Rev Esp Cardiol. 2016;69(2):178–187

Artículo de revisión

Actualización sobre miocarditis y miocardiopatía inflamatoria: el resurgir de la biopsia endomiocárdica

Fernando Dominguez[a,b,*], Uwe Kühl[b], Burkert Pieske[b,c], Pablo Garcia-Pavia[a] y Carsten Tschöpe[b,d,e]

[a] Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Mahadahonda, Madrid, España
[b] Department of Cardiology, Charité Campus Virchow Klinikum (CVK), Berlín, Alemania
[c] Department of Cardiology, Deutsches Herzzentrum Berlin, Berlín, Alemania
[d] Berliner Zentrum für Regenerative Therapien (BCRT), Campus Virchow Klinikum (CVK), Berlín, Alemania
[e] Deutsches Zentrum für Herz Kreislaufforschung (DZHK), Berlin/Charité, Berlín, Alemania

Historia del artículo:
On-line el 12 de enero de 2016

Palabras clave:
Miocarditis
Miocardiopatía inflamatoria
Biopsia endomiocárdica

RESUMEN

La miocarditis se define como una enfermedad inflamatoria del músculo cardiaco y es una causa importante de insuficiencia cardiaca aguda, muerte súbita y miocardiopatía dilatada. Los virus son la causa de la mayoría de los casos de miocarditis o miocardiopatía inflamatoria y pueden inducir una respuesta inmunitaria causante de inflamación pese a haberse eliminado el patógeno. Otros agentes etiológicos causantes de miocarditis son los fármacos, las sustancias tóxicas o los trastornos autoinmunitarios. En los últimos años, los avances de técnicas no invasivas como la resonancia magnética cardiaca han sido de gran utilidad para respaldar el diagnóstico de miocarditis, pero los procesos tóxicos, infecciosos e inflamatorios, infiltrantes o autoinmunitarios se producen en las células, y solamente la biopsia endomiocárdica permite establecer la naturaleza del agente etiológico. Además, después de la generalización de las técnicas inmunohistoquímicas y de detección del genoma viral, la biopsia endomiocárdica proporciona un diagnóstico etiológico definitivo que puede conducir a tratamientos específicos como los antivirales o los inmunosupresores. No se realiza con frecuencia para el diagnóstico de miocarditis por razones de seguridad, pero la biopsia endomiocárdica, tanto derecha como izquierda, tiene una tasa de complicaciones muy baja cuando la realiza un operador experto. En este documento se presenta una revisión actualizada de la miocarditis y la miocardiopatía inflamatoria haciendo especial referencia al papel de la biopsia endomiocárdica para establecer un tratamiento específico.
© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy

Keywords:
Myocarditis
Inflammatory cardiomyopathy
Endomyocardial biopsy

ABSTRACT

Myocarditis is defined as an inflammatory disease of the heart muscle and is an important cause of acute heart failure, sudden death, and dilated cardiomyopathy. Viruses account for most cases of myocarditis or inflammatory cardiomyopathy, which could induce an immune response causing inflammation even when the pathogen has been cleared. Other etiologic agents responsible for myocarditis include drugs, toxic substances, or autoimmune conditions. In the last few years, advances in noninvasive techniques such as cardiac magnetic resonance have been very useful in supporting diagnosis of myocarditis, but toxic, infectious-inflammatory, infiltrative, or autoimmune processes occur at a cellular level and only endomyocardial biopsy can establish the nature of the etiological agent. Furthermore, after the generalization of immunohistochemical and viral genome detection techniques, endomyocardial biopsy provides a definitive etiological diagnosis that can lead to specific treatments such as antiviral or immunosuppressive therapy. Endomyocardial biopsy is not commonly performed for the diagnosis of myocarditis due to safety reasons, but both right- and left endomyocardial biopsies have very low complication rates when performed by experienced operators. This document provides a state-of-the-art review of myocarditis and inflammatory cardiomyopathy, with special focus on the role of endomyocardial biopsy to establish specific treatments.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en
© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia: Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Manuel de Falla 1, 28222 Majadahonda, Madrid, España.
Correo electrónico: fdominguezrodriguez@gmail.com (F. Dominguez).

http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.10.018
0300-8932/© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Abreviaturas

BEM: biopsia endomiocárdica
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
MCD: miocardiopatía dilatada
PVB19: parvovirus B19
RMC: resonancia magnética cardiaca
VHH-6: virus del herpes humano tipo 6

INTRODUCCIÓN

El término *miocarditis* hace referencia a una inflamación del músculo cardiaco, que puede tener su causa en infecciones, sustancias tóxicas o procesos autoinmunitarios. Durante la fase aguda, un desencadenante específico induce una respuesta inmunitaria que puede ser de diferente gravedad, desde transitoria y leve hasta fulminante. En el caso de la miocarditis viral, si el huésped no logra eliminar el virus patógeno, se produce una infección crónica, con o sin inflamación persistente. Además, la inflamación puede mantenerse aun cuando se haya eliminado el patógeno. Así, la miocardiopatía dilatada (MCD) inflamatoria es una entidad independiente, que tiene sus propios mecanismos patogénicos y es una posible causa de insuficiencia cardiaca. Con el aumento del conocimiento existente sobre la enfermedad, actualmente parece claro que la lesión miocárdica se produce en las células, por lo que el diagnóstico exacto requiere un análisis tisular mediante biopsia endomiocárdica (BEM)[1]. Se ha demostrado que los signos histológicos tienen implicaciones pronósticas[2], y en varios casos pueden añadirse terapias específicas al tratamiento sintomático básico de la insuficiencia cardiaca[3]. Esta revisión tiene como objetivo proporcionar un documento práctico para el diagnóstico y el tratamiento de la miocarditis y la miocardiopatía inflamatoria, con especial énfasis en la BEM como instrumento diagnóstico, así como al posterior tratamiento individualizado basado en sus resultados.

DEFINICIONES Y ETIOLOGÍA DE LA MIOCARDITIS

La miocarditis se define como una inflamación del miocardio diagnosticada mediante unos criterios histológicos, inmunológicos e inmunohistoquímicos establecidos. Tal como se indica en el documento de consenso del Grupo de Trabajo sobre Enfermedades Miocárdicas y Pericárdicas de la Sociedad Europea de Cardiología[1], se define histológicamente como la presencia de infiltrados inflamatorios en el miocardio, asociados a una degeneración miocitaria y necrosis de causa no isquémica, según los criterios de Dallas[4]. Por lo que respecta a los criterios inmunohistoquímicos, el documento mencionado propone que el diagnóstico se establezca atendiendo a la presencia en el miocardio de al menos 14 leucocitos/mm^2, entre ellos hasta 4 monocitos/mm^2 y con detección de 7 o más linfocitos T CD3-positivos[1]. En relación con la MCD inflamatoria, la Organización Mundial de la Salud y la *International Society and Federation of Cardiology* la definen como una miocarditis asociada a una disfunción cardiaca[1].

Infecciones, fármacos, sustancias tóxicas y enfermedades autoinmunitarias (tabla 1) pueden causar la miocarditis y las miocardiopatías inflamatorias. Los agentes infecciosos son los factores etiológicos más frecuentes, y las infecciones virales son la principal causa de miocardiopatías inflamatorias adquiridas en Europa y Norteamérica[2].

Otras causas muy poco frecuentes de miocarditis son las enfermedades autoinmunitarias sistémicas como la enfermedad de Loeffler o el síndrome de Churg-Strauss, que pueden asociarse a una miocarditis eosinofílica. Además, la sarcoidosis cardiaca y la miocarditis de células gigantes explican otros casos en los que el diagnóstico y el inicio del tratamiento tempranos son cruciales, puesto que determinan el pronóstico.

