínica de líquidos, sangrado no severo de mucosas, hepatomegalia, hipotensión, letargia, aumento del hematocrito junto con una disminución rápida de plaquetas (23, 27).
- 3) Dengue severo. Se incluye uno a más de los siguientes criterios que ameritan hospitalización: acumulación severa de líquidos o shock, afectación severa de órganos incluye al corazón, trastorno de conciencia, elevación de transaminasa  $\geq 1000$  u/l (23, 27).

## AFECTACIÓN CARDÍACA EN EL DENGUE

Las manifestaciones cardiovasculares en el Dengue han sido reportadas en un rango variable desde cambios ECG transitorios asintomáticos hasta casos fatales (27).

La miocarditis es una de las principales causas de muerte en pacientes con Dengue severo. Existen pocos reportes de estudios sistemáticos de esta complicación (28).

Se ha publicado que entre un 9 y 19% de los pacientes con dengue hospitalizados tienen afectación cardíaca. En un estudio observacional de una epidemia de Dengue en China, que incluyó 1782 casos de Dengue hospitalizados se les diagnóstico miocarditis a 11%, esto en base a los criterios de la Sociedad

Europea de Cardiología en estudios ECG, ecocardiograma y determinación de enzimas cardíacas (28).

El criterio por excelencia para el diagnóstico de miocarditis que es la biopsia endomiocárdica no se utiliza, porque o no está disponible o quizás por el temor a la complicación hemorrágica. Los criterios de miocarditis de la Sociedad Europea de Cardiología combinan los síntomas, el ECG, enzimas cardíacas y estudios de imagen. El ideal es la RM cardíaca, que usualmente no está disponible en las áreas endémicas (27, 28) (Figura 1).

## ALTERACIONES ECG EN EL DENGUE

Se ha recomendado que dado que la mayoría de los pacientes con miocarditis por Dengue tienen ECG anormal debería realizarse este estudio a todo paciente con Dengue especialmente con Dengue severo o con signos de alarma y si el ECG es anormal un ecocardiograma, enzimas cardíacas, Holter ECG y si está disponible RM cardíaca (27).

Las anomalías ECG incluyen bradicardia relativa (incongruente con la fiebre) o absolutas, arritmias auriculares entre ellas fibrilación auricular, arritmias ventriculares, trastornos de conducción auriculoventricular, y anomalías del segmento ST y la Onda T. El ECG es anormal entre el 29 y 81% de los pacientes (27).

## DENGUE E INSUFICIENCIA CARDÍACA

La disfunción ventricular izquierda en la fase aguda del Dengue ha sido documentada en varios estudios usando diferentes métodos incluyendo Ecocardiograma y RM Cardíaca. La disfunción suele ser transitoria excepto en una minoría con una evolución fulminante, con IC aguda, hipotensión severa, shock o muerte súbita. La mayoría de los pacientes recuperan su función ventricular al final de la fase aguda (12, 27, 28).

No existen estudios de seguimiento apropiados aunque en algunos reportes se informa de evolución hacia cardiomiopatía dilatada e IC. En el estudio de la epidemia de Dengue en China el 25% de los casos de Dengue con Miocarditis desarrollo IC comparado con

0% de los que presentaron Dengue sin Miocarditis (28). En otro artículo se informa de un 45% de casos con disfunción sistólica en pacientes con Dengue y signos de alarma o severos (27).

## ZIKA

El virus Zika es un *arbovirus* que pertenece a la familia de los *flavivirus*. Es un virus de RNA que está relacionado con el dengue, la fiebre amarilla y el virus del Nilo del Oeste (West Nile). La rápida y extensa diseminación epidémica de la infección por el virus Zika (ZIKV) en las Américas, ha sido considerada como el peor brote del siglo XXI. El ZIKV fue aislado por primera vez de un mono Rhesus en el bosque Zika de Uganda en 1947 (29-32).

## TRANSMISIÓN

I) ZIKV se transmite principalmente por la picadura de mosquitos *Aedes* infectados, especies *aegypti* y *albopictus*. li) por transmisión materno-fetal. lii) transfusión de sangre. liii) sexualmente. liiii) transmisión ocupacional en el laboratorio. Los viajeros que regresaron con ZIKV desarrollaron síntomas hasta 6 días después de abandonar las áreas endémicas y 10 días después de los intercambios sexuales con la persona infectada (29-32).

