

Miocarditis

Parte 1

Ginner O. Rizo¹

Resumen

La actualización continua en miocarditis es de suma importancia debido a que es una entidad clínica grave con evolución permanente, desde sus definiciones iniciales a inicios del siglo XIX hasta las actuales, cambios notorios en la comprensión de su fisiopatología, nuevos conocimientos clínicos que nos llevan a reconocer de forma más temprana su presentación clínica, además de variaciones y avances en su tratamiento. Se presenta esta primera parte de actualización en miocarditis, abordando los aspectos de definiciones, epidemiología, etiología, fisiopatología y diagnóstico y en la segunda parte, los aspectos relacionados al tratamiento actual, todo esto basado en las evidencias disponibles en la actualidad.

Insuf Card 2014;(Vol. 9) 3: 134-142

Palabras clave: Miocarditis - Insuficiencia cardíaca - Miocardiopatía

Summary

Myocarditis

Continuous update in myocarditis is very important because it is a serious clinical entity evolving from its initial definition in the early nineteenth century to the present concepts, notable changes in the understanding of its pathophysiology, new clinical insights that lead us to acknowledge more early clinical presentation, as well as variations and advances in treatment. First part of this update in myocarditis is presented, addressing the issues of definitions, epidemiology, etiology, pathophysiology, and diagnosis and in the second part, issues related to current treatment, all based on the evidence currently available.

Keywords: Myocarditis - Heart failure - Cardiomyopathy

Resumo

Miocardite

A atualização contínua na miocardite é muito importante porque é uma entidade clínica grave evoluindo de sua definição inicial no início do século XIX até os atuais conceitos, modificações notáveis no entendimento de sua fisiopatologia, novos insights clínicos que nos levam a reconhecer apresentação clínica mais precoce, bem como as variações e os avanços no tratamento. Primeira parte da atualização na miocardite é apresentada, abordando as questões de definições, epidemiologia, etiologia, fisiopatologia e diagnóstico e na segunda parte, as questões relacionadas com o tratamento atual, tudo com base na evidência disponível no momento.

Palavras-chave: Miocardite - Insuficiência cardíaca - Cardiomiopatia

¹ Especialista en Cardiología y en Medicina Integral. Master en Ciencias. Servicio de Medicina Interna. Hospital Departamental Clínico-Quirúrgico "Victoria Motta". Jinotega. Nicaragua.

Correspondencia: Dr. Msc. Ginner O. Rizo.
Casilla Postal Numero 67. Jinotega, Jinotega. Nicaragua.
E-mail: cardiorizo@yahoo.es

Recibido: 16/05/2014
Aceptado: 19/08/2014

Introducción

La actualización continua en miocarditis es de suma importancia debido a que es una entidad clínica grave con permanente evolución desde sus definiciones iniciales a inicios del siglo XIX hasta las actuales, cambios notorios en la comprensión de su fisiopatología, nuevos conocimientos clínicos que nos llevan a reconocer de forma más temprana su presentación clínica y con variaciones y avances en su tratamiento.

Se presenta esta primera parte de actualización en miocarditis, abordando los aspectos de definiciones, epidemiología, etiología, fisiopatología y diagnóstico y en la segunda parte, los aspectos relacionados al tratamiento actual, todo esto basado en las evidencias disponibles en la actualidad.

Definiciones

Miocarditis, miocardiopatía inflamatoria, miocardiopatía dilatada

El término de miocarditis fue introducido dentro de la literatura médica a inicios del siglo XIX, usándose inicialmente para describir enfermedades del músculo cardíaco no asociadas a anomalías valvulares^{1,2}.

Con el reconocimiento de la importancia de las enfermedades coronarias como causa de enfermedades cardíacas al inicio del siglo XX, el término de miocarditis fue desechado hasta que en la segunda mitad de ese siglo aparecieron importantes observaciones clínicas que renovaron el interés en la inflamación del miocardio, observándose ésta en un gran número de estudios *postmortem*^{2,3}, se aislaron virus en el corazón tanto en adultos como en niños que padecían una enfermedad cardíaca aguda⁴⁻¹¹ y apareció la biopsia endomiocárdica (BEM) que proporcionó la oportunidad de evaluar la presencia de inflamación miocárdica en algunos pacientes¹², todo esto llevó a un aumento considerable en la atención médica que al final condujo al reconocimiento de la afección cardíaca en un gran número de enfermedades sistémicas^{13,14}.

Los documentos más actuales recomiendan el uso de las definiciones existentes de la Organización Mundial de la Salud/*Internacional Society and Federation of Cardiology*, quienes definen miocarditis como una enfermedad inflamatoria del músculo cardíaco, estableciéndose el diagnóstico mediante criterios histológicos e inmunohistoquímicos^{15,16}. Los criterios histológicos se definen como evidencia histológica de infiltrados inflamatorios en el miocardio, asociado con la degeneración y necrosis de los miocitos de origen no isquémico. Los criterios inmunohistoquímicos propuestos son un infiltrado inflamatorio anormal definido como: ≥ 14 leucocitos/mm² incluyendo más de 4 monocitos/mm² con la presencia ≥ 7 células/mm² de linfocitos T CD3^{15,16}. Por tanto, miocarditis es un *diagnóstico netamente histopatológico*.

Estos criterios histopatológicos presentan gran complejidad técnica, poca disponibilidad y falta de reproducti-

bilidad. Los avances en las técnicas de diagnóstico no invasivo, como la resonancia magnética cardíaca (RMC), han hecho que éstos hayan sido criticados durante años, de tal forma que, por consenso, la BEM, a pesar de continuar siendo el *gold standard* para el diagnóstico de miocarditis, queda reservada para pacientes con sospecha de miocarditis y situación de inestabilidad hemodinámica^{15,16}, por lo que el *diagnóstico real* de miocarditis es poco frecuente reemplazándose por sospechas clínicas.