Tabla 1
Etiología de la miocardiopatía inflamatoria

Infecciosa	No infecciosa
Virus	*Autoinmunitaria*
Adenovirus	Posinfecciosa
Enterovirus (Coxsackie A/B, echovirus)	Vacunación antigripal
Citomegalovirus	Lupus eritematoso sistémico
Eritrovirus	Sarcoidosis
Herpesvirus	Síndrome de Sjögren
Gripe A/B	Síndrome de Churg-Strauss
VIH	Granulomatosis de Wegener
Virus de la hepatitis C	Arteritis de Takayasu
Poliovirus	Trastornos intestinales inflamatorios
Varicela zóster	Miocarditis de células gigantes
Arbovirus	
Infecciones mixtas	
Bacterias	*Toxinas*
Mycobacteria	Antraciclinas
Chlamydia	Catecolaminas
Streptococci	Citocinas
Mycoplasma	Cocaína
Legionella spp.	Alcohol
Salmonella spp.	Fármacos de quimioterapia
Rickettsia spp.	
Corynebacteria	
Borrelia spp.	
Hongos	*Alergia/hipersensibilidad*
Aspergillus	Penicilina
Candida	Antidepresivos tricíclicos
Cryptococus	Clozapina
Histoplasmodium spp.	Fármacos antirreumáticos
	Sulfamidas
	Cefalosporinas
Parásitos y protozoos	*Patógenos físicos*
Esquistosomiasis	Arsénico
Larva migrans	Litio
Trypanosoma cruzi	Irradiación
Toxoplasma gondii	Hipotermia
Triquinosis/triquinelosis	Golpe de calor
Echinococci	

Miocarditis virales

Como consecuencia del uso sistemático de los métodos de biología molecular, el espectro de los virus cardiotrópicos se ha ampliado notablemente. Los genotipos aislados con más frecuencia son los de enterovirus, adenovirus, parvovirus B19 (PVB19) (que pertenece a la familia de los eritrovirus), virus del herpes humano tipo 6 (VHH-6), virus de Epstein-Barr y citomegalovirus (este sobre todo en pacientes inmunodeficientes). Alrededor del 30% de los pacientes sufren infecciones del miocardio por múltiples agentes[5].

La epidemiología de las especies virales miocárdicas varía en función del lugar geográfico, pero en la última década los genomas de eritrovirus y virus del herpes se han detectado con mayor frecuencia que los de enterovirus o adenovirus[6], a diferencia de lo

que se había descrito anteriormente. Esta alta prevalencia de eritrovirus y virus del herpes puede deberse a una alta incidencia de la infección en la infancia y su posterior persistencia durante toda la vida[7]. Así pues, su detección en diferentes tejidos puede indicar una infección latente y los síntomas podrían deberse a una reactivación[3]. Además, no todos los virus causan miocarditis con los mismos patrones de infección. Por ejemplo, los enterovirus y los adenovirus infectan directamente los miocardiocitos de animales y seres humanos, y en los últimos años hasta un 10–15% de las miocarditis virales han sido causadas por estos agentes[8].

La situación es muy diferente por lo que respecta a los eritrovirus como el PVB19. Este virus infecta principalmente las células progenitoras eritroides de la médula ósea[9] y las células endoteliales, lo que da lugar a infecciones asintomáticas y latentes. Más tarde, cuando el virus se reactiva, aparecen síntomas de tipo anginoso que se han relacionado con una disfunción endotelial[10].

SÍNTOMAS CLÍNICOS DE MIOCARDITIS Y DIAGNÓSTICO NO INVASIVO

La forma de presentación clínica de la miocarditis es muy diversa y va desde el dolor torácico de tipo isquémico hasta el síncope o la insuficiencia cardiaca aguda. Aunque la mayoría de los pacientes presentan síntomas leves o alteraciones electrocardiográficas transitorias, la miocarditis puede causar también insuficiencia cardiaca aguda y hasta *shock* cardiogénico que pone en peligro la vida del paciente[1].

Con frecuencia se inicia entre 1 y 4 semanas después de una infección, habitualmente respiratoria o gastrointestinal. Sin embargo, dada la diversidad de sus síntomas, la miocarditis puede ser difícil de diagnosticar, y siempre es preciso descartar la enfermedad coronaria, dadas su alta prevalencia y su forma de presentación clínica similar. Además, la BEM es indudablemente el patrón de referencia como método diagnóstico de miocarditis y miocardiopatía inflamatoria. No hay ninguna otra prueba que pueda aportar un diagnóstico definitivo, y las técnicas no invasivas se emplean para ayudar al clínico a descartar otros diagnósticos e identificar la miocarditis de manera indirecta.

Electrocardiograma

Se debe realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones a todos los pacientes con sospecha de miocarditis[1]. Los signos electrocardiográficos de los pacientes con miocarditis incluyen alteraciones de la onda T y del segmento ST, elevación del segmento ST que semeja un infarto agudo de miocardio o anomalías de la conducción (como se observa en la enfermedad de Lyme, la sarcoidosis cardiaca o la miocarditis de células gigantes)[11]. Estas alteraciones son inespecíficas y pueden observarse en otros contextos clínicos, pero el electrocardiograma continúa siendo un instrumento de detección sistemática de fácil acceso. Por lo que respecta al pronóstico, el QRS alargado > 120 ms es el único factor independiente relacionado con la evolución al trasplante de corazón o la muerte por causa cardiaca[12].

Pruebas de imagen

La ecocardiografía continúa siendo el método clave para analizar la función ventricular ante la sospecha de miocarditis y es útil para descartar otras entidades como las valvulopatías. Así pues, se deben realizar exploraciones ecocardiográficas en el momento de la presentación inicial y durante el seguimiento a todos los pacientes con sospecha de miocarditis[1]. Sin embargo, los signos observados son inespecíficos, desde disfunción ventricular general o anomalías segmentarias de la contractilidad hasta disfunción diastólica. Tanto en la miocarditis aguda como en la fulminante, el grosor de la pared puede estar levemente aumentado, pero es habitual que las dimensiones diastólicas del ventrículo izquierdo (VI) sean mayores en la miocarditis aguda. Por lo que respecta a la función sistólica, normalmente se observa una mejor recuperación en los pacientes que sobreviven a la fase aguda de una miocarditis fulminante en comparación con lo que ocurre en la miocarditis aguda[13]. De hecho, se ha observado que la miocarditis fulminante puede tener buena evolución en un contexto clínico grave como el del dengue si se aplica un tratamiento específico[14]. Para los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada, el método de *speckle tracking* (rastreo de marcas) es una técnica prometedora. Así, en pacientes con inflamación miocárdica demostrada mediante biopsia, la tasa de deformación longitudinal general y el *strain* longitudinal general muestran un deterioro significativo en comparación con los pacientes sin inflamación, con independencia de lo que indiquen los parámetros ecocardiográficos convencionales[15]. Así pues, esta técnica tiene una sensibilidad superior para la detección del daño miocárdico leve en los pacientes con FEVI preservada y desempeña un papel en la predicción de la evolución clínica, puesto que los pacientes con deterioro del *strain* basal muestran peores resultados ecocardiográficos en el seguimiento.

La resonancia magnética cardiaca (RMC) puede ser útil para confirmar el diagnóstico de miocarditis, sobre todo en la fase aguda de la enfermedad. Se ha propuesto el uso combinado de tres técnicas de RMC diferentes, y los resultados son compatibles con la inflamación miocárdica si se cumplen al menos dos de los criterios de Lake Louise.

Estos incluyen: *a)* aumento de la señal focal o difusa en las secuencias potenciadas en T2; *b)* realce precoz con gadolinio, midiendo el realce absoluto total o el realce total relativo del miocardio, y *c)* al menos un foco de realce tardío focal no isquémico[16].

Cuando se cumplen al menos dos criterios, se ha descrito una sensibilidad del 76% y una especificidad del 96% en pacientes con sospecha clínica de miocarditis aguda y forma de presentación como seudoinfarto[17].

Además, en estudios recientes se ha observado una buena correlación entre los resultados de la RMC y la BEM en la miocarditis aguda, con una concordancia de hasta el 79% al utilizar las nuevas técnicas de RMC[18]. Sin embargo, no se ha demostrado que obtener la biopsia de la región con realce tardío de gadolinio en la RMC aumente el rendimiento diagnóstico[19]. Por otro lado, se ha observado que en la miocarditis crónica el valor diagnóstico de la RMC es inferior (sensibilidad, 63%; especificidad, 40%)[16], por lo que esta técnica podría no ser apropiada para orientar el tratamiento de la miocarditis crónica.

Biomarcadores

Las troponinas cardiacas indican claramente miocarditis aguda tras haberse descartado otras posibles causas de necrosis miocárdica, como los síndromes coronarios agudos[20]. La elevación de troponinas cardiacas I o T es más frecuente que la de la creatincinasa MB, y unas concentraciones persistentemente altas indican necrosis persistente. Se debe determinar las concentraciones de péptido natriurético cerebral (BNP) o su prohormona aminoterminal (NT-proBNP) ante la sospecha de insuficiencia cardiaca, pero unos valores normales no descartan el diagnóstico de miocarditis[21]. Nuevos biomarcadores cardiacos, como la copeptina o la proadrenomedulina de región media, no aportan información diagnóstica o pronóstica adicional[20].

La utilidad de las serologías virales es escasa, sobre todo en la miocarditis crónica o la miocardiopatía inflamatoria, puesto que se puede encontrar anticuerpos IgG de virus cardiotrópicos en el torrente circulatorio de población general, sin que haya una

afección cardiaca asociada[22]. La positividad de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para un virus en sangre periférica tampoco demuestra que haya una miocarditis viral. Sin embargo, cuando el genoma del virus está presente en la BEM, la PCR del virus en sangre puede descartar o confirmar una infección sistémica concomitante[2]. Esto ayuda a diferenciar una infección viral aguda de una reactivación viral endógena, en la que hay una mayor replicación del virus.