## ZIKA EN LOS ESTADOS UNIDOS

La explosiva pandemia de la ZIKV en toda América del Sur, Centroamérica y el Caribe y que amenaza potencialmente a Estados Unidos es la más reciente llegada inesperada de enfermedades virales en el Hemisferio Occidental. Para el 10 de mayo de 2017, los CDC informaron sobre 5000 casos en estados de los EEUU y sobre 36000 en territorios de los EEUU. De los casos de los Estados Unidos, el 98% está asociado con el viajero en contraste con los casos de los territorios de los Estados Unidos, donde 99 se adquieren localmente ZIKV son condiciones de notificación nacional (29-32).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hasta el 80% de las personas infectadas con ZIKV



son asintomáticas e incluso aquellos que llegan a ser sintomáticos tienen pocas probabilidades de experimentar más de: 1- erupción maculopapular con prurito. 2- Fiebre de bajo grado. 3- Artralgia. 4- Mialgia. 5- Dolor de cabeza. 6- Conjuntivitis. La presentación severa incluye anomalías congénitas (particularmente microcefalia) en la transmisión vertical y síndrome de Guillan-Barré que causa debilidad muscular y parálisis (29-32).

## MANIFESTACIÓN CARDIOVASCULAR EN ZIKA

Aunque el ZIKAV es típicamente leve y auto-limitado, los incidentes de microcefalia y el síndrome de Guillain-Barre se asociaron con el temor de una mayor propagación del virus en el mundo. Sin embargo, la investigación en la relación entre ZIKAV y la complicación cardiovascular es escasa (33-37) (Figura 1).

## ZIKA, ARRITMIAS E INSUFICIENCIA CARDÍACA

González et al. reportaron una serie de 9 casos con ZIKAV basada en las pruebas de laboratorio que había exhibido manifestación cardiovascular en un estudio prospectivo multicéntrico observacional (28). Se realizaron estudios clínicos, de ECG, de laboratorio incluyendo virología, RX, ecocardiograma, Holter y resonancia magnética cardíaca. De los 9 pacientes 6 eran mujeres con edad media de  $47 \pm 17$  años. HF estuvo presente en 6 casos, 5 con FE baja y un paciente con FE preservada, con preclampsia, y derrame pericárdico moderado a severo. La miocarditis inducida por ZIKAV fue diagnosticada con base en los siguientes criterios: i) Se detectó ARN Zika en suero con el uso inverso-transcriptasa de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) y anti-virus IgM específicos del virus Zika. ii) Se excluyó la posible infección simultánea, como el dengue, el chikungunya, el VIH y otros virus o infecciones parasitarias como el Chagas. iii) Se detectaron pruebas clínicas, TTE, ECG y cMRI de miocarditis. ii) Arterias coronarias normales en la angiograma de 2 pacientes (28).

En otra publicación reciente, Aletti et al informó de un caso de Zika complicado con dolor torácico,

elevación del ST en la región anteroseptal y aumento de la troponina, FE normal mediante ecocardiograma, registro Holter normal, IRMc con perfusión normal del tejido miocárdico, hipocinesia y edema (34).

En otro estudio ZIKAV se detectó en el corazón de un primate 5 días después de la infección Zika (37).

Manifestación cardiovascular de la miocarditis por Zika incluye (33-36):

- 1- IC, predominantemente con FE baja (35-36).
- 2- Arritmias auriculares incluyendo fibrilación auricular (35-36).
- 3- Arritmias ventriculares (35-36).
- 4- Disturbios de conducción intraventricular (35-36).
- 5- Pericarditis (35-36).
- 6- Dolor torácico y cambios en el ECG que imitan el infarto de miocardio (34) (Figura 1).

## PATOGÉNESIS

La relación entre el ZIKA V y las enfermedades cardiovasculares no se ha establecido. Las diferentes posibilidades incluyen.

