

Artículo original

Miocarditis y miocardiopatía inflamatoria confirmadas por biopsia endomiocárdica: perfil clínico y pronóstico



Fernando Domínguez^{a,b,*}, Rafael Cobas Paz^c, Clara Salas Antón^{b,d}, María Colomé Iess^d, Juan Francisco Oteo-Domínguez^a, Luis Escobar-López^{a,b}, Fernando de Frutos^{a,b}, Marta Cobo-Marcos^{a,b}, Esther González-López^{a,b}, Francisco José Hernández-Pérez^a, Cristina Mitroiu^a, Ana Briceño^a, Mercedes Rivas-Lasarte^a, Manuel Gómez-Bueno^{a,b}, Pablo García-Pavía^{a,b,e} y Javier Segovia-Cubero^{a,b}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^cServicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^dServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

^eUniversidad Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 10 de septiembre de 2021

Aceptado el 18 de enero de 2022

On-line el 23 de febrero de 2022

Palabras clave:

Miocarditis

Biopsia endomiocárdica

Anatomía patológica

Inmunohistoquímica

RESUMEN

Introducción y objetivos: La biopsia endomiocárdica (BEM) es la única técnica capaz de establecer el diagnóstico etiológico de pacientes con miocarditis o miocardiopatía inflamatoria (MI). El objetivo de este estudio es conocer el perfil clínico, la evolución y los factores pronósticos de los pacientes con sospecha de miocarditis o MI sometidos a BEM.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente las características clínicas, los hallazgos histológicos y la evolución de todos los pacientes con sospecha de miocarditis o MI sometidos a BEM entre 1997 y 2019 en un hospital terciario español. Se evaluó el rendimiento del diagnóstico histológico mediante los criterios de Dallas frente a los criterios inmunohistoquímicos (IHQ).

Resultados: Se realizó BEM a 99 pacientes (el 67% varones; edad, 42 ± 15 años; fracción de eyección media, $34 \pm 14\%$). El 28% presentaba miocarditis o MI confirmada por criterios de Dallas y el 54% aplicando los criterios IHQ ($p < 0,1$). Se diagnosticaron 47 miocarditis linfocitarias, 6 miocarditis eosinofílicas, 3 sarcoidosis y 1 miocarditis de células gigantes. Tras una mediana de seguimiento de 18 meses, 23 pacientes (23%) precisaron trasplante cardíaco o asistencia ventricular o fallecieron. El 21% de los pacientes con miocarditis confirmada mediante IHQ precisó trasplante cardíaco o asistencia o falleció, frente al 7% de aquellos sin inflamación ($p = 0,056$). La fracción de eyección $\leq 30\%$, un diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo ≥ 60 mm y una clase NYHA III-IV iniciales se asociaron con peor pronóstico, especialmente en presencia de inflamación.

Conclusiones: La BEM permite establecer un diagnóstico etiológico en más de la mitad de los casos de sospecha de miocarditis o MI cuando se emplean técnicas IHQ. La inflamación confirmada por IHQ añade valor pronóstico y permite identificar a los pacientes con mayor probabilidad de sufrir complicaciones.

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

Endomyocardial biopsy-confirmed myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: clinical profile and prognosis

ABSTRACT

Introduction and objectives: Endomyocardial biopsy (EMB) is the only technique able to establish an etiological diagnosis of myocarditis or inflammatory cardiomyopathy (ICM). The aim of this study was to analyze the clinical profile, outcomes, and prognostic factors of patients with suspected myocarditis/ICM undergoing EMB.

Methods: We retrospectively analyzed the clinical characteristics, histological findings, and follow-up data of all patients with suspected myocarditis or ICM who underwent EMB between 1997 and 2019 in a Spanish tertiary hospital. The diagnostic yield was compared using the Dallas criteria vs immunohistochemical criteria (IHC).

Results: A total of 99 patients underwent EMB (67% male; mean age, 42 ± 15 years; mean left ventricular ejection fraction [LVEF], $34 \pm 14\%$). Myocarditis or ICM was confirmed in 28% with application of the Dallas criteria and in 54% with the IHC criteria ($P < .01$). Lymphocytic myocarditis was diagnosed in 47 patients,

Keywords:

Myocarditis

Endomyocardial biopsy

Histopathology

Immunohistochemistry

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

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

* Autor para correspondencia: Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. C/Manuel de Falla 2, Majadahonda, 28222 Madrid, España.

Correo electrónico: fdominguezrodriguez@gmail.com (F. Domínguez).

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

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

eosinophilic myocarditis in 6, sarcoidosis in 3, and giant cell myocarditis in 1 patient. After a median follow-up of 18 months, 23 patients (23%) required heart transplant (HTx), a left ventricular assist device (LVAD), and/or died. Among the patients with IHC-confirmed myocarditis, 21% required HTx/LVAD or died vs 7% of those without inflammation ($P = .056$). The factors associated with a worse prognosis were baseline LVEF $\leq 30\%$, left ventricular end-diastolic diameter ≥ 60 mm, and NYHA III-IV, especially in the presence of inflammation.