Por lo que respecta a los autoanticuerpos cardiacos en suero (antifibrilares, anticardiacos específicos de órgano y parcialmente específicos de órgano, antidiscos intercalados, antiinterfibrilares, etc.), pueden ser útiles cuando se observan valores elevados en ausencia de un genoma viral en la BEM, lo cual indica una miocarditis de mecanismo inmunitario o una miocardiopatía inflamatoria.

BIOPSIA ENDOMIOCÁRDICA

La BEM es la técnica considerada patrón de referencia para el diagnóstico de miocarditis y miocardiopatía inflamatoria. Los procesos tóxicos, infecciosos e inflamatorios, infiltrantes o autoinmunitarios que causan la miocarditis se producen en las células, y no hay ninguna otra técnica diagnóstica que pueda establecer la naturaleza del agente etiológico. Además de la detección de la inflamación o los genomas virales en la fase aguda de la miocarditis, la BEM aporta una importante información pronóstica adicional durante el seguimiento de los pacientes, que puede influir en la toma de decisiones terapéuticas. La declaración científica sobre la BEM de 2007 de la *American Heart Association*, la *American College of Cardiology Foundation* y la Sociedad Europea de Cardiología limitó sus recomendaciones de clase I a la insuficiencia cardiaca de nueva aparición inexplicada de menos de 2 semanas de evolución asociada a deterioro hemodinámico o a la insuficiencia cardiaca de nueva aparición inexplicada de 2 semanas a 3 meses de evolución asociada a dilatación del VI y aparición de nuevas arritmias ventriculares o alteraciones de la conducción[23]. Sin embargo, en un reciente documento de consenso de la Sociedad Europea de Cardiología[1], se ha ampliado la recomendación de uso de la BEM para incluir en ella a los pacientes con una presentación clínica tipo «seudoinfarto» tras haber descartado la enfermedad coronaria. Este cambio refleja la generalización de las técnicas de detección de genoma viral e inmunohistoquímicas, que ha permitido avanzar en el diagnóstico etiológico de la miocarditis. Con ello, hay un número creciente de pacientes que pueden beneficiarse del empleo de tratamientos específicos.

La principal razón para limitar el uso de la técnica de BEM en algunos centros es la seguridad. No obstante, cuando la realizan operadores con experiencia, la BEM tanto derecha como izquierda tienen unas tasas de complicaciones muy bajas. En un estudio de un solo centro en el que se analizaron 3.048 BEM derechas de pacientes no trasplantados, el riesgo de complicaciones mayores, como taponamiento cardiaco y bloqueo auriculoventricular con necesidad de implante de marcapasos permanente, fue del 0,12%. No se registró ninguna muerte[24]. Asimismo, en estudios previos se han descrito tasas de complicaciones mayores de menos del 0,5%[25]. En cuanto a la biopsia del VI, también se ha observado que es un procedimiento seguro[26]. Chimenti et al[26] documentaron, en un periodo de 28 años con más de 4.000 BEM, una tasa de complicaciones de solo el 0,33% de los pacientes sometidos a BEM izquierda.

¿Cómo realizar una biopsia endomiocárdica?

La BEM se realiza con el paciente en decúbito supino, con anestesia local de lidocaína al 2%. El paciente debe estar monitorizado con un electrocardiograma de tres derivaciones, monitorización no invasiva de la presión arterial y determinación de la saturación de oxígeno. Es necesario que la razón internacional normalizada (INR) sea $< 1,5$ antes de realizar la BEM, y se debe interrumpir el tratamiento de anticoagulación 16 h antes y hasta 12 h después de la intervención. La vía de acceso vascular para la BEM del ventrículo derecho (VD) es generalmente la vena femoral o la yugular interna derecha. Para la BEM del VI o biventricular, se prefiere la vía de acceso de la vena femoral derecha y la arteria femoral para acceder al VD y el VI[27]. Está justificado el empleo de bioptomos flexibles con objeto de garantizar la seguridad. Nosotros recomendamos los bioptomos Cordis modificados. Este bioptomo (B-18110; Medizintechnik Meiners, Monheim, Alemania) se ha utilizado en la práctica clínica desde 1985. Tiene un diámetro de 6 Fr y una longitud de 1.100 mm. En comparación con el bioptomo Cordis convencional, dispone de un tubo de politetrafluoroetileno (teflón) más flexible.

La BEM debe realizarse con guía de fluoroscopia con objeto de localizar el tabique intraventricular en el caso de la BEM de VD, ya que el hecho de que la pared libre sea delgada puede conllevar alto riesgo de perforación. Cuando se trata de una BEM del VI, una de las principales preocupaciones es la posible insuficiencia mitral grave debida a la rotura de cuerdas tendinosas, por lo que la fluoroscopia puede ser útil también para evitar que se dé esta situación. Además, se recomienda llevar a cabo una ecocardiografía antes y después de la intervención para descartar la presencia de un derrame pericárdico.

En un estudio reciente se ha evaluado la viabilidad y la seguridad de la BEM del VI a través de una vía de acceso transradial, y los resultados han sido prometedores[28], con lo que se dispone de una alternativa menos invasiva que el abordaje femoral clásico, lo cual podría reducir la duración de la estancia hospitalaria.

Por lo que respecta al número de muestras obtenidas en la intervención, se recomienda un mínimo de 5 y un máximo de 10 para garantizar la obtención de unos resultados fiables. En la miocarditis es frecuente la afección tisular focal, por lo que se deberá tomar muestras en diferentes partes del tabique del VD o el VI. Las muestras para histología y análisis inmunohistoquímico deben ser de al menos 1-2 mm y deben fijarse de inmediato en formol al 10% o con congelación rápida en nitrógeno líquido, según el anticuerpo que se vaya a utilizar. Se debe someter las muestras para el análisis de genoma viral a una congelación rápida en nitrógeno líquido y conservarlas a un temperatura de $-80\,^{\circ}C$ o en tubos RNAlater® a temperatura ambiente[1].

Biopsia endomiocárdica del ventrículo izquierdo frente a la del ventrículo derecho

El valor diagnóstico de la BEM de VI en comparación con la del VD se ha analizado en diversos estudios, y los resultados no son homogéneos. Mientras que algunos autores observan que el rendimiento diagnóstico de la BEM del VI es superior a la de la BEM del VD ante la sospecha de miocarditis del VI[26], otros datos más recientes indican que ambas técnicas son similares cuando se evalúa la presencia de genoma viral o inflamación mediante inmunohistoquímica. No obstante, la BEM de VI parece más fiable a la hora de encontrar alteraciones morfológicas como fibrosis intersticial o expresión del colágeno[29].

Interpretación de los resultados de la biopsia endomiocárdica e implicaciones pronósticas

En todos los casos de sospecha de miocarditis, se debe analizar las muestras de tejido de VI o VD mediante histología, inmunohistoquímica y evaluación de genomas virales (PCR viral en BEM y en sangre)[1]. Todas estas características ayudan a diagnosticar la inflamación y la presencia de genoma viral, lo cual tiene implicaciones pronósticas y hace necesario el uso de tratamientos concretos.

Inflamación

La histología de la inflamación miocárdica se definió inicialmente con los criterios cualitativos de Dallas (presencia de infiltrados inflamatorios en el miocardio asociados a degeneración miocitaria y necrosis de causa no isquémica).

Posteriormente, la adición de criterios inmunohistoquímicos con diferentes anticuerpos monoclonales aumentó la sensibilidad de la BEM en el diagnóstico de miocarditis[30] y la inflamación se estableció de manera cuantitativa tomando como umbral un valor $\geq$ 14 leucocitos/mm^2. Durante la realización del análisis de la BEM, se puede diferenciar las células inflamatorias específicas mediante diferenciación de *clusters* (CD). Las células B son positivas para CD20 y todas las células T son positivas para CD3. Las subpoblaciones de células T son las CD4 (colaboradoras), CD8 (supresoras) y CD45R0 (células T activadas o de memoria) o los linfocitos citotóxicos positivos para perforina. CD68 y CD11 corresponden a macrófagos. Teniendo en cuenta estas subpoblaciones, la inflamación se puede diagnosticar[31] de manera más específica por cifras $>$ 7,0 linfocitos CD3+/mm^2 y/o $>$ 35,0 macrófagos CD11b+ o Mac-1+/mm^2.