- 1) Acción viral directa sobre el corazón (33-37).
- 2) Otra posibilidad podría ser una exagerada respuesta inflamatoria-inmune del huésped (33-37).
- 3) Existen factores genéticos que aumentan la susceptibilidad a desarrollar miocarditis viral aguda potencialmente mortal en pacientes previamente sanos. Defectos recesivos silenciosos del miocardio pueden predisponer a la insuficiencia cardíaca aguda presentando como miocarditis aguda, notablemente después de la infección de arbovirus (38).
- 4) En otras miocarditis por Arbovirus, la hipertensión arterial, la cardiopatía, la diabetes, la edad avanzada se consideraron un factor de riesgo para desarrollar afectación cardíaca (11,12).
- 5) En un estudio en ratón muestra que si el animal tiene anticuerpos de dengue o Virus del Nilo Occidental, puede provocar una infección ZIKV más severa. Si esto sucede en los seres humanos siguen siendo demostrar (39) (Tabla 2).

TABLA 2

HALLAZGOS CARDÍACOS EN INFECCIÓN POR ARBOVIRUS

	Dengue	Chikungunya	Zika
Miocarditis	+	++	+
Pericarditis	+	+	+
Cardiomiopatía e IC	+	+/++	+
Bradicardia	++	++	-
Arritmia auricular y ventricular	+	++	+
ECG anormal	+/++	+	+

CASOS LETALES

Se ha descrito el potencial letal del Zika agudo. En estos casos, la enfermedad anterior subyacente puede haber contribuido con resultados letales. En los informes los pacientes presentaron deterioro clínico rápido con hemorragia y choque séptico y exagerada respuesta inflamatoria aguda e innata con pronunciada coagulopatía. Aunque los autores no mencionaron la manifestación cardiovascular, un paciente desarrolló bradicardia irreversible y otro, ritmo cardíaco irregular y un tercer paciente con enzimas cardíacas elevadas y ECG no diagnóstico de isquemia miocárdica aguda (40).

CONCLUSIONES

La mayoría de las enfermedades tropicales están incluidas dentro de las enfermedades desatendidas u olvidadas. Ellas son infecciones por virus, bacterias o parásitos más prevalentes en regiones tropicales. Como consecuencia de los cambios climáticos, deforestación, inmigración y aumento de los viajes internacionales, ahora es un problema global que afecta más de un billón y mata más de un millón de personas al año, con gran poder incapacitante. Muchas de ellas afectan el corazón y producen IC. La infección por *arbovirus* es transmitida por mosquitos de la especie *Aedes*. Pueden afectar hasta un 40% de la población mundial y pueden producir arritmias,

cardiomiopatías, insuficiencia cardíaca y muerte súbita.

Entre las enfermedades por *arbovirus* tenemos la fiebre por Chikungunya que suele no ser una enfermedad letal, pero hasta el 40% de los infectados pueden desarrollar manifestaciones cardíacas y la IC es la primera causa de muerte por esta enfermedad. En el caso del Dengue, el 45% de los pacientes con Dengue y signos de alarma o severo pueden desarrollar disfunción sistólica ventricular izquierda. De los pacientes con Dengue y Miocarditis un 25% aproximadamente desarrollan IC comparado con el 0% de los pacientes con Dengue sin Miocarditis.

Hasta el presente no existen reportes de la afectación cardíaca por Zika. Nosotros presentamos por primera vez una serie de 9 casos con manifestaciones cardiovasculares por Zika. En 6 casos se presentó IC, 5 con FE reducida y uno con FE preservada con embarazo, preeclampsia y derrame pericárdico moderado a severo.

La importancia de esta revisión es un llamado a los médicos a estar conscientes con la posibilidad de afectación cardíaca en pacientes con estas infecciones por *arbovirus*. Este conocimiento puede ayudar a establecer un diagnóstico precoz y una estrategia para mitigar las complicaciones.

REFERENCIAS

1.-MOOLANI Y, BULCHMAN G, HOTEZ P. *Neglected Tropical Diseases as Hidden Causes of Cardiovascular Disease.* Plos 2012; 1:6.

2.- CDC. *Neglected Tropical disease* 2016. 24/7. [www.cdc.gov/globalhealth/ntd/index.htm](http://www.cdc.gov/globalhealth/ntd/index.htm).