La miocardiopatía dilatada es un *diagnóstico clínico* basado en la dilatación y disfunción contráctil del ventrículo izquierdo en ausencia de enfermedad arterial coronaria (EAC), hipertensión, enfermedad valvular o cardiopatía congénita¹⁵⁻¹⁷, mientras que miocardiopatía inflamatoria es tanto un diagnóstico histológico y funcional caracterizado por la miocarditis asociada a disfunción sistólica y/o diastólica; por tanto los términos no son excluyentes¹⁵⁻¹⁷.

Epidemiología

A pesar de ser considerada como la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca en niños previamente sanos, su incidencia real es desconocida¹⁸⁻²⁰.

La miocarditis es una enfermedad insidiosa y los mayores logros en la descripción de su epidemiología provienen de estudios *postmortem*²⁰⁻²³, tanto retrospectivos como prospectivos, que han identificado una inflamación miocárdica del 1% al 9% de los exámenes *postmortem* de rutina^{2,3,20-23}, por lo que se cree que la miocarditis asintomática ocurre más comúnmente que los casos con expresión clínica¹⁸⁻²⁰. En estudios *postmortem* de pacientes pediátricos que murieron sin una historia sugestiva de miocarditis, se ha encontrado evidencia de miocarditis antigua en el 12,3% de los casos^{2,20}. La gran mayoría de los que presentaban evidencia de miocarditis padeció muerte súbita^{2,20}.

Introducida en los inicios de 1980, la BEM ha dotado de un método para evaluar la presencia de miocarditis en pacientes vivos¹²; sin embargo, los estudios han demostrado gran variabilidad en los resultados, con rangos de alcance en la miocarditis de 0 al 80%^{2,12,15,16,20}, dificultando el estudio epidemiológico real de esta entidad.

Esta disparidad de resultados puede ser debida, al menos en parte, a las diferencias en la selección de los pacientes a estudiar, siendo probablemente más común en niños que en adultos^{2,20}; también puede ser debido a las diferencias en los criterios diagnósticos y la inherente poca sensibilidad de la BEM en la detección de las regiones afectadas^{2,12,16,20}. Para resolver el problema en la diferencias en la metodología de la evaluación diagnóstica, en 1986 se introdujeron los criterios de Dallas para el diagnóstico histológico de miocarditis^{2,20}. Las muestras endomiocárdicas son consideradas diagnósticas de miocarditis activa si la microscopía revela infiltrados linfocíticos y miocitolisis; mientras que es considerada dudosa, si se encuentra sólo uno de estos elementos. Estos criterios posiblemente infraestiman la incidencia real de miocarditis, dada la variabilidad interobservador^{2,12,13,20}.

En 1991, se propuso una nueva clasificación clinicopatológica²⁴, pero fue poco aceptada.

Etiología

Si bien la causa de miocarditis en muchos pacientes permanece desconocida, una gran variedad de infecciones, enfermedades sistémicas, drogas y toxinas han sido asociadas con el desarrollo de esta enfermedad (Tabla 1), pero existe un consenso de que en Centro América y Suramérica la causa más común y endémica es la infección por *Trypanosoma cruzi* denominada enfermedad de Chagas-Mazza, mientras que los virus son una de las principales causas en Norteamérica y Europa^{2,20,25}.

El papel causal de los virus se ha demostrado gracias a la manifestación serológica de ascenso de título de anticuerpos en el suero de los pacientes durante la fase aguda²¹⁻²³ y a la identificación del genoma de los enterovirus y *enterovirus-like* en el miocardio de pacientes con miocarditis y con miocardiopatía dilatada²¹⁻²³.

La frecuencia de detección de genoma viral por distintas técnicas no ha sido tan alta como en estudios iniciales, indudablemente debido a la baja sensibilidad de la prueba a una muestra miocárdica única obtenida por biopsia. El genoma viral ha sido identificado en menos del 20% de los pacientes con sospecha de miocarditis²¹⁻²³, y entre el 10% al 34% de los pacientes con miocardiopatía dilatada.

La marcada diferencia es probablemente debida al número de muestras obtenidas por paciente^{2,15,16,20-23}.

Además de los enterovirus (dentro de los cuales sobresale el coxsackie virus B), los adenovirus tienen un papel importante en la etiología viral de la miocarditis, siendo tan (o más) frecuentes como agentes causales comparados con los enterovirus. Pueden ocurrir epidemias de miocarditis relacionadas con epidemias de adenovirus o enterovirus, como la corrida en Europa en 1965 por coxsackie virus B con aparición de disfunción cardíaca entre el 5-12% de los pacientes infectados con el virus^{2,20}.

Actualmente, el espectro de virus que con más frecuencia se ha detectado en las BEM ha cambiado de virus coxsackie en los años 90 a parvovirus B19 de acuerdo a reportes en Estados Unidos (EEUU) y Alemania. En Japón y también en EEUU se ha asociado frecuentemente la miocarditis y la miocardiopatía dilatada a la infección por virus de la hepatitis C^{2,20,26,27}.

También otros virus se han asociado a la etiología, aunque menos frecuente como el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes virus humano, virus de inmunodeficiencia humana (VIH)^{2,15,16,24,26-29}.

