

Editorial

Biopsia endomiocárdica en la miocarditis. Necesidad de una correcta caracterización tisular para mantenerla viva



Endomyocardial biopsy in myocarditis: need for proper tissue characterization to keep it alive and kicking

Antoni Bayés-Genís^{a,b,*}, Alberto Aimo^{c,d} y Josep Lupón^{a,b}^aInstitut del Cor, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España^cInstitute of Life Sciences, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa, Italia^dCardiology Division, Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa, Italia

Historia del artículo:

On-line el 11 de julio de 2022

«¿Qué vas a hacer cuando las cosas vayan mal?
 ¿Qué vas a hacer cuando todo se rompa?
 ¿Qué vas a hacer cuando el amor se queme y se consume?
 ¿Qué vas a hacer cuando las llamas ardan?
 ¿Quién va a venir a cambiar la marea?
 ¿Qué va a hacer falta para que un sueño sobreviva?
 ¿Quién tiene lo necesario para calmar la tormenta interior?
 ¿Quién va a salvarte?»

Alive and Kicking. Simple Minds, 1985

La miocarditis es una enfermedad inflamatoria del corazón que puede aparecer tras infecciones, exposición a sustancias tóxicas o activación del sistema inmunitario¹. El espectro de presentación clínica es amplio, y va desde los casos leves que se resuelven espontáneamente hasta la muerte súbita cardiaca o el *shock* cardiogénico o una inflamación persistente que impulsa la remodelación del ventrículo izquierdo (VI)¹. Desde el punto de vista clínico, pueden distinguirse la miocarditis aguda (MA), la miocarditis crónica y la miocardiopatía inflamatoria crónica. En la MA, el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico suele ser < 1 mes. La miocarditis crónica se caracteriza por la persistencia de la inflamación del miocardio, y la miocardiopatía inflamatoria crónica se manifiesta también por un VI hipocinético. La miocarditis también se puede clasificar según el tipo de infiltrado celular como linfocítica, eosinofílica, de células gigantes o granulomatosa¹.

El dolor torácico es el síntoma más frecuente de la MA (85-95%), seguido de la disnea (un 19-49% de los casos), y se produce síncope en aproximadamente el 6% de los pacientes². La fiebre es frecuente (alrededor del 65%), mientras que otras manifestaciones prodrómicas, como los síntomas seudogripales, los trastornos gastrointestinales, el dolor de garganta o las infecciones de las vías respiratorias, pueden preceder a la fase aguda en unos días o

semanas, con una prevalencia que oscila entre el 18 y el 80%². En una serie amplia de pacientes con MA, el 27% tuvo una forma de presentación complicada por una disfunción sistólica del VI, arritmias ventriculares o *shock* cardiogénico².

La biopsia endomiocárdica (BEM) puede ser crucial para definir la etiología y decidir la estrategia terapéutica. Una declaración de posicionamiento de la Sociedad Europea de Cardiología recomendó que se considerara la conveniencia de hacer una BEM a «todos los pacientes con sospecha clínica de miocarditis»³, mientras que otros documentos recomiendan la BEM solo para algunas situaciones específicas^{1,4,5}. Un documento de consenso de expertos de 2020 propuso las siguientes indicaciones para la BEM: MA con manifestaciones iniciales de insuficiencia cardiaca o *shock* cardiogénico, arritmia ventricular o bloqueo auriculoventricular de alto grado; miocarditis en el contexto de un tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitarios; MA o miocardiopatía inflamatoria crónica asociadas a eosinofilia periférica, y MA o sospecha de miocardiopatía inflamatoria crónica con liberación persistente/recurrente de marcadores de necrosis miocárdica, especialmente si se acompaña de trastornos autoinmunitarios conocidos o sospechados, arritmias ventriculares o bloqueo auriculoventricular avanzado¹. En estos casos, el beneficio esperado de la BEM supera el riesgo de complicaciones cardiacas (un 1-2% en los centros expertos, pero hasta el 9% en los centros de bajo volumen)⁶ y el rendimiento del diagnóstico es mayor. La BEM tiene una sensibilidad relativamente baja, ya que los lugares en que se toman las muestras no siempre se corresponden con los lugares de inflamación. La sensibilidad puede aumentarse tomando al menos de 4 a 6 muestras, obtenidas de ambos ventrículos⁷ o utilizando anticuerpos específicos para leucocitos (CD45), macrófagos (CD68), linfocitos T (CD3) y sus principales subtipos, células colaboradoras (CD4) y citotóxicas (CD8) y linfocitos B (CD19/CD20)³. Los criterios cuantitativos para mejorar el rendimiento diagnóstico de la BEM incluyen los criterios de Marburg, que exigen la presencia de un infiltrado evidente (difuso, local o confluyente) > 14 leucocitos/mm² (preferiblemente linfocitos T activados) para diagnosticar una MA⁸.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.01.010>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: abayesgenis@gmail.com (A. Bayés-Genís).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.05.005>

0300-8932/© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

La BEM está muy infrutilizada, incluso en los entornos recomendados⁹. Además, sigue habiendo muchas cuestiones pendientes de resolver, como la interpretación del grado y los patrones de inflamación miocárdica, el uso óptimo de paneles víricos, la aplicación de nuevas tecnologías como la secuenciación de ARN unicelular, la citometría de masas, la secuenciación de receptores de linfocitos T, la inmunofluorescencia múltiple¹ o las técnicas «ómicas»¹⁰. Los estudios a gran escala pueden ser útiles para arrojar algo de luz sobre algunas de estas cuestiones.