Durante el curso de una enfermedad inflamatoria aguda, las muestras de histología o inmunohistología contienen normalmente un infiltrado celular focal o difuso de linfocitos o macrófagos. La presencia de otras células como eosinófilos o células gigantes es muy poco común.

La miocarditis linfocítica activa se caracteriza por una necrosis celular aguda, además de los infiltrados antes mencionados, a diferencia de lo que ocurre en la miocarditis limítrofe *(borderline)*, en la que no se observa necrosis (figura 1). Otras entidades, como la miocarditis eosinofílica idiopática, la miocarditis de células gigantes, los trastornos granulomatosos y los tipos de miocarditis inducidos por alergia, son muy poco frecuentes y se observan en menos del 20% de los casos[8]. Por lo que respecta a los factores predictivos del pronóstico en la fase aguda, se ha observado que la densidad del infiltrado de células inflamatorias determina el curso de la enfermedad a largo plazo[32]. Además, el pronóstico varía en función de cuáles sean las características del infiltrado celular. Así, la miocarditis focal *borderline* tiene un pronóstico excelente, mientras que la mortalidad temprana de la miocarditis linfocítica fulminante es del 40% en el primer mes[32]. El pronóstico es aún peor en la miocarditis eosinofílica o de células gigantes no tratada, en la que la supervivencia es inferior al 20% a los 4 años[33,34].

En cuanto a los pacientes con MCD e insuficiencia cardiaca crónica, se observa inflamación en hasta un 30% de las biopsias[8]. Sin embargo, las células tienden a distribuirse de manera más difusa que en la fase aguda, y en el examen histológico se aprecian otras características, como hipertrofia de los miocardiocitos y fibrosis intersticial (figura 2).

Recientemente, los signos inmunohistológicos de inflamación se han relacionado también con mala evolución en casos de sospecha de miocarditis. De hecho, la inmunohistoquímica positiva para células implicadas en la inflamación y la expresión de HLA-DR-α, pero no la sola presencia de criterios de Dallas, se asoció a mayor riesgo de muerte de causa cardiaca o trasplante en pacientes con miocarditis aguda y crónica[35]. En un estudio más reciente, del que se excluyó a los pacientes con miocarditis aguda, se observó que la perforina era un predictor de la evolución de la FEVI de pacientes con miocardiopatía inflamatoria crónica y resultados negativos para genomas de virus cardiotrópicos (enterovirus, adenovirus, virus de Epstein-Barr, VHH-6). Se observó la presencia de eritrovirus en el 54% de los pacientes,

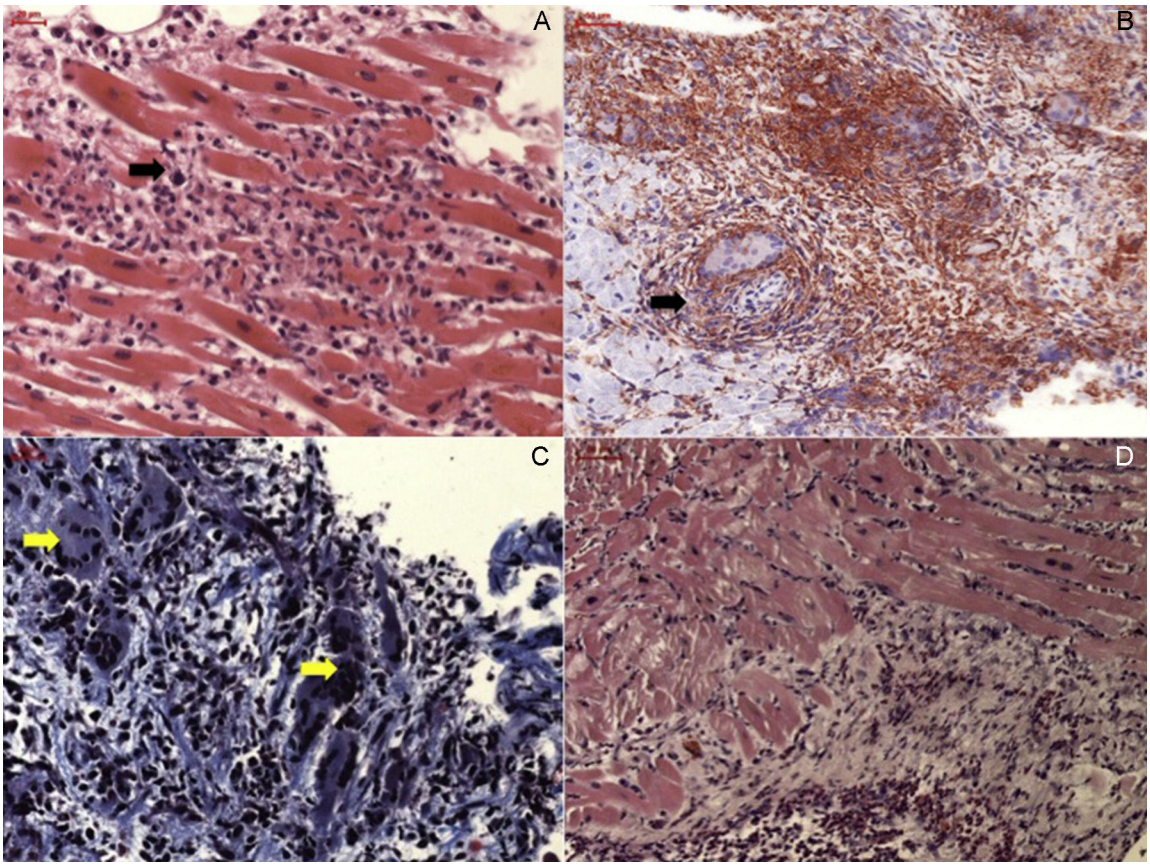

Figura 1. Diferentes tipos de miocarditis aguda. A: miocarditis linfocítica aguda con infiltrados focales de células inflamatorias (flecha negra) y necrosis de miocardiocitos. B: sarcoidosis cardiaca, con signos de granuloma (flecha negra). C: miocarditis de células gigantes, con presencia de células gigantes multinucleadas (flechas amarillas). D: miocarditis eosinofílica. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

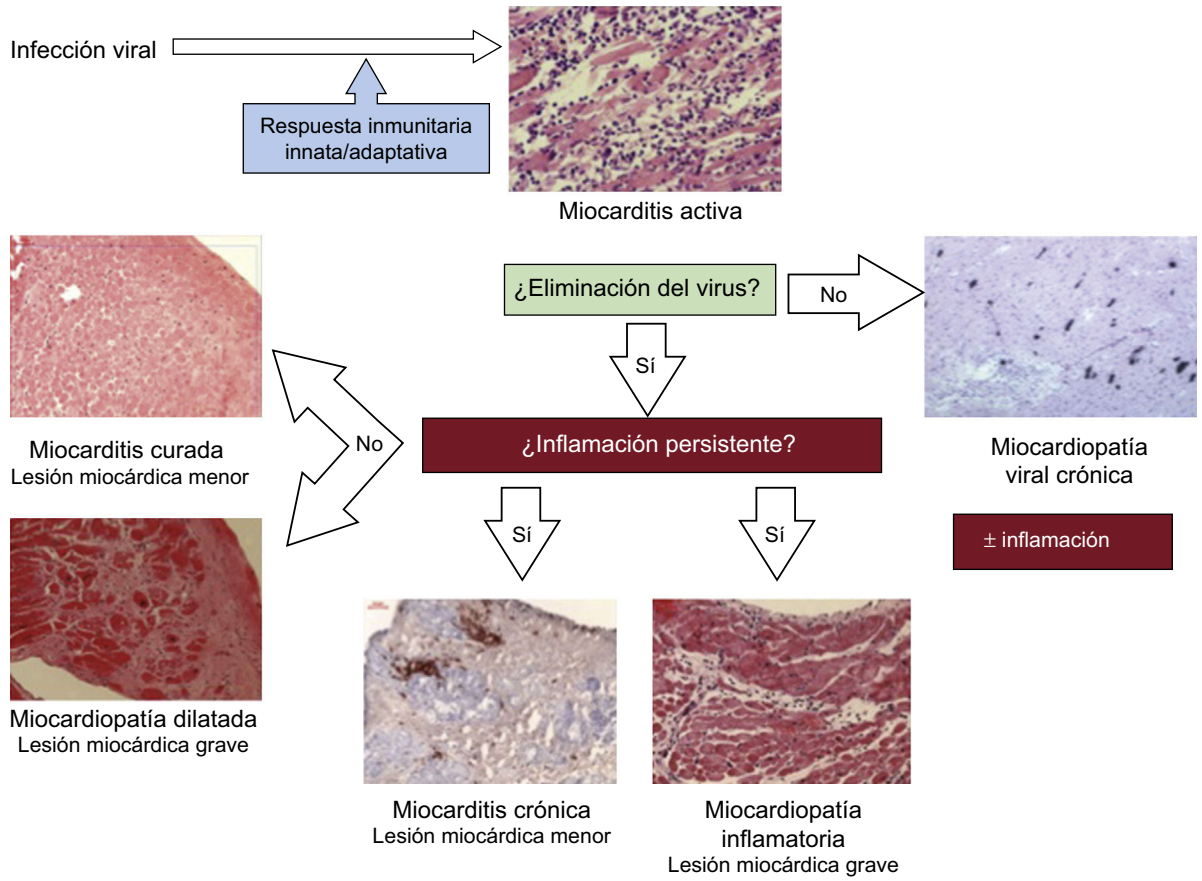

Figura 2. Patogenia de la miocardiopatía viral e inflamatoria.

pero sin evidencia de actividad transcripcional[31]. A pesar de que todos los pacientes recibieron durante el seguimiento el tratamiento recomendado para la insuficiencia cardiaca, un valor de perforina > 2,95 se asoció a deterioro de la FEVI (sensibilidad, 94,2%; especificidad, 80,4%)[31].