Además de los virus, otras infecciones son causantes de miocarditis, dentro de éstas tenemos la infección por *Borrelia burgdorferi* que es el agente de la enfermedad de Lyme (enfermedad zoonótica transmitida por garrapatas, la *Borrelia burgdorferi* lleva su nombre en honor al investigador Willy Burgdorfer que fue el primero que la aisló

Tabla 1. Agentes causales más comunes de miocarditis^{2,10,13,39}

Etiología	Agente causal
Viral	Coxsackie (A, B), adenovirus, influenza, parvovirus, herpes simple, citomegalovirus, virus de varicela zoster, virus de Epstein-Barr, viruela, rubéola, vacuna de rubéola, rabia, coronavirus, virus de hepatitis A, B y C, VIH, echovirus, virus de sarampión, poliovirus, arbovirus, virus del dengue, virus Junín, virus sincitial respiratorio, virus de la fiebre amarilla.
Bacteriana	Brucella, Corynebacterium diphtheriae, Gonococcus, Haemophilus influenzae, Meningococcus, Mycobacterium, Mycoplasma pneumoniae, Pneumococcus, Salmonella, Serratia marcescens, Staphylococcus, Streptococcus pneumoniae y pyogenes, Treponema pallidum, Tropheryma whippellii, Vibrio cholerae, Borrelia, Leptospira, Actinomyces.
Fúngica	Aspergillus, Blastomyces, Cándida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma, Mucormycoses, Nocardia, y Sporothrix.
Espiroquetas	Borrelia (Enfermedad de Lyme), leptospirosis.
Protozoos	Toxoplasma gondii, Trypanosoma cruzi. Entamoeba, Leishmaniasis.
Parásitos	Ascaris, Echinococcus granulosus, Paragonimus westermani, Schistosoma, Taenia solium, Trichinella spiralis, Larva migrans, y Wuchereria bancrofti.
Rickettsias	Coxiella burnetii (fiebre Q), Rickettsia rickettsii, Rickettsia tsutsugamushi.
Alérgica	Acetazolamida, amitriptilina, cefaclor, colchicina, furosemida, isoniazida, lidocaína, metyldopa, penicilina, fenylbutazona, fenitoína, reserpina, estreptomina, toxoide tetánico, tetraciclina, y tiazidas. Enfermedad del suero, sulfonamidas.
Autoinmune	Rechazo a corazón trasplantado, fiebre reumática, artritis reumatoidea, enfermedad de Chagas, infección por Chlamydia pneumoniae, síndrome de Churg-Strauss, miocarditis de células gigantes, diabetes insulino dependiente, enfermedad de Kawasaki, miastenia gravis, polimiositis, sarcoidosis, esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, granulomatosis de Wegener, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, tirotoxicosis, miocarditis puerperal, etc.
Tóxica	Antraciclina, anfetaminas, cocaína, ciclofosfamida, emetina, etanol, 5-fluoracilo, interleucina-2, litio, trastuzumab, intoxicación por cobre, hierro y plomo, anfotericina B.
Agentes físicos	Descarga eléctrica, hiperpirexia, radiaciones.
Misceláneas	Arsénico, picadura de abeja, inhalación de monóxido de carbono, intoxicación por fósforo, veneno de escorpión, mordedura de serpiente y arañas, feocromocitoma, beri-beri.

en 1982), infecciones por *Ehrlichia canis* o la babesiosis canina^{2,15,16,20}.

Algunas drogas también causan miocarditis, ya sea por efecto tóxico directo sobre el miocito o través de mecanismos inmunomediados³⁰, siendo una de las más comunes la doxorubicina³¹. También se ha observado una gran incidencia de insuficiencia cardíaca cuando se combina antraciclinas y trastuzumab³². Otra droga con asociación creciente a miocarditis es la cocaína² y siempre se debe considerar la posibilidad de miocarditis alérgica inducida por cualquier droga, especialmente, en pacientes con reacciones alérgicas y eosinofilia^{2,20,32}.

La hipersensibilidad inducida por drogas y las causas de síndrome hipereosinofílico pueden causar una miocarditis específica que usualmente responde al tratar la causa subyacente y al tratamiento con esteroides. Muchos medicamentos, incluyendo algunos anticonvulsivos, antibióticos y antipsicóticos han sido implicados en miocarditis por hipersensibilidad (Tabla 1)^{2,20,32}.

La miocarditis eosinofílica puede ocurrir tanto en síndromes hipereosinofílicos primarios como asociados a afecciones sistémicas como el síndrome de Churg-Strauss, fibrosis endomiocárdica de Löffler, infecciones parasitarias por helmintos y protozoos y después de vacunación para algunas enfermedades, incluida la viruela³³.

Es importante mencionar que existen dos entidades idiopáticas e histológicamente similares que son raras, pero que causan miocarditis con alto riesgo, éstas son la miocarditis de células gigantes y la sarcoidosis^{2,20,33}.

Fisiopatología

La inflamación del miocardio puede ser causada por agentes infecciosos o no infecciosos que provocan una cascada progresiva de reacciones que resultan en la necrosis celular con activación de macrófagos, expresión de citoquinas, infiltración por células mononucleares, expresión de genes y reacciones autoinmunes; por lo que se propone actualmente que la miocarditis y su evolución son el resultado de daño celular directo por el agente causal y daño celular producido por reacciones autoinmunes que lesionan el miocardio^{2,20,34,35}.

El mayor apoyo a la participación de reacciones autoinmunes en la miocarditis proviene de modelos animales en los cuales se ha inducido miocarditis por virus coxsackie B^{36,37}.

En estos modelos, la miocarditis evoluciona por fases, describiéndose una fase inicial o miocarditis aguda, una segunda fase o miocarditis subaguda y una tercera fase de miocarditis crónica, sin ser necesaria la evolución por las tres fases^{2,20,38}.