Conclusions: EMB allows an etiological diagnosis in more than half of patients with suspected myocarditis/ICM when IHC techniques are used. IHC-confirmed inflammation adds prognostic value and helps to identify patients with a higher probability of developing complications.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

BEM: biopsia endomiocárdica
IHQ: inmunohistoquímica
DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda
MCD: miocardiopatía dilatada
MI: miocardiopatía inflamatoria
TxC: trasplante cardíaco

INTRODUCCIÓN

La miocarditis se define como la inflamación del músculo cardíaco y se estima que está implicada en un 0,5–4% de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (IC)¹. Cuando el cuadro inflamatorio asocia disfunción ventricular sistólica, recibe la denominación de miocardiopatía inflamatoria (MI)^{2,3}. Tanto la miocarditis como la MI pueden deberse a múltiples etiologías, como infecciones y procesos autoinmunitarios o tóxicos⁴. En la práctica clínica, ambas entidades se diferencian según la temporalidad del cuadro y se distinguen entre miocarditis agudas, en general cuando la evolución es < 1 mes, y casos de inflamación miocárdica crónica, cuando la evolución es más larga y se acompaña de dilatación o disfunción ventricular⁵. Asimismo, atendiendo al infiltrado inflamatorio en la histología cardíaca, la miocarditis y la MI se pueden clasificar en linfocitaria, eosinofílica, granulomatosa (la sarcoidosis es la más frecuente) o de células gigantes⁵.

En los últimos años, el desarrollo de las técnicas de imagen ha conseguido mejorar el diagnóstico no invasivo de la miocarditis y la MI, principalmente gracias a la resonancia magnética cardíaca (RMC)⁶. No obstante, a día de hoy, la biopsia endomiocárdica (BEM) es la única técnica capaz de confirmar la inflamación y establecer su etiología concreta, lo que permite la instauración de un tratamiento individualizado en algunos casos específicos⁷. Si bien la sensibilidad de la BEM es relativamente baja empleando solo criterios histológicos (criterios de Dallas), se ha señalado que puede aumentar incrementando el número de muestras o empleando criterios inmunohistoquímicos (IHQ)⁸.

El objetivo del presente estudio es estudiar las características clínicas, los hallazgos histológicos y la evolución de una serie de pacientes con sospecha de miocarditis o MI sometidos a BEM y valorar el papel pronóstico de la presencia de inflamación.

MÉTODOS

Población de estudio

Se identificó retrospectivamente a todos los pacientes sometidos a BEM (ventrículo derecho [VD], ventrículo izquierdo [VI] o

ambos) por sospecha de miocarditis o MI entre 1997 y 2019 en la Clínica Puerta de Hierro y el Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda en Madrid. Se seleccionó a los pacientes que cumplieran las indicaciones de BEM de la *American Heart Association*⁹: a) IC inexplicada de nuevo comienzo y menos de 2 semanas de evolución junto con deterioro hemodinámico (indicación de clase I); b) IC de 2 semanas a 3 meses desde el inicio, con VI dilatado y trastornos de conducción avanzados, arritmias ventriculares o refractariedad a tratamiento farmacológico (indicación de clase I); c) VI dilatado junto con eosinofilia (indicación IIa), y d) VI dilatado con trastornos de conducción avanzados, arritmias ventriculares o refractariedad a tratamiento farmacológico de más de 3 meses de evolución (indicación IIa). El estudio fue aprobado por el comité de ética del centro.

Características clínicas

Los datos correspondientes a cada paciente se obtuvieron retrospectivamente mediante una revisión de los registros clínicos. Se obtuvieron las características basales de la primera evaluación y los datos durante el seguimiento. Se recogieron los hallazgos de electrocardiograma y ecocardiograma previos a la realización de la BEM, así como los últimos electrocardiograma y ecocardiograma realizados a los pacientes que tuvieron una supervivencia > 3 meses tras la BEM. Asimismo, se realizó resonancia magnética cardíaca a algunos pacientes de la cohorte, aplicando los criterios diagnósticos clásicos de Lake Louise¹⁰. Se tomó como inicio del seguimiento la fecha de realización de la BEM.

En el caso de los pacientes sometidos a trasplante cardíaco (TxC), se recogió el último ecocardiograma antes de la intervención. Se analizaron los eventos clínicos durante el seguimiento como arritmias ventriculares graves (taquicardia ventricular sostenida y fibrilación ventricular, implante de asistencia ventricular, TxC y muerte por cualquier causa).

Se recogieron también las complicaciones derivadas de la BEM y se clasificaron como complicaciones mayores la perforación con taponamiento cardíaco, arritmias ventriculares sostenidas con inestabilidad hemodinámica, bloqueo auriculoventricular completo con necesidad de marcapasos, accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio y la aparición de insuficiencia valvular grave.