Presencia de genoma viral

En los países occidentales, la mayor parte de los agentes infecciosos que causan miocarditis son virus, y el espectro de estos difiere en función de la localización geográfica[8]. La PCR identifica el ADN o el ácido ribonucleico (ARN) del virus en el miocardio con una sensibilidad muy alta[1]. De entrada, la PCR anidada identifica el virus de manera cualitativa y, si el resultado es positivo, se determina la carga viral mediante PCR en tiempo real.

Sedebe comparar todas las muestras positivas amplificadas con controles negativos para asegurar el resultado[1], y para diferenciar infecciones latentes de los casos agudos, se debe realizar un análisis paralelo con muestras de sangre.

Entre los virus que pueden causar una miocarditis, es importante diferenciar dos grupos: infecciones recién contraídas e infecciones por virus endógenos que presentan reactivaciones posteriores.

Los enterovirus y los adenovirus forman parte del primero de estos grupos. Son causas demostradas de miocarditis aguda y se puede detectarlos también en la MCD que se manifiesta en forma de insuficiencia cardiaca crónica[36]. Como ya se ha indicado, la lesión miocárdica se produce por la infección directa del miocardiocito o por la inmunidad antiviral. Después de la infección aguda, el 60-70% de los pacientes presentan una recuperación completa, sin que queden lesiones residuales debido a una inmunidad eficiente que es capaz de eliminar el virus. Así pues, una biopsia durante el seguimiento mostrará curación de la miocarditis. Sin embargo, si la lesión inicial es ya sustancial, con pérdida importante de tejido contráctil y remodelado, los pacientes no se recuperan por completo aunque se elimine el virus o desaparezca la inflamación.

Diversos estudios han evaluado el efecto de la persistencia de genoma enteroviral.

Si bien es cierto que el efecto de la persistencia viral en la evolución clínica no está claro con otras especies de virus (PVB19 o VHH-6), la mortalidad es mayor entre los pacientes que no han eliminado el enterovirus. Whyet al[37] observaron una mortalidad del 25% a los 25 meses entre los pacientes con miocarditis/MCD e infección enteroviral persistente, a diferencia de la mortalidad del 4% observada en pacientes negativos para enterovirus. Más recientemente se han publicado datos similares, con una mortalidad de hasta un 41% de los pacientes con persistencia del genoma enteroviral después de 5 años de seguimiento[38].

Por lo que respecta a las infecciones por PVB19 y VHH-6, las entidades clínicas más frecuentes son las infecciones virales latentes persistentes con episodios de reactivación[22]. El PVB19 es causa de una enfermedad aguda común durante la infancia y se observa con muy poca frecuencia en los adultos. Básicamente, las células infectadas se limitan a las células progenitoras eritroides de la médula ósea, pero el receptor principal del eritrovirus está presente también en las células endoteliales, incluidas las del corazón. Aunque se ha localizado excepcionalmente en vénulas o arteriolas durante la miocarditis fulminante en niños[39], en la mayoría de los casos la infección es latente y asintomática. Recientemente se ha descrito que alrededor del 30% de las muestras de BEM positivas para PVB19 contienen ARN mensajero (ARNm), lo cual puede indicar una reactivación del virus[10]. En este contexto, se ha observado que la expresión génica cardiaca está alterada. Por ejemplo, los genes que intervienen en la respuesta

inflamatoria (factor de necrosis tumoral alfa, receptor huérfano relacionado C) o en el metabolismo energético mitocondrial (ciclooxigenasa-1) presentan una desregulación en los pacientes con ARN mensajero positivo, en comparación con los que tienen tan solo ADN[40]. Sin embargo, el efecto que tiene la persistencia del ADN de PVB19 en la evolución clínica no está claro todavía, puesto que las series de casos en las que este virus fue el de mayor prevalencia no mostraron mayor riesgo de muerte ni mayor tasa de trasplantes[35]. Además, la disfunción sistólica no se ha relacionado claramente con la presencia del PVB19 pero, de un grupo de 37 pacientes con disfunción diastólica inexplicada, el 84% fue positivo para PVB19 en la BEM, lo cual indica una relación con la disfunción endotelial causada por el virus[41].

El VHH-6A y el VHH-6B generalmente también causan infecciones agudas durante la infancia y, como el PVB19, persiste de forma latente en más del 70% de los adultos. Aunque el VHH-6 es principalmente un virus linfotrópico, también puede infectar tanto células endoteliales como miocardiocitos. Además, su genoma puede integrarse en los cromosomas humanos y transmitirse a través de la línea germinal[42]. De manera similar a lo que ocurre con el PVB19, el VHH-6 puede presentar una reactivación que cause síntomas de insuficiencia cardiaca, y un estudio reciente indica que la persistencia del VHH-6 podría conducir a un empeoramiento de la FEVI y su eliminación, a una mejoría[43].

Con independencia de cuál sea la etiología viral inicial, si se lleva a cabo una biopsia cuando el paciente se encuentra ya en fase crónica, sin signos de una infección viral previa ni de inflamación persistente, el diagnóstico será MCD idiopática[22]. Otros escenarios clínicos son los de la infección persistente por un virus lítico sin inflamación (cardiopatía viral crónica) o los mecanismos autoinmunitarios persistentes a pesar de que el virus haya sido eliminado (miocardiopatía inflamatoria). Cuando persisten tanto la inflamación como la infección viral, el diagnóstico es de miocardiopatía viral crónica[8]. Todas estas entidades clínicas se resumen en la figura 2.

TRATAMIENTO DE LA MIOCARDITIS Y LA MIOCARDIOPATÍA INFLAMATORIA

Independientemente de cuál sea su etiología, el tratamiento básico de la miocarditis es el abordaje óptimo de la insuficiencia cardiaca y las arritmias según lo establecido en las guías basadas en la evidencia[44]. El uso de tratamientos específicos y no convencionales está en función de los resultados de la BEM, teniendo en cuenta los síntomas del paciente y el curso de la enfermedad[33,34,45] (figura 3).

Tratamiento convencional de la miocarditis

Se debe tratar a los pacientes hemodinámicamente inestables en unidades de cuidados intensivos con monitorización invasiva y un equipo de profesionales bien formados en la realización de cateterismos cardiacos y BEM. Para los pacientes que presentan deterioro progresivo de la función ventricular a pesar del tratamiento convencional, la BEM es esencial para diagnosticar causas potencialmente tratables como la miocarditis de células gigantes o la miocarditis eosinofílica. Sin embargo, dado que las lesiones miocárdicas pueden progresar rápidamente y llegar a ser irreversibles, en ocasiones es necesario un dispositivo de asistencia mecánica ventricular u oxigenador de membrana extracorpóreo como puente al trasplante de corazón o la recuperación[1].