Después de la infección sistémica, el virus entra al miocito, donde se replica en el citoplasma de la célula infectada. En modelos animales, los virus parecen entrar a los miocitos cardíacos o macrófagos a través de receptores y co-receptores específicos (ejemplo: receptores CAR para adenovirus y coxsackie y el co-receptor de virus coxsackie

B que juega un papel importante en la entrada de serotipos específicos B1, B2, y B5)^{2,20,36-38}.

De esta manera, no todo miocardio es capaz de reaccionar con una inflamación ante la infección viral. 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, ante una infección por coxsackie o adenovirus no todos desarrollan una miocarditis, la cual depende (entre otros factores) del número de receptores CAR que determinará la magnitud de la respuesta inflamatoria y el curso clínico posterior^{2,20,36-38}.

Los miocitos infectados mueren ya sea por daño viral directo, por la acción de linfocitos T citotóxicos o por aceleración de la apoptosis. Esto puede llevar a la exposición de antígenos intracelulares al sistema inmunológico. También la infección viral puede provocar una desregulación de la función de linfocitos T con un aumento de los T helper (TH) tipo 1 y 2 que provocan gran liberación de citoquinas^{2,20,33,36-38}.

La exposición de antígenos miocárdicos y la infección viral provocan la activación de células presentadoras de antígenos, provocando una reacción autoinmune³³.

La infección por coxsackie B estimula la maduración de células presentadoras de antígenos llevando a la liberación de citoquinas proinflamatorias, pero disminuye la función de los linfocitos T killer (LT-K), con aumento en la producción de linfocitos T helper (TH) tipo 1 y 2, este aumento se relaciona con el desarrollo de miocardiopatía. Por tanto, la forma de respuesta del sistema inmune puede llevar al control total de la infección viral con una función cardíaca normal o al desarrollo de una miocardiopatía dilatada con insuficiencia cardíaca crónica (ICC)³⁶⁻³⁸.

El mimetismo puede ser un disparador de reacción cruzada y causa de miocarditis, por ejemplo, tanto la proteína M del *Streptococcus* como el virus coxsackie B comparten epítomos con la miosina cardíaca, esto puede provocar reacción cruzada del sistema inmune, pudiendo llevar a una reacción autoinmune crónica. También se ha descrito anticuerpos contra los receptores B1 adrenérgicos^{2,33,36-38}. Los parvovirus a diferencia de los anteriores, tienen como huéspedes las células endoteliales vasculares, produciendo inflamación y trombosis con un 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^{39,40,41}.

Igualmente, puede ocurrir daño miocárdico sin participación del sistema autoinmune, como ocurre con algunas proteínas producto del genoma de enterovirus, incluyendo la proteasa 2A, que pueden participar en el daño de proteínas del huésped (como la distrofina), llevando al desarrollo de miocardiopatía^{39,40,41}.

Se necesita conocer los determinantes genéticos y ambientales de la virulencia de los virus para comprender porque no todas las infecciones por virus cardiotrópicos, incluyendo enterovirus, adenovirus, y parvovirus B19, causan miocardiopatías.

Tabla 2. Criterios para caso sospechoso de miocarditis¹⁵

Criterios
Presentaciones clínicas El dolor precordial agudo, pericardítico, o pseudo-isquémico. Disnea de nueva aparición (días hasta 3 meses) de reposo o en ejercicio o el empeoramiento de disnea previa, y/o fatiga, con o sin signos de insuficiencia cardíaca. Disnea de reposo o en ejercicio subaguda/crónica (>3 meses) o el empeoramiento de una previa, y/o fatiga, con o sin signos de insuficiencia cardíaca. Palpitaciones y/o síntomas de arritmia inexplicables y/o síncope y/o muerte súbita abortada. Shock cardiogénico sin causa aparente.
Pruebas complementarias
I. ECG/Holter/Pruebas de estrés Nuevas anomalías en ECG de 12 derivaciones, Holter o pruebas de esfuerzo. alguna de las siguientes alteraciones: bloqueo aurículo-ventricular grado I a III, bloqueo de rama, cambios de ST/T (elevación del ST o infradesnivel de ST, inversión de la onda T), paro sinusal, taquicardia o fibrilación ventricular, asistolia, fibrilación auricular, microvoltaje, retraso de la conducción intraventricular (ensanchamiento del complejo QRS), ondas Q anormales, extrasístoles frecuentes, taquicardia supraventricular.
II. Marcadores de miocardiocitolisis Elevación de Troponina T o I.
III. Anomalías funcionales y estructurales en imagen cardíaca (eco/angio/RMC) Nueva e inexplicable anomalía estructural o funcional en VI o VD (incluida hallazgo incidental en sujetos aparentemente asintomáticas): motilidad regional alterada, o función sistólica global o función diastólica anormal, con o sin dilatación ventricular, con o sin aumento del espesor de la pared, con o sin derrame pericárdico, con o sin trombos endocavitarios.
IV. Caracterización de los tejidos por RMC Edema y/o realce tardío de gadolinio con patrón de miocarditis clásico.
Sospecha clínica de miocarditis Presencia de una o más formas de presentación clínica y uno o más criterios diagnósticos de diferentes categorías, en ausencia de enfermedad de la arteria coronaria con $\geq 50\%$ de estenosis y ausencia de enfermedades cardiovasculares preexistentes o causas extracardíaca que podría explicar el síndrome (por ejemplo, enfermedad valvular, enfermedad cardíaca congénita, hipertiroidismo, etc.). La sospecha es mayor cuando es mayor número de criterios cumplidos. Paciente asintomático con 2 ó más criterios de diagnóstico por pruebas complementarias.

VI: ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho. RMC: resonancia magnética cardíaca.