En un reciente artículo publicado en *Revista Española de Cardiología*, Domínguez et al. analizaron a todos los pacientes a quienes se había practicado una BEM entre 1997 y 2019 por una sospecha de MA (n = 33) o de miocardiopatía inflamatoria crónica (n = 66)¹¹. Todos estos casos se evaluaron mediante histología convencional. Se hizo un análisis inmunohistoquímico en un número de casos no especificado; los casos restantes se analizaron retrospectivamente para los fines de este estudio. Se diagnosticó miocarditis o miocardiopatía inflamatoria crónica en el 28% de los casos aplicando los criterios de Dallas, y en el 54% mediante inmunohistoquímica (el 58% de los pacientes con sospecha de MA y el 52% de aquellos con miocardiopatía inflamatoria crónica); solo 3 casos de miocarditis eosinofílica cumplieron los criterios de Dallas pero fueron negativos en el análisis de inmunohistoquímica. La etiología más frecuente (el 47% del 54%) fue la miocarditis linfocítica; en el 7% solamente había fibrosis miocárdica y en hasta el 36% no se observaron signos anatomopatológicos. Se observaron pocas complicaciones (2 perforaciones del ventrículo derecho [VD] que requirieron pericardiocentesis, 1 taquicardia ventricular sostenida y 1 accidente isquémico transitorio), sin diferencias significativas entre las biopsias del VD y el VI (el 4,4 frente al 3,4%). Por lo que respecta a las técnicas diagnósticas complementarias, se empleó la reacción en cadena de la polimerasa vírica en 38 pacientes y se hizo una resonancia magnética cardiovascular (RMC) durante el mismo mes que la BEM a 33 pacientes (con diagnóstico de miocarditis en 18 pacientes mediante inmunohistoquímica, pero solo en 6 utilizando los criterios de Lake Louise para la interpretación de la RMC). A los pacientes con etiologías específicas de la miocarditis se les aplicó un tratamiento inmunosupresor. En una mediana de seguimiento de 18 meses, los pacientes con miocarditis confirmada por inmunohistoquímica tendieron a una mayor frecuencia de necesidad de trasplante de corazón o dispositivos de asistencia del VI o muerte (p = 0,056). Los pacientes con una fracción de eyección del VI \leq 30% o con un diámetro telediastólico del VI \leq 60 mm en situación basal tuvieron peor pronóstico, especialmente cuando presentaban signos de inflamación miocárdica en la BEM¹¹.

Esta es, hasta el momento, la mayor cohorte de pacientes a los que se ha practicado una BEM por sospecha de MA o miocardiopatía inflamatoria crónica en España¹¹, y hay que felicitar a los autores por su esfuerzo. Un primer mensaje de este estudio es que los criterios de Dallas, introducidos en 1986¹², ya no bastan para diagnosticar la miocarditis en estos pacientes. Ya en 2006, en un artículo de opinión se anunció la «muerte de los criterios de Dallas» debido a sus limitaciones relacionadas con el «error de muestreo, las diferencias en la interpretación de los expertos, la varianza con otros marcadores de la infección vírica y la activación inmunitaria en el corazón, y la varianza con los resultados del tratamiento»¹³. Los criterios de Dallas se reemplazaron por un abordaje integral que incluía «inmunohistoquímica, reacción en cadena de la polimerasa vírica, determinación de anticuerpos cardiacos y exploraciones de imagen»¹³, con el objetivo de diagnosticar la miocarditis y definir su etiología en un número de casos mayor que con la histología sola. El uso de la inmunohistoquímica y las pruebas moleculares para la detección vírica se propuso en un documento de 2011¹⁴ y se recomendó para todos los pacientes a los que se practicaba una BEM en una declaración de posicionamiento

de la Sociedad Europea de Cardiología de 2013³. El periodo de estudio abarcó desde 1997 hasta 2019, e inevitablemente se examinó solo un subgrupo de BEM mediante inmunohistoquímica o búsqueda del genoma vírico en el momento del diagnóstico¹¹, por lo que no afectó al tratamiento de los pacientes. Teniendo en cuenta esta advertencia, la asociación entre los signos de inflamación miocárdica y un mayor riesgo de eventos (dispositivo de asistencia del VI, trasplante de corazón, muerte) resulta plausible, lo que subraya aún más la importancia de hacer un análisis de inmunohistoquímica cuando se sospeche MA o miocardiopatía inflamatoria crónica para detectar con mayor fiabilidad la presencia de inflamación miocárdica.