3.- PONIKOWSKI P, VOORS A, ANKER S, BUENO H, CLELAND J, COATS J, FALK V, GONZALEZ-JUA-NATEY JR, et al. *2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.* Eur Heart J. 2016; 37:2129-2200.

4.- MENDOZA I, MARQUES J. *Enfermedad de Chagas. Evaluación clínica de la cardiopatía chagásica aguda y crónica.* En García-Fernández M, López-Vélez R, Marqués J, Mendoza I. *Cardio Tropical. 1º edition.* Madrid-Spain. CTO Editorial. 2014.

5.- KRISTENSEN SL, MARTINEZ F, JHUND PS, ARANGO J. et al. *Geographic variations in the PARADIGM-HF heart failure trial.* Eur Heart J. 2016.

6.- BLAIR JE, ZANNAD F, KONSTAM MA et al. *Continental*

- differences in clinical characteristics, management, and outcomes in patients hospitalized with worsening heart failure results from the EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan) program. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1640-1648.
- 7.- HOWLETT JG, EZEKOWITZ JA, PODDER M et al. Global variation in quality of care among patients hospitalized with acute heart failure in an international trial: findings from the acute study clinical effectiveness of nesiritide in decompensated heart failure (ASCEND-HF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 534-542.
  - 8.- MENDOZA I, MORR I, MENDOZA I et al. A New Arrhythmic Threat to America. *Chikungunya Myocarditis. Circulation* 2015; 132: A 12496
  - 9.- MENDOZA I, MORR I, MENDOZA I et al. Chikungunya Myocarditis: An Emerging Threat to America. *JACC* 2015; 65: 10SA946
  - 10.- GONZÁLEZ K, MENDOZA I, MORR I, MORR C, MENDOZA-BRITTO I, MEZA Y, FINIZOLA V, MARQUES J. La triada de la Miocarditis por Chikungunya. Una Nueva Amenaza para Europa y el Mundo. *Rev Española Cardiol* 2016; 7008-7.
  - 11.- ECONOPOULOU A, DOMINGUEZ M. B HELLYNE, D SIS-SOK´ et al. Atypical Chikungunya infection: Clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during de 2005-2006 outbreak on Reunión. *Epidemiol infec* 2009; 137: 534-541.
  - 12.- OBEYESEKERE I, HERMON Y. Myocarditis after arbovirus infections (Dengue and Chikungunya fever). *British Heart Journal* 1972; 34:821-827.
  - 13.- CDC. Chikungunya. Information for emerging and zoonotic infection disease.
  - 14.- CDC. Information of Health-providers 2016. National Center for the emerging and zoonotic diseases 2016.
  - 15.- PAHO/OMS. Número de casos reportados de Chikungunya en países o territorios de las Américas 2016 (por semana) SE 37 G septiembre. 2016. SE 37.
  - 16.- TORRES J, CORDOVAL L, CASTRO J, RODRÍGUEZ L, SARAVIA V, ARVELAEZ J, RIOS-FABRA A, LONGHI M, MARCANO M. Chikungunya fever: A typical and lethal cases in the western hemisphere. A Venezuela experience. *ID cases*. 2015; 2: 6-10.
  - 17.- REQUENA A, GARCÍA C, ALDOSORO E et al. Cases of Chikungunya virus infection in travelers returning to Spain for Haiti or Dominican Republic. April-June 2014 *Eurosurveillance* 2014; 19:1-5
  - 18.- COLLANTES F, DELACOUR S, ALARCON-ELBAL P et al. Review of Ten-Years presence of *Aedes Alpovictus* in Spain. 2004-2014 known distribution and public Health concerns. *Parasites Vectors* 2015; 8:655.
  - 19.- SIMÓN F, PAULE P, OLIVER M. Case Report: Chikungunya virus-induced Myopericarditis: Toward an increase of Dilated Cardiomyopathy in countries with epidemics. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78 (2): 212-213.