Se debe tratar a los pacientes estables con disfunción ventricular sistólica con diuréticos, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y bloqueadores beta. El momento concreto en que se debe retirar estos fármacos tras la recuperación de la FEVI no está bien definido[46]. Por lo que respecta a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, no se recomienda su empleo debido a un aumento de la mortalidad en los modelos de miocarditis en animales de experimentación, a pesar de que se aplican ampliamente en el tratamiento de la pericarditis. El

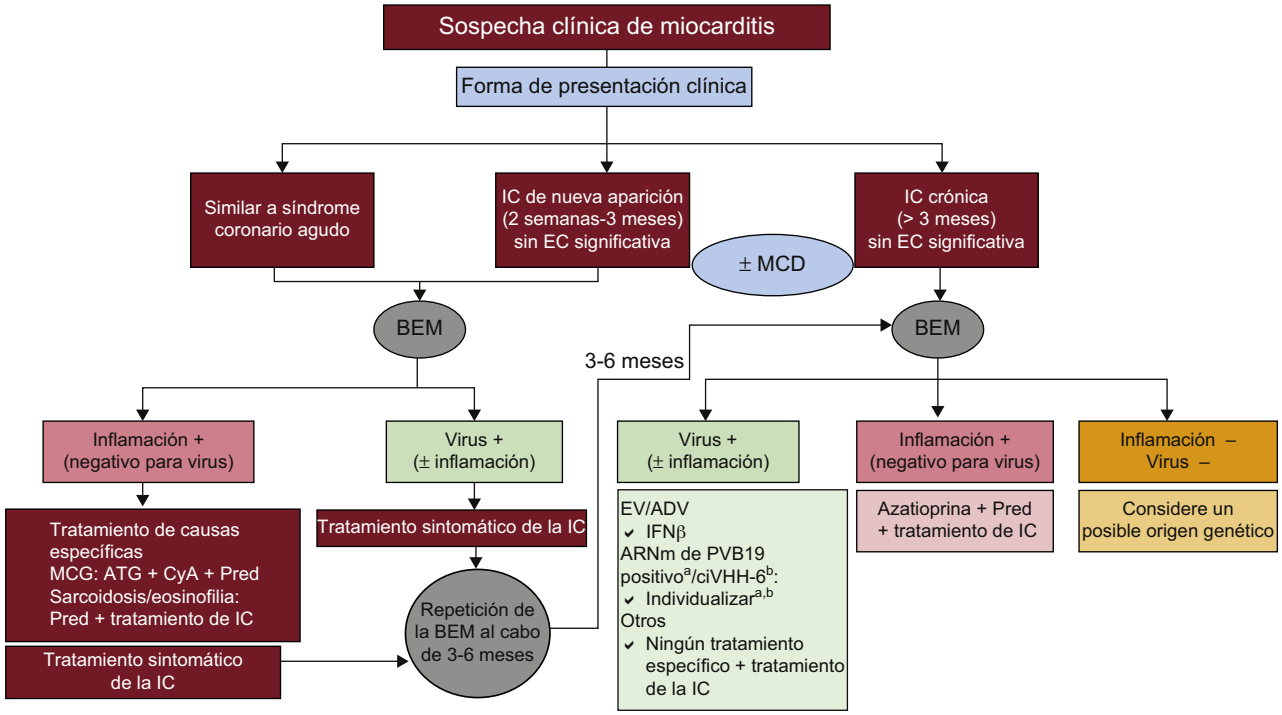

Figura 3. Tratamiento de la miocarditis según el contexto clínico y los resultados de la biopsia endomiocárdica. ADV: adenovirus; ARNm: ARN mensajero; ATG: antitimoglobulina; BEM: biopsia endomiocárdica; ciVHH-6: virus del herpes humano tipo 6 integrado en cromosoma; CyA: ciclosporina; EC: enfermedad coronaria; EV: enterovirus; IC: insuficiencia cardiaca; IFNβ: interferón beta; MCD: miocardiopatía dilatada; MCG: miocarditis de células gigantes; Pred: prednisona; PVB19: parvovirus B19. [a]Para pacientes sintomáticos, considere emplear interferón beta u otras posibles opciones en estudio, como la telbivudina (véase el texto). [b]Para pacientes sintomáticos pese al tratamiento óptimo de la insuficiencia cardiaca, considere emplear ganciclovir o valganciclovir (véase el texto).

desfibrilador automático implantable se recomienda solo si los síntomas y la disfunción cardiaca sistólica persisten después de la fase aguda. Mientras tanto, cuando se dé de alta a un paciente después de una miocarditis aguda con FEVI baja, los desfibriladores portátiles (LifeVest®) pueden proporcionar una protección como puente el eventual implante de desfibrilador automático implantable.

Tratamientos específicos durante la fase aguda

La miocarditis viral aguda confirmada mediante biopsia mejora espontáneamente en más del 60% de los pacientes que reciben un tratamiento convencional para la insuficiencia cardiaca. Por lo tanto, Para estos pacientes suele bastar un seguimiento estrecho[8]. De hecho, la inflamación cardiaca inicial facilita la eliminación del virus lo antes posible para prevenir que se produzcan lesiones miocárdicas irreversibles, y el tratamiento antiinflamatorio o inmunosupresor puede favorecer la persistencia del virus y, consecuentemente, empeorar la situación clínica del paciente[47]. Sin embargo, todavía no se ha estudiado bien si la presencia de marcadores específicos como la perforina tiene influencia en el pronóstico de la miocarditis aguda. Por lo tanto, aún no se sabe si estos pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento específico temprano.

En cambio, en otras entidades clínicas sí se obtiene un efecto beneficioso importante con los tratamientos específicos durante la fase aguda. Existen estudios que han demostrado que, en el caso de la miocarditis de células gigantes, el tratamiento combinado con antitimoglobulina, ciclosporina (concentración valle de 100-120 μg/ml) y cortisona mejora la supervivencia[34] (tabla 2, pautas de tratamiento).

Otro ejemplo es el síndrome de hipereosinofilia, o enfermedad de Loeffler, que se desarrolla generalmente en tres fases. En la fase aguda, se produce una infiltración de eosinófilos maduros que dañan el miocardio y se evidencia hipereosinofilia en sangre periférica. Luego se observa afección valvular y obliteración apical, y la fase final consiste en fibrosis endomiocárdica[48]. Durante la fase aguda, en la que no hay una fibrosis irreversible amplia, se puede usar fármacos antihelmínticos o antiprotozoarios para la forma tropical de la enfermedad. En todos los demás escenarios clínicos, se recomienda el uso de inmunosupresión. La pauta de tratamiento más frecuente es la de cortisona y azatioprina, con reducción de la cortisona cada 2 semanas en 10 mg respecto a la dosis inicial de 1 mg/kg hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 10 mg que se mantiene durante 6 meses. Otras opciones terapéuticas de las que se ha demostrado cierto efecto beneficioso en esta entidad son el interferón (IFN) o los inhibidores de la tirosincinasa (imatinib)[49]. Por último, a veces se observa miocarditis granulomatosa aguda en pacientes con sarcoidosis cardiaca o artritis reumatoide. La prednisona sola es una buena opción en estos casos, con una dosis inicial de 1 mg/kg, aunque se puede añadir otros fármacos inmunosupresores como la azatioprina (tabla 2). Está justificado un tratamiento prolongado, de al menos 6 meses.

Tratamientos específicos en las miocardiopatías inflamatorias crónicas

Autoinmunitaria/negativa para virus

En algunos pacientes, la inflamación persiste a pesar de la eliminación del virus, según se demuestra en la BEM de seguimiento obtenida 6 meses después del inicio de la enfermedad. En estos casos, el proceso inflamatorio se debe a un estado posinfeccioso o a la autoinmunidad. Algunos ensayos aleatorizados han puesto de manifiesto que, en estos pacientes, el tratamiento inmunosupresor añadido al tratamiento convencional es superior al tratamiento convencional solo por lo que respecta a la mejora de la FEVI y la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA)[45]. En el TIMIC se estudió a pacientes con miocarditis crónica negativos para virus que tenían FEVI < 45% y habían recibido un tratamiento convencional para la insuficiencia cardiaca durante un mínimo de 6 meses, y asignándolos aleatoriamente a placebo o una terapia combinada con cortisona y azatioprina[45]. La FEVI mejoró en el 89% de los pacientes del grupo de tratamiento y en ninguno de los del grupo de placebo. Además, en un estudio previo se había observado que solo los pacientes sin genoma viral mejoraban con la inmunosupresión[47].