Toda esta afección o fase aguda puede ser seguida por una segunda fase (miocarditis subaguda) de una duración entre 1 a 7 semanas y que se caracteriza por infiltración por células mononucleares e inflamación. Esta fase puede evolucionar a una fase tardía o tercera fase (miocarditis crónica) que se caracteriza por una inflamación crónica, muerte de miocitos y fibrosis con dilatación cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva crónica^{2,20,33,39-41}.

Las fases tardías se identificaron sólo en tejido animal susceptible, sugiriendo la participación de factores genéticos^{2,20,39-41}.

Los nuevos métodos de biología molecular e inmunohistológicos han confirmado la persistencia de la infección viral no sólo en pacientes con miocarditis aguda; sino también, en formas subagudas y crónicas, apoyando el enlace causal entre la miocarditis y el desarrollo de miocardiopatía dilatada (MCD)^{2,39,40}.

Otro ejemplo de mimetismo molecular ocurre en la fase crónica de la enfermedad de Chagas, en la cual autoanticuerpos del paciente formados para atacar la parte carboxilo-terminal de la proteína P0 ribosomal del *Trypanosoma cruzi* atacan de forma cruzada partes

extracelulares del receptor humano beta-1 adrenérgico. Estos autoanticuerpos obligan a los receptores a modular su actividad^{39,41}.

Así, se ha demostrado que la etiología de la miocarditis es heterogénea, incluyendo agentes infecciosos y no infecciosos, factores genéticos, y un número considerable de reacciones inmunes.

Presentación clínica

Debido a la variedad clínica de la miocarditis, la mejor y más importante forma de diagnosticarla es pensando en ella.

Se describe que es más frecuente en el sexo masculino, y el rango de presentaciones clínicas oscila desde la asintomática hasta la muerte súbita, siendo las principales formas clínicas las siguientes¹⁵:

I.- Simulando un síndrome coronario agudo

A. Clínico. Dolor torácico agudo.

- Frecuentemente de 1 a 4 semanas posterior a una

infección respiratoria o gastrointestinal.

- Frecuentemente asociada con síntomas severos y recurrentes.

- En ausencia de evidencia angiográficas de EAC.

B. Paraclínico. Cambios de ST-T.

- Elevación o depresión del segmento ST.

- Inversión de la onda T.

- Con o sin disfunción global o segmentaria de ventrículos en la ecocardiografía o RMN.

- Con o sin aumento de troponinas que puede tener un tiempo similar al infarto agudo de miocardio o una liberación prolongada y sostenida a lo largo de varias semanas o meses.

II.- Insuficiencia cardíaca de nueva aparición o empeoramiento de una insuficiencia cardíaca en ausencia de EAC y otras causas conocidas de ICC

A. Un nuevo episodio de insuficiencia cardíaca progresiva de más de 2 semanas hasta 3 meses de duración:

- Disnea.

- Edema periférico.

- Malestar precordial.

- Fatiga.

B. Deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) o ventrículo derecho (VD), con o sin un aumento de grosor de la pared, con o sin dilatación ventricular en ecocardiograma o RMN.

C. Síntomas de ICC que posiblemente se iniciaron después de una infección respiratoria o gastrointestinal o en el período periparto.

D. Signos no específicos del ECG, bloqueo de rama, bloqueo aurículo-ventricular (AV), y/o arritmia ventricular.

III.- Insuficiencia cardíaca crónica, en ausencia de EAC y causas conocidas de insuficiencia cardíaca

A. Síntomas de insuficiencia cardíaca (con exacerbaciones recurrentes) de >3 meses de duración.

B. Alteración sistólica del VI y/o la función del VD en la ecocardiografía o RMN sugestivo de MCD o miocardiopatía no isquémica.

C. Signos no específicos en ECG (bloqueo de rama, etc.).

IV.- Enfermedad con peligro inminente, en ausencia de EAC y causas conocidas de estas:

A. Arritmias.

B. Muerte súbita.

C. Shock cardiogénico.

D. Función del VI deteriorado gravemente y que ponen en peligro la vida.

Debemos aclarar que para clasificar a un paciente como sospechoso de miocarditis debe presentar:

1- Una o más formas de las presentaciones clínicas mencionadas y uno o más criterios diagnósticos paraclínicos de diferentes categorías en ausencia de otra enfermedad que pueda justificarlos (Tabla 2).

2- Paciente asintomático pero con dos o más criterios de diagnóstico por pruebas complementarias (Tabla 2).

Los síntomas dependen de la forma clínica y son muy variables, pero se debe destacar que la presentación en el niño difiere de la del adulto, entre otras cosas por una mayor incidencia de miocarditis fulminante⁴².

Se puede encontrar un antecedente de infección viral (respiratoria o digestiva) en casi un 90% de los pacientes, acompañada de fiebre y dolor osteomioarticular. Así mismo, se pueden descubrir erupciones cutáneas con relación temporal con el uso de medicamentos que sugiere una posible miocarditis por hipersensibilidad^{2,15,16,20}.

Los síntomas cardíacos incluyen astenia, disminución de la tolerancia a la actividad física, palpitaciones, dolor precordial, disnea y síncope. El dolor precordial puede ser resultado de una pericarditis asociada, de una afectación coronaria o de vasoespasmio coronario^{2,15,16,20}.

En pacientes en que se sospeche de padecer miocarditis y que presenten antecedentes de timoma, enfermedades autoinmunes, con taquiarritmias ventriculares y/o bloqueo AV se debe sospechar una miocarditis de células gigantes o sarcoidosis^{2,15,16,20}.

Es importante mencionar que en algunos casos es casi imposible diferenciar una miocardiopatía dilatada primaria de una miocarditis crónica en un niño que presenta clínica de insuficiencia cardíaca.