  - 20.- MIRABEL M, VIGNAUX B, LEBON P, LEGMANN P, WEBER S, MEUNE C. Acute Myocarditis due to Chikungunya virus assessed by contrast-enhanced MRI. *International J Cardiol* 2007; 121:7-8.
  - 21.- SCHATZ O, ALBERT M. Biology and Pathogenesis of Chikungunya Virus. *Nature Review Microbiology* . 2010; 8:491-500.
  - 22.- MINER J, AW H, FO, TAFFNER S, MALKOVA O, et al. Chikungunya viral arthritis in the United States. *Arthritis Rheumatoid*. 2015; 67: 1214-1220.
  - 23.- OMS. Dengue. Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. [Who/htm/nto/den/2005](http://who/htm/nto/den/2005).
  - 24.- TORRES JR, ECHEZURIA L, FERNANDEZ M, RÍSQUEZ A. Long-term trends in the epidemiology and disease burden of pediatric dengue in Venezuela. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015; 4:288-9.
  - 25.- MUÑOZ J, PUENTE S, LÓPEZ-VÉLEZ R, DOMINGO C, RUIZ J et al. Estudio Clínico Epidemiológico del Dengue importado en España. *Med Clin* 2008; 131:18-21.
  - 26.- COLLANTES F, DELACOUR S, ALARCON-ELBAL P et al. Review of Ten-Years presence of *Aedes Alpovictus* in Spain. 2004-2014 known distribution and public Health concerns. *Parasites Vectors* 2015; 8:655.
  - 27.- YACOB S, WERTHEIM H, SIMMONS CP, SCRETON G, WILLS B. Cardiovascular manifestations of the emerging dengue pandemic. *Nat. Rev. Cardiol* 2014; 11: 335-345
  - 28.- LI Y1, HU Z, HUANG Y, LI J, HONG W, QIN Z, TONG Y, LI J, LV M, LI M, ZHENG X, HU J, HUA J, ZHANG F, XU DL. Characterization of the Myocarditis during the worst outbreak of dengue infection in China.
  - 29.- FAUCI A, MORENS D. Zika virus in the America. Yet another arbovirus threat. *N Engl J Med* 2016; 374:601-604.
  - 30.- ATIF M, AZEEM M, REHAN S et al. Zika virus disease. A current review of the literature. *Infection* 2016; 44: 695-705.
  - 31.- CDC. Zika virus. 2016 Case counts in the US. [www.cdc.gov/zika/reporting](http://www.cdc.gov/zika/reporting) 2016.
  - 32.- PAIXAO E, BARRETO F, TEXEIRA M, et al. History, epidemiology and clinical manifestations of Zika. A systematic review *AJPH* 2016; 106:606-612.
  - 33.- MINHAS A, NAYAB A, IYER S, NARMEEN M, FATIMA K, KHAN M, CONSTANTIN J. Association of ZIKA virus with myocarditis, Heart Failure, and arrhythmias: A literature review. 2017; 9 (6): 1399-44.
  - 34.- ALETTI M, LOCOULES S, KANZUGA V, SOLER C, MAQUART M. Transient myocarditis associated with acute ZIKA virus infection. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 678-79.
  - 35.- GONZALEZ K, MENDOZA I, MORR J, MENDOZA-B I, MISTICCHIO F, MEZA Y, FINIZOLA V, CHAZZN G, MARQUES J. Myocarditis, Heart Failure and Arrhythmie in patients with Zika. *JACC* 2017; 69 issuell: 90.
  - 36.- MENDOZA I, GONZALEZ K, MENDOZA-B I, MORR I, ALLISON T, MISTICCHIO F, MEZA Y, FINIZOLA V. First report of Heart Failure due to Zika Myocarditis. *Eur J Heart Failure*. 2017; 19:23.
  - 37.- LI Y, DONG H, HUANG X et al. Characterization of a 2016 Clinical Isolate of Zika Virus in non-human primates. *EB is Medicine* 2016; 12:170.
  - 38.- BELKAYA S, KONTEROVICH A, BYUN M et al. Autozomal recessive cardiomyopathy and acute myocarditis. *J Am*

*Coll Cardiol* 2017; 69: 1653-1665.

39.- COHEN J. *Dengue May Bring out the worst in Zika* *Sciens* 2017; 355:136

40.- ZONNEVELD R, ROOSBLAD J, WILLEN J, VREDEN S, CO-DRINGTEN J. *Three atypical lethal case associated with acute Zika virus infection in Suriname. IS cases* 2016; 5: 49-53.