Tabla 2
Opciones terapéuticas actuales para la miocarditis de células gigantes aguda y la miocardiopatía inflamatoria autoinmunitaria

Miocarditis de células gigantes (Cooper et al[33,34])
Antitimoglobulina
275 mg en 500 ml de solución salina al 0,9% durante 12/24 h
Días 1 a 5
Con monitorización cardiaca
Ciclosporina
Dosis inicial de 200 mg/24 h (100 mg/12 h)
Objetivo de concentración valle: 100-120 μg/ml
1 año
Metilprednisolona
Dosis inicial: 1 mg/kg
Después de 4 semanas: reducir la dosis 10 mg y luego otros 10 mg cada 2 semanas hasta llegar a la dosis de mantenimiento de 5-10 mg
1 año
Sarcoidosis cardiaca
Metilprednisolona
Dosis inicial: 1 mg/kg
Después de 4 semanas: reducir la dosis 10 mg y luego otros 10 mg cada 2 semanas hasta llegar a la dosis de mantenimiento de 5-10 mg
6 meses
Miocarditis crónica/autoinmunitaria (miocardiopatía inflamatoria), miocarditis eosinofílica (Frustaci et al[45])
Azatioprina
50 mg/12 h durante 6 meses
Control analítico semanal con hemograma/enzimas hepáticas durante el primer mes
Considere otras alternativas si hay < 3.000 leucocitos o < 1.000 linfocitos
Metilprednisolona
Dosis inicial: 1 mg/kg
Después de 4 semanas: reducir la dosis 10 mg y luego otros 10 mg cada 3 semanas hasta llegar a la dosis de mantenimiento de 5-10 mg
6 meses
Tratamiento acompañante en todos los casos: pantoprazol/omeprazol 20 mg/24 h, calcio 1 g/24 h

Dado que se han detectado autoanticuerpos circulantes en pacientes con MCD, su presencia se podría utilizar como marcador de la autoinmunidad en la miocarditis clínica y la confirmada mediante biopsia[50]. Basándose en ello, la inmunoadsorción podría ser una opción de tratamiento en el futuro. Un pequeño número de estudios aleatorizados han demostrado que este tratamiento mejora la FEVI[51], y algunos de ellos han respaldado el papel de marcadores específicos, como los anticuerpos para el receptor adrenérgico β-1, cuya eliminación mediante inmunoadsorción conduce a una supervivencia libre de trasplante cardiaco más larga[51]. Sin embargo, serán necesarias investigaciones más amplias y actualmente la inmunoadsorción aún es un tratamiento experimental.

Miocardiopatía viral

Como ya se ha indicado, algunos virus infectan directamente los miocardiocitos, como en el caso de los enterovirus o los adenovirus,

Tabla 3
Opciones actuales para el tratamiento de las miocardiopatías virales

Miocardiopatía enteroviral/adenoviral (Kuhl et al[38])
Interferón beta
4 millones de unidades por vía subcutánea cada 48 h la primera semana
8 millones de unidades por vía subcutánea cada 48 h durante 6 meses a partir de la segunda semana
Seguimiento con análisis de laboratorio 2 semanas después del inicio (con determinación de Cr, enzimas hepáticas, hemograma, TSH/T3/T4, cTnT/cTnI, CK/CK-MB), y luego una vez al mes
Se interrumpe el tratamiento si: < 100.000 plaquetas o < 2.000 leucocitos
Miocardiopatía por PVB19 con ARN mensajero positivo (Bock et al[53], Schmidt-Lucke et al[54])
Interferón beta
4 millones de unidades por vía subcutánea cada 48 h la primera semana
8 millones de unidades por vía subcutánea cada 48 h durante 6 meses a partir de la segunda semana
Otras posibles opciones terapéuticas en estudio: telbivudina
Reactivaciones de VHH-6 sintomáticas (Pellett et al[42], Escher et al[43])
Ganciclovir 1.000 mg/24 h por vía intravenosa 5 días
A continuación: valganciclovir 900 mg/24 h o 1.800 mg/24 h
• Durante 6 meses
• Seguimiento con análisis de laboratorio 2 semanas después del inicio (con determinación de Cr, enzimas hepáticas y hemograma) y luego una vez al mes
• Se interrumpe el tratamiento si: neutropenia, anemia o hepatitis

Cr: creatinina; CK: creatincinasa; CK-MB: isoenzima MB de la creatincinasa; cTnI: troponina cardiaca I; cTnT: troponina cardiaca T; PVB19: parvovirus B19; T3: triyodotironina; T4: tiroxina; TSH: tirotropina; VHH-6: virus del herpes humano tipo 6.

mientras que otros, como el PVB19 o el VHH-6, dañan las células endoteliales. En consecuencia, las pautas de tratamiento y la respuesta difieren en función de la especie de que se trate.

En los pacientes con miocardiopatía crónica enteroviral o adenoviral, la eliminación del virus con un tratamiento de 6 meses con IFNβ se acompañó de una mejora de la FEVI y una disminución significativa de las dimensiones ventriculares en un ensayo no aleatorizado[52]. Después de un seguimiento de 5 años, el 92% de los pacientes que eliminaron el virus continuaban con vida, en comparación con tan solo el 69% de los pacientes con infección persistente[38].

Además, se observó que los pacientes en que la eliminación del virus se produjo espontáneamente presentaban cifras de IFNβ endógeno superiores que los pacientes con persistencia del virus. Así pues, estos resultados respaldan la eficacia del tratamiento con IFNβ.

En los pacientes infectados por el PVB19, es muy importante diferenciar entre la infección latente (con ADN positivo solamente) y las reactivaciones virales (en las que hay también ARN mensajero positivo). De hecho, en un estudio se observó que el ARN mensajero del B19 V estaba presente solo en las muestras de biopsia miocárdica de pacientes con inflamación, mientras que no lo había en los pacientes positivos para el ADN del B19 V que no presentaban inflamación[53]. En cuanto a las pautas de tratamiento específicas, el IFNβ no es capaz de eliminar el virus en este caso. Sin embargo, un trabajo observó que la disfunción endotelial y los síntomas secundarios mejoraban con el empleo de dosis altas de IFNβ, lo cual indica que este tratamiento podría inhibir la reactivación del PVB19 y mejorar la viabilidad del endotelio[54]. Otras posibles opciones de tratamiento se encuentran aún en fase de estudio. Por ejemplo, la telbivudina, un análogo de la timidina, inhibe la replicación del virus *in vitro* y, en un ensayo piloto realizado en 8 pacientes sintomáticos y positivos para PVB19, un tratamiento de 6 meses con este fármaco silenció la actividad transcripcional en 7 de los 8 pacientes y mejoró los síntomas en las primeras semanas de administración.

El IFNβ tampoco elimina el VHH-6, pero un estudio reciente ha observado una disminución de la reactivación del VHH-6 después de un tratamiento de 6 meses con valganciclovir en pacientes sintomáticos con un VHH-6 integrado al cromosoma reactivado (positivos para ARN mensajero) con síntomas de insuficiencia cardiaca no explicada. También los síntomas mejoraron con el tratamiento[55]. Por el momento, parece que solo los pacientes con un VHH-6 integrado al cromosoma obtienen un efecto beneficioso del tratamiento antiviral, pero este debe usarse como opción alternativa para pacientes con síntomas persistentes a pesar del tratamiento convencional.

En la tabla 3 se resumen las dosis específicas y los tratamientos para cada uno de los virus.

Se han utilizado inmunoglobulinas intravenosas en dosis altas para la insuficiencia cardiaca sintomática crónica de diferentes etiologías, y ello se ha asociado a una mejora de la FEVI[56], pero en un importante ensayo controlado no se observó efecto beneficioso en la MCD de inicio reciente[57]. La ausencia de mejoría probablemente se haya debido a que solo un 16% de los pacientes presentaban inflamación en la BEM y no se realizaron análisis de genomas virales. Sin embargo, actualmente no hay recomendaciones específicas para el uso de inmunoglobulinas intravenosas en la miocarditis[1].

CONCLUSIONES

La miocarditis es una enfermedad inflamatoria cardiaca que se produce principalmente por infecciones virales o procesos autoinmunitarios. A pesar de los avances que se han producido en las pruebas diagnósticas no invasivas, especialmente en el campo de la RMC, la BEM continúa siendo el patrón de referencia como técnica diagnóstica estándar para la miocarditis y la miocardiopatía inflamatoria. Después de una miocarditis aguda, el proceso inflamatorio se resuelve espontáneamente en la mayoría de los pacientes después de 1-4 meses. Sin embargo, a veces la respuesta inmunitaria no logra eliminar el agente infeccioso y el proceso inflamatorio no se resuelve, con lo que se produce un daño en el miocardio. En esta situación, la BEM permite esclarecer la causa de la enfermedad y se puede iniciar tratamientos específicos, además del tratamiento estándar para la insuficiencia cardiaca, si la lesión miocárdica no es irreversible aún. En otros trastornos, como la miocarditis de células gigantes o la sarcoidosis cardiaca, se puede obtener un efecto beneficioso con el tratamiento durante la fase aguda y, por consiguiente, la BEM desempeña un papel importante tanto en el contexto agudo como en el crónico. A pesar de los resultados prometedores obtenidos con el tratamiento inmunosupresor o antiviral en situaciones clínicas específicas según los datos publicados, serán necesarios estudios aleatorizados más amplios para detectar el efecto de estos tratamientos en variables de valoración clínicas sólidas como el trasplante cardiaco o la mortalidad.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. 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;34:2636–48.
2. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: Prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. Eur Heart J. 2007;28:1326–33.
3. Schultheiss HP, Kuhl U, Cooper LT. The management of myocarditis. Eur Heart J. 2011;32:2616–25.
4. Aretz HT. Myocarditis: The Dallas criteria. Hum Pathol. 1987;18:619–24.

5. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. Circulation. 2005;111:887–93.
6. Breinholt JP, Moulik M, Dreyer WJ, Denfield SW, Kim JJ, Jefferies JL, et al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: The increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients. J Heart Lung Transplant. 2010;29:739–46.
7. Norja P, Hokynar K, Aaltonen LM, Chen R, Ranki A, Partio EK, et al. Bioportfolio: Lifelong persistence of variant and prototypic erythrovirus DNA genomes in human tissue. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103:7450–3.
8. Kuhl U, Schultheiss HP. Myocarditis: Early biopsy allows for tailored regenerative treatment. Dtsch Arztebl Int. 2012;109:361–8.
9. Schmidt-Lucke C, Escher F, Van Linthout S, Kuhl U, Miteva K, Ringe J, et al. Cardiac migration of endogenous mesenchymal stromal cells in patients with inflammatory cardiomyopathy. Mediators Inflamm. 2015;2015:308185.
10. Kuhl U, Lassner D, Dorner A, Rohde M, Escher F, Seeberg B, et al. A distinct subgroup of cardiomyopathy patients characterized by transcriptionally active cardiotropic erythrovirus and altered cardiac gene expression. Basic Res Cardiol. 2013;108:372.
11. Cooper Jr LT. Myocarditis. N Engl J Med. 2009;360:1526–38.
12. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Bohm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. Eur J Heart Fail. 2011;13:398–405.
13. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2000;36:227–32.
14. Guadalajara-Boo JF, Ruiz-Esparza ME, Aranda Frausto A, Soto Abraham MV, Gaspar-Hernández J. Imagen histológica y angiocardiográfica de miocarditis aguda por dengue. Rev Esp Cardiol. 2014;67:226–7.
15. Kasner M, Sinning D, Escher F, Lassner D, Kuhl U, Schultheiss HP, et al. The utility of speckle tracking imaging in the diagnostic of acute myocarditis, as proven by endomyocardial biopsy. Int J Cardiol. 2013;168:3023–4.
16. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al; International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. J Am Coll Cardiol. 2009;53:1475–87.
17. Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A, Wassmuth R, Kumar A, Messroghli D, 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.
18. Aletras AH, Kellman P, Derbyshire JA, Arai AE. ACUT2E TSE-SSFP: A hybrid method for T2-weighted imaging of edema in the heart. Magn Reson Med. 2008;59:229–35.
19. 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.
20. Ukena C, Kindermann M, Mahfoud F, Geisel J, Lepper PM, Kandolf R, et al. Diagnostic and prognostic validity of different biomarkers in patients with suspected myocarditis. Clin Res Cardiol. 2014;103:743–51.
21. Jensen J, Ma LP, Fu ML, Svaninger D, Lundberg PA, Hammarsten O. Inflammation increases NT-proBNP and the NT-proBNP/BNP ratio. Clin Res Cardiol. 2010;99:445–52.
22. Kuhl U, Schultheiss HP. Viral myocarditis. Swiss Med Wkly. 2014;144:w14010.
23. 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.
24. Holzmann M, Nicko A, Kuhl U, Noutsias M, Poller W, Hoffmann W, et al. Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: A retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period. Circulation. 2008;118:1722–8.
25. Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: A seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. J Am Coll Cardiol. 1992;19:43–7.
26. Chimenti C, Frustaci A. Contribution and risks of left ventricular endomyocardial biopsy in patients with cardiomyopathies: A retrospective study over a 28-year period. Circulation. 2013;128:1531–41.
27. Tschope C, Kherad B, Schultheiss HP. How to perform an endomyocardial biopsy? Turk Kardiyol Dern Ars. 2015;43:572–5.
28. Schulz E, Jabs A, Gori T, Hink U, Sotiriou E, Tschope C, et al. Feasibility and safety of left ventricular endomyocardial biopsy via transradial access: Technique and initial experience. Catheter Cardiovasc Interv. 2015;86:761–5.
29. Escher F, Lassner D, Kuhl U, Gross U, Westermann D, Poller W, et al. Analysis of endomyocardial biopsies in suspected myocarditis—diagnostic value of left versus right ventricular biopsy. Int J Cardiol. 2014;177:76–8.
30. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Circulation. 1996;93:841–2.
31. Escher F, Kuhl U, Lassner D, Stroux A, Westermann D, Skurk C, et al. Presence of perforin in endomyocardial biopsies of patients with inflammatory cardiomyopathy predicts poor outcome. Eur J Heart Fail. 2014;16:1066–72.
32. McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. N Engl J Med. 2000;342:690–5.
33. Cooper Jr LT, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis—natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. N Engl J Med. 1997;336:1860–6.
34. Cooper Jr LT, Hare JM, Tazelaar HD, Edwards WD, Starling RC, Deng MC, et al; Giant Cell Myocarditis Treatment Trial Investigators. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. Am J Cardiol. 2008;102:1535–9.
35. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bultmann B, Muller T, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. Circulation. 2008;118:639–48.
36. Pauschinger M, Bowles NE, Fuentes-Garcia FJ, Pham V, Kuhl U, Schwimmbeck PL, et al. Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction. Circulation. 1999;99:1348–54.
37. Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, Olsen EG, Bowles NE, Cunningham L, 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.
38. Kuhl U, Lassner D, Von Schlippenbach J, Poller W, Schultheiss HP. Interferon-beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2012;60:1295–6.
39. Bultmann BD, Klingel K, Sotlar K, Bock CT, Baba HA, Sauter M, et al. Fatal parvovirus B19-associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease: An endothelial cell-mediated disease. Hum Pathol. 2003;34:92–5.
40. Kuhl U, Rohde M, Lassner D, Gross UM, Escher F, Schultheiss HP. miRNA as activity markers in Parvo B19 associated heart disease. Herz. 2012;37:637–43.
41. Tschope C, Bock CT, Kasner M, Noutsias M, Westermann D, Schwimmbeck PL, et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. Circulation. 2005;111:879–86.
42. Pellett PE, Ablashi DV, Ambros PF, Agut H, Caserta MT, Descamps V, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: Questions and answers. Rev Med Virol. 2012;22:144–55.
43. Escher F, Kuhl U, Gross U, Westermann D, Poller W, Tschope C, et al. Aggravation of left ventricular dysfunction in patients with biopsy-proven cardiac human herpesvirus A and B infection. J Clin Virol. 2015;63:1–5.
44. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Europace. 2012;14:1385–413.
45. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: The TIMIC study. Eur Heart J. 2009;30:1995–2002.
46. Anguita-Sánchez M, Castillo-Domínguez JC, Mesa-Rubio D, Ruiz-Ortiz M, López-Granados A, Suárez de Lezo J. ¿Se deben mantener los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina a largo plazo en pacientes que normalizan la fracción de eyección tras un episodio de miocarditis aguda? Rev Esp Cardiol. 2006;59:1199–201.
47. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, Pieroni M, Thiene G, Maseri A. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: Virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. Circulation. 2003;107:857–63.
48. Maisch B, Pankuweit S. Current treatment options in (peri)myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. Herz. 2012;37:644–56.
49. Metzgeroth G, Walz C, Erben P, Popp H, Schmitt-Graeff A, Haferlach C, et al. Safety and efficacy of imatinib in chronic eosinophilic leukaemia and hypereosinophilic syndrome: A phase-II study. Br J Haematol. 2008;143:707–15.
50. Caforio AL, Goldman JH, Haven AJ, Baig KM, Libera LD, McKenna WJ. Circulating cardiac-specific autoantibodies as markers of autoimmunity in clinical and biopsy-proven myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. Eur Heart J. 1997;18:270–5.
51. Dandel M, Wallukat G, Englert A, Lehmkuhl HB, Knosalla C, Hetzer R. Long-term benefits of immunoadsorption in beta(1)-adrenoceptor autoantibody-positive transplant candidates with dilated cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2012;14:1374–88.
52. Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. Circulation. 2003;107:2793–8.
53. Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. N Engl J Med. 2010;362:1248–9.
54. Schmidt-Lucke C, Spillmann F, Bock T, Kuhl U, Van Linthout S, Schultheiss HP, et al. Interferon beta modulates endothelial damage in patients with cardiac persistence of human parvovirus B19 infection. J Infect Dis. 2010;201:936–45.
55. Kuhl U, Lassner D, Wallaschek N, Gross UM, Krueger GR, Seeberg B, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: Prevalence and treatment. Eur J Heart Fail. 2015;17:9–19.
56. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:S525–53.
57. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. Circulation. 2001;103:2254–9.