Estudios complementarios

Debido a la variedad clínica, los estudios complementarios juegan un papel importante en el diagnóstico definitivo de la miocarditis, siempre y cuando se utilicen como lo que son: **métodos complementarios** de la clínica y no métodos diagnósticos absolutos.

Biomarcadores

Marcadores inflamatorios

A todos los pacientes se les debe realizar un hemograma, leucograma y eritrosedimentación, aunque aportan muy poco, excepto eosinofilia en aquellos casos de miocarditis por hipersensibilidad^{2,15,33}.

Los niveles de velocidad de sedimentación globular y proteína reactiva C a menudo se elevan en la miocarditis, pero no confirman el diagnóstico y se pueden elevar también en la pericarditis agudas¹⁵.

Troponina y BNP

Los biomarcadores de daño cardíaco pueden ser útiles en el diagnóstico, aunque poseen una alta sensibilidad, pero baja especificidad. Según Smith y col.⁴³ la troponina I posee una sensibilidad del 89% y una especificidad del 34% en el diagnóstico de miocarditis. La CK MB tiene menos sensibilidad^{2,15,20}; pero un valor normal no excluye miocarditis¹⁵.

Esto también se aplica a las hormonas cardíacas tales como péptidos natriuréticos cerebrales, citocinas circu-

lantes, marcadores relacionados con la degradación de la matriz extracelular, y nuevos biomarcadores como pentraxina 3, la galectina 3, y el factor de diferenciación de crecimiento¹⁵.

Cuando se disponga, se pueden realizar pruebas serológicas para detección de virus, aunque no son exámenes de rutina. También, se debe realizar una prueba para VIH². Otros estudios complementarios como los ligando Fas y la interleucina 10 han sido planteados como métodos pronósticos^{2,15}.

Electrocardiograma

El electrocardiograma (ECG) estándar de 12 derivaciones se debe realizar en todos los pacientes con sospecha clínica de miocarditis¹⁵.

El ECG es por lo general poco específico, pero rara vez normal, mostrando diversas alteraciones como taquicardia sinusal, trastornos del ST-T, microvoltaje, bloqueo de rama o AV, y ondas Q patológicas; además, como se mencionó anteriormente el debut de la miocarditis puede ser como taquiarritmias supraventriculares o ventriculares^{2,20}.

Algunos cambios en el ECG son más sugestivos de miocarditis que otros. Por ejemplo, la elevación del segmento ST-T en la miocarditis suele ser cóncava, difusa y sin cambios recíprocos (mientras que en la isquemia es convexa). El bloqueo AV en presencia de dilatación del VI leve puede ser debido a diversas causas, pero también puede ser sugestiva de la enfermedad de Lyme, sarcoidosis cardíaca, o miocarditis de células gigantes. En estudios recientes, la prolongación del QRS fue un predictor independiente de supervivencia negativa (que podría ser también debido únicamente a la disincronía en el bloqueo de rama izquierda), mientras que las ondas Q y alteraciones de la repolarización no tenían relación con los resultados o características inmunohistoquímicas de la inflamación en la BEM¹⁵.

Ecocardiograma

El ecocardiograma es útil para la evaluación diagnóstica y pronóstica del paciente. Todos los pacientes con sospecha clínica de miocarditis deben someterse a un ecocardiograma transtorácico estándar y debe repetirse durante la hospitalización si hay un empeoramiento hemodinámico¹⁵. La ecocardiografía ayuda a descartar la enfermedad cardíaca no inflamatorias, como enfermedades valvulares y para monitorear los cambios en el tamaño de las cámaras cardíacas, espesor de pared, la función ventricular y derrame pericárdico.

En los pacientes con miocarditis se pueden observar trastornos de la motilidad regional, con dilatación de las cavidades y aumento de la esfericidad ventricular.

Aunque con estos hallazgos no se puede diferenciar entre una miocarditis y una miocardiopatía dilatada primaria, nos ayudan en el enfoque diagnóstico y terapéutico. También es útil porque se pueden descartar otras causas de insuficiencia cardíaca^{2,15,20}.

La miocarditis histológicamente probada puede parecerse a una miocardiopatía dilatada, hipertrófica y restrictiva y puede imitar la enfermedad isquémica del corazón¹⁵. La miocarditis fulminante se distingue ecocardiográficamente de la miocarditis aguda por no presentar dilatación de las cavidades ventriculares, con un engrosamiento parietal normal o aumentado. El fallo ventricular tanto izquierdo como derecho es uno de los elementos con mayor peso pronóstico de muerte y necesidad de trasplante^{2,15,20}. El valor de las nuevas técnicas de imagen como el Doppler tisular o de imágenes de la velocidad de deformación en el diagnóstico de miocarditis queda por determinarse¹⁵.

Resonancia magnética cardíaca y biopsia endomiocárdica

Durante los últimos años se han publicado diversos estudios que utilizan la resonancia magnética (RM) con realce tardío de contraste como técnica diagnóstica en pacientes con alta probabilidad clínica de miocarditis⁴⁴⁻⁴⁷.

La RM permite visualizar el contraste acumulado en el miocardio como consecuencia de la desestructuración de la membrana miocitaria ocasionada por el proceso inflamatorio. La captación de contraste suele presentarse de manera característica en forma de un patrón parcheado durante aproximadamente las primeras 2 semanas desde el evento agudo, y evoluciona de manera progresiva hacia un proceso más diseminado en períodos posteriores⁴⁴⁻⁴⁷. Este patrón de captación es además fácilmente diferenciable del patrón subendocárdico de captación que se presenta en el infarto agudo de miocardio⁴⁴⁻⁴⁷.