El porcentaje de pacientes con miocarditis que no mostraron una recuperación de la fracción de eyección del VI o necesitaron trasplante cardiaco fue mucho menor que en una cohorte alemana (el 37 frente al 87%)^{11,14}. La explicación más probable es que la remisión a la BEM fuera mucho más selectiva en la cohorte española¹¹. Es posible que esto refleje que las indicaciones de la BEM son muy diferentes, ya que pueden ir desde la totalidad de los pacientes con sospecha de miocarditis³ hasta situaciones específicas^{1,4,5}, y puede denotar una necesidad crucial de estandarizar las indicaciones para la BEM.

A los pacientes de la cohorte española se les practicó una BEM en el VD, el VI o ambos¹¹. Un estudio que se centró específicamente en el mejor lugar para tomar la BEM evaluó a 755 pacientes remitidos para BEM (el 64% por sospecha de miocarditis) de los que se obtuvo una muestra del VI, el VD o ambos, según el patrón de realce tardío de gadolinio en la RMC. Las tasas de complicaciones mayores fueron del 0,64% del conjunto de todas las biopsias del VI, el 0,82% del conjunto de las biopsias del VD y el 0,56% del subgrupo con biopsia de ambos ventrículos. Los resultados diagnósticos positivos de la BEM se dieron en los pacientes con BEM biventricular (79%) con una frecuencia significativamente mayor que en los pacientes con BEM selectiva del VI o el VD (el 67% en ambos casos; p < 0,001)⁷. Es de destacar que se diagnosticó miocarditis al 73% de los pacientes a los que se realizó RMC, BEM biventricular, análisis inmunohistológico y búsqueda de genomas víricos, en comparación con el 54% de la cohorte española con criterios estrictos para la remisión a una BEM¹¹. Esto subraya aún más la importancia de investigar a fondo a los pacientes con sospecha de miocarditis, como ya se ha comentado.

Resulta complicado evaluar de forma fiable el valor pronóstico de la inflamación miocárdica debido a los probables cambios en los criterios de remisión de pacientes y las estrategias de tratamiento durante un periodo de 22 años, al diagnóstico retrospectivo de la miocarditis en algunos casos, el reducido número de eventos y la evaluación conjunta de pacientes con enfermedades aguda y crónica¹¹. A pesar de estas posibles limitaciones, llegar a un diagnóstico etiológico tiene claras consecuencias para el tratamiento, por lo que es posible que modifique la evolución natural de la enfermedad. Más allá de la simple definición de la etiología, los resultados de los análisis (inmuno)histológicos y virológicos clásicos podrían afinar la predicción del riesgo. Como ya se ha dicho, las técnicas avanzadas de caracterización de los tejidos (hasta llegar a las tecnologías ómicas) podrían representar un nuevo avance.

En conclusión, el estudio de Domínguez et al.¹¹ proporciona información importante sobre el uso de la BEM en pacientes con sospecha de miocarditis en un entorno de práctica clínica real. Más allá de los resultados específicos, que deben interpretarse teniendo en cuenta el diseño retrospectivo, este estudio suscita muchas consideraciones sobre las indicaciones de la BEM, la evaluación de las muestras de tejido y las consecuencias de los resultados de la BEM para la predicción de la evolución clínica y para el tratamiento.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail.* 2020;13:e007405.
2. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, et al. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. *Circulation.* 2018;138:1088–1099.
3. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. 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. doi:10.1093/eurheartj/ehs394.
4. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134:e579–e646.
5. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, 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;28:3076–3093.
6. Bennett MK, Giotra NA, Harrington C, et al. Evaluation of the role of endomyocardial biopsy in 851 patients with unexplained heart failure from 2000–2009. *Circ Heart Fail.* 2013;6:676–684.
7. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation.* 2010;122:900–909.
8. Kühl U, Noutsias M, Seeborg B, Schultheiss HP. Immunohistological evidence for a chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy. *Heart.* 1996;75:295–300.
9. Lorusso R, Centofanti P, Gelsomino S, et al. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Fulminant Myocarditis in Adult Patients: A 5-Year Multi-Institutional Experience. *Ann Thorac Surg.* 2016;101:919–926.
10. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18:169–193.
11. Domínguez F, Cobas Paz R, Salas Antón. et al. Endomyocardial biopsy-confirmed myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: clinical profile and prognosis. *Rev Esp Cardiol.* 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2022.01.015>.
12. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovascular Pathol.* 1987;1:3–14.
13. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation.* 2006;113:593–595.
14. Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol.* 2012;21:245–274.