Además de observar el realce focal de gadolinio en las áreas afectas, se puede establecer la asociación de alteraciones de la contractilidad segmentaria en las zonas de captación por cine-RM que incrementa de manera considerable el grado de certeza diagnóstica⁴⁴⁻⁴⁷.

Mahroldt y col.⁴⁷ mostraron una clara relación entre la captación focal de contraste y los focos de miocarditis activa determinados histopatológicamente.

La captación focal de contraste subepicárdico asociado con alteraciones de la contractilidad regional señalan con fiabilidad áreas de miocarditis activa. La disponibilidad de esta técnica diagnóstica en el contexto de un episodio agudo podría evitar la realización de otras técnicas diagnósticas invasivas no exentas de complicaciones⁴⁴⁻⁴⁷.

Por todo esto, la RM cardíaca con utilización de contraste en combinación con la cine-RM es considerada una herramienta útil para el diagnóstico de miocarditis y ofrece una alternativa a la BEM.

Con base en estudios pre-clínicos y clínicos, un “Grupo de Consenso Internacional sobre la RMC en el diagnóstico de miocarditis” ha publicado recomendaciones relativas a la indicación, implementación y análisis de las técnicas apropiadas para la RMC (criterios de Lake-Louise) y se sugiere el uso combinado de tres técnicas diferentes de RMC¹⁵.

En resumen, las recomendaciones actuales sobre el uso de RMC en pacientes con sospecha de miocarditis son¹⁵:

- 1.- La RMC puede ser considerada en pacientes clínicamente estables antes de la BEM. La RMC no reemplaza BEM en el diagnóstico de miocarditis y no debe retrasar la BEM en presentaciones que amenazan la vida.
- 2.- Los estudios de RMC deben seguir los criterios de Lake-Louise.

El momento para realizar la RMC en pacientes con sospecha de miocarditis dependerá de la disponibilidad y de la experiencia local, pero es razonable llevar a cabo primero la RMC en pacientes clínicamente estables, antes de la BEM. Estas técnicas de imagen no invasivas puede ser útil en el diagnóstico de la miocarditis y para vigilar la progresión de la enfermedad, pero las guías actuales apoyan firmemente el concepto de que la BEM debe ser el estándar de oro para el diagnóstico definitivo de miocarditis¹⁵. Según esto, a todos los pacientes con sospecha de miocarditis se les debe realizar una BEM¹⁵. Aunque es lo correcto, se sabe que en muchos de los países de Centro y Sur América es una estrategia imposible por lo que posiblemente sean más aplicables las recomendaciones publicadas en el 2007 por las asociaciones AHA/ACC/ESC⁴⁸ donde se plantea que la decisión de indicar una BEM se debe considerar en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o fulminante de etiología desconocida y que presentan un rápido deterioro con arritmias ventriculares y/o bloqueo AV o en pacientes que no responden al tratamiento convencional. También debe considerarse en toda ICC, la sospecha de procesos infiltrativos como amiloidosis, sarcoidosis y hemocromatosis, así como en la miocarditis eosinofílica.

Con el fin de mejorar el reconocimiento de la miocarditis en la práctica clínica y para ayudar en la selección de los pacientes que requieren una mayor evaluación diagnóstica y tratamiento, se han propuesto nuevos criterios de sospecha clínica de miocarditis para los cuales se recomienda la realización de una BEM (Tabla 2)¹⁵.

Estos criterios se basan en el consenso de expertos y requieren validación en futuros registros multicéntricos y ensayos clínicos aleatorizados en pacientes que sean sometidos a una BEM.

Los centros médicos que no pueden realizar de forma segura una BEM o que no tienen acceso a la RMC deberían remitir a los pacientes con sospecha clínica de miocarditis a una unidad de tercer nivel con experiencia en BEM y RMC, sobre todo cuando los pacientes presentan inestabilidad hemodinámica o arritmia potencialmente mortal¹⁵.

Cardiología nuclear

Los datos sobre la evaluación de radionucleidos, incluyendo imágenes de anticuerpos antimiosina, son escasos, pero sugieren que su sensibilidad para detectar la inflamación miocárdica es variable y su especificidad baja. Debido a su disponibilidad limitada y el riesgo de exposición a la radiación, las técnicas nucleares no se recomiendan de forma rutinaria para el diagnóstico de la miocarditis, con la posible excepción de la sarcoidosis¹⁵. La gammagrafía con Talio 201 y tecnecio 99m se han

utilizado para detectar sarcoidosis cardíaca pero carecen de especificidad. La gammagrafía con Galio-67 y más recientemente la tomografía por emisión de positrones usando 18 fluorodesoxiglucosa son probablemente más sensible y pueden ser útiles en la fase aguda de la sarcoidosis y para controlar la progresión de la enfermedad. La detección de la enfermedad extracardíaca puede sugerir un diagnóstico de sarcoidosis cardíaca¹⁵.

Recursos financieros

El autor no recibió ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

El autor no presenta ningún conflicto de interés.

Referencias bibliográficas

1. Mattingly TW. Changing concepts of myocardial diseases. JAMA 1965; 191:127-31.
2. Feldman AM, McNamara D. Medical progress: Myocarditis. N Engl J Med 2000; 343(19):1388-1398.
3. Saphir O. Myocarditis: a general review, with an analysis of two hundred and forty cases. Arch Pathol 1941;32:1000-51.
4. 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. Pediatrics 1958;22:857-74.
5. Lerner AM. An experimental approach to virus myocarditis. Prog Med Virol 1965;7:97-115.
6. Smith WG. Adult heart disease due to Coxsackie virus group B. Br Heart J 1966;28:204-20.
7. Uhl T. Viral myocarditis in children. Critical care nurse 2008; 28: 42-64.
8. Batra AS, Lewis AB. Acute myocarditis. Curr Opin Pediatr 2001;13(3):234-239.
9. Coxsackie B5 virus infections during 1965: a report to the director of the Public Health Laboratory Service from various laboratories in the United Kingdom. BMJ 1967;4:575-7.
10. Blankenhorn MA, Gall EA. Myocarditis and myocardosis: a clinicopathologic appraisal. Circulation 1956;13:217-23.
11. Gore I, Saphir O. Myocarditis: a classification of 1402 cases. Am Heart J 1947;34:827-30.
12. Fenoglio JJ Jr, Ursell PC, Kellogg CF, Drusin RE, Weiss MB. Diagnosis and classification of myocarditis by endomyocardial biopsy. N Engl J Med 1983;308:12-8.
13. Report of the WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. Br Heart J 1980;44:672-3.
14. Saphir O. Nonrheumatic inflammatory diseases of heart. In: Gould SE, ed. Pathology of the heart. 2nd ed. Springfield, Ill.: Thomas, 1960:779-823.
15. Caforio A, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix S. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2013; 34: 2636-2648.
16. Ramírez M, de Mora M. Etiología y biopatogenia de la miocarditis. Cardiocore 2012; 47(4):135 -138.

17. Rizo-Rivera GO, Ramírez JI, Acosta F, Menjivar R. Clasificación actual de las miocardiopatías. Un nuevo conflicto, una vieja contradicción. *Rev Cubana Med* 2009; 48(1) Disponible on line: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75232009000100011&script=sci_arttext
18. Leonard EG. Viral myocarditis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(7):665-666.
19. Lee KJ, McCrindle BW, Bohn DJ, et al. Clinical outcomes of acute myocarditis in childhood. *Heart* 1999;82(2):226-233.
20. Cooper L. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009;360:1526-38.
21. Schwaiger A, Umlauf F, Weyrer K, et al. Detection of enteroviral ribonucleic acid in myocardial biopsies from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy by polymerase chain reaction. *Am Heart J* 1993;126:406-10.
22. 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;131:760-5.
23. Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, et al. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994;89:2582-9.
24. Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, Rose NR, Baughman KL. Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18: 1617-1626.
25. Dumont C, Diez F. Miocarditis. Miocardiopatía inflamatoria crónica. Tercer congreso internacional de cardiología por internet [Disponible on line]: <http://www.fac.org.ar/tcvc/marcoesp/marcos.htm>.
26. Matsumori A, Matoba Y, Sasayama S. Dilated cardiomyopathy associated with hepatitis C virus infection. *Circulation* 1995;92:2519-25.
27. Okabe M, Fukuda K, Arakawa K, Kikuchi M. Chronic variation of myocarditis associated with hepatitis C virus infection. *Circulation* 1997;96: 22-4.
28. Cohen IS, Anderson DW, Virmani R, et al. Congestive cardiomyopathy in association with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1986;315:628-30.
29. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, et al. Left ventricular structure and function in children infected with human immunodeficiency virus: the prospective P2C2 HIV Multicenter Study. *Circulation* 1998;97:1246-56.
30. Hjalmarson A, Fu M, Mobini R. Who are the enemies? Inflammation and autoimmune mechanisms. *Eur Heart J* 2002; 4 (Suppl G): G27-G32.
31. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;339:900-5.
32. Feenstra J, Grobbee DE, Remme WJ, Stricker BH. Drug-induced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1152-62.
33. Burke AP, Saenger J, Mullick F, Virmani R. Hypersensitivity myocarditis. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:764-9.
34. Strauer BE, Kandolf R, Mall G. Myocarditis: cardiomyopathy. *Med Klin* 2001;96: 608-25.
35. Malkiel S, Kuan AP, Diamond B. Autoimmunity in heart disease: mechanisms and genetic susceptibility. *Mol Med Today* 1996;2: 336-42.
36. Wolfram LJ, Beisel KW, Herskowitz A, et al. Variations in the susceptibility to Coxsackievirus B3-induced myocarditis among different strains of mice. *J Immunol* 1986;136: 1846-52.
37. Herskowitz A, Wolfram LJ, Rose NR, et al. Coxsackievirus B3 murine myocarditis: a pathologic spectrum of myocarditis in genetically defined inbred strains. *J Am Coll Cardiol* 1987;9: 1311-9.
38. Caforio AL, Goldman JH, Baig MK, et al. Cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy become undetectable with disease progression. *Heart* 1997;77: 62-7.
39. Ferrari I, Levin MJ, Wallukat G, et al. Molecular mimicry between the immunodominant ribosomal protein P0 of *Trypanosoma cruzi* and a functional epitope on the human beta 1-adrenergic receptor. *J Exp Med* 1995;59: 59-65.
40. Badoff C, Lee GH, Lamphear BJ, et al. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. *Nat Med* 1999;5:320-6.
41. Borda E, Pascual J, Cossio P, et al. A circulating IgG in Chagas' disease which binds to beta-adrenoceptors of myocardium and modulates their activity. *Clin Exp Immunol* 1984;57: 679-86.
42. Amabile NF, Fraise A, Bouvenot A, Chetaille P, Ovaert C. Outcome of acute fulminant myocarditis in children. *Heart* 2006;92:1269-73.
43. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis: experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997;95:163-8.
44. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation* 1998;97:1802-9.
45. Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1815-22.
46. Subinas A, Rilo I, Lekuona I et al. Diagnóstico de miocarditis aguda por cardioponancia magnética con contraste. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(6):753-5.
47. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis. A comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004;109:1250-8.
48. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:3076-93.