Análisis anatomopatológico de biopsias endomiocárdicas

El diagnóstico histológico de miocarditis/MI se estableció a través de los criterios de Dallas (necrosis miocárdica e inflamación) o de criterios IHQ (≥ 14 leucocitos/mm² junto con linfocitos T CD3+ ≥ 7 /mm²)³. Todas las muestras histológicas se sometieron a análisis centralizado por un mismo patólogo con dilatada experiencia en el estudio de BEM mediante ambos criterios. Las muestras de pacientes no sometidas a evaluación IHQ cuando se tomaron (periodo 1997–2019) se volvieron a analizar mediante

IHQ para este trabajo. La sarcoidosis se diagnosticó por la presencia de granulomas no caseificantes; la miocarditis eosinofílica, por infiltrado eosinofílico en BEM asociado o no con eosinofilia periférica, y la de células gigantes, por la presencia de células gigantes multinucleadas sin granulomas asociados según las definiciones aceptadas⁵.

Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico SPSS 21 (SPSS Inc., Estados Unidos) para llevar a cabo el análisis estadístico. Las variables cualitativas se expresan como porcentajes y las variables continuas, como medias $\pm$ desviación estándar. Se empleó la prueba de la χ^2 para comparar variables cualitativas, la prueba de la *t* de Student para comparar medias en muestras independientes y test de Kaplan-Meier para las curvas de supervivencia. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Un total de 99 pacientes se sometieron a BEM por sospecha de miocarditis o MI en el periodo de estudio. En el 67% de los casos se realizó BEM del VD; en el 29%, del VI y en el 4%, de ambos. Se tomó una media de 3 ± 2 muestras por procedimiento.

El 67% eran varones, con una media de edad de 42 ± 15 años. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inicial era del $32 \pm 14\%$ y la indicación para la BEM fue miocarditis aguda con inestabilidad hemodinámica o arritmias ventriculares en el 33% de los casos (33/99) y miocardiopatía dilatada con IC subaguda (de 2 semanas a 3 meses de evolución) o crónica (más de 3 meses de evolución) en el 67% restante (66/99).

Rentabilidad diagnóstica y actitud terapéutica

Teniendo en cuenta los criterios histológicos de Dallas, 29 de 99 pacientes (29%) cumplían los criterios de inflamación miocárdica. La sensibilidad en los casos de miocarditis aguda fue del 42% (14/33 pacientes), mientras que en los casos de MCD con IC de evolución subaguda o crónica fue del 23% (15/66 pacientes). Tras aplicar los criterios IHQ, 24 pacientes adicionales cumplían criterios de inflamación miocárdica y solamente 3 de los casos de miocarditis eosinofílica fueron Dallas positivo con IHQ negativa, ya que en los criterios IHQ se emplean leucocitos totales y CD3+. En total, el 54% (54/99 pacientes) cumplía criterios de inflamación miocárdica por criterios IHQ.

Emplear los criterios IHQ incrementó el porcentaje de casos de miocarditis/MI mediante BEM en los casos subagudos o crónicos frente a los criterios de Dallas, y se pasó del 23 al 52% de casos diagnosticados (15/66 frente a 34/66; $p < 0,001$). En los casos de miocarditis aguda, los casos positivos con los criterios de Dallas y los criterios IHQ fueron el 42 y el 58% respectivamente (14/33 frente a 19/33; $p = 0,04$).

No se observaron diferencias relevantes en las características clínicas basales entre los pacientes sin inflamación y aquellos con inflamación confirmada por BEM, a excepción de mayor porcentaje de varones y mayor toma de bloqueadores beta entre los pacientes sin inflamación y menor edad entre los pacientes con inflamación (tabla 1).

En cuanto a los diagnósticos específicos, 47 pacientes presentaron infiltrados linfocitarios compatibles con miocarditis/MI linfocitaria: el 47% de ellos (22) con criterios de Dallas e IHQ y el 53% restante (25) solo con criterios IHQ al no presentar necrosis. Además, 10 pacientes adicionales fueron diagnosticados con formas de inflamación específicas: 6 miocarditis eosinofílicas,

3 sarcoidosis y 1 miocarditis de células gigantes (figuras 1 y 2). Todos los pacientes con miocarditis eosinofílica, sarcoidosis y miocarditis de células gigantes (el 10% de los pacientes de la cohorte y el 18% del total con miocarditis/MI) recibieron tratamiento inmunosupresor. Entre los 47 pacientes con diagnóstico histológico de miocarditis/MI linfocitaria, el 21% (10) recibió tratamiento inmunosupresor: un 12% en formas agudas (2/17) y un 27% en formas crónicas (8/30).

En los 42 pacientes restantes no se llegó a un diagnóstico histológico definitivo (42/99, 42%), se encontró fibrosis aislada en 6 pacientes (14%) y hallazgos no patológicos en los restantes. No obstante, en uno de los pacientes con evidencia de fibrosis, se evidenció reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva para enterovirus y se trató con interferón beta. Entre los 38 pacientes de la cohorte a quienes se hizo una PCR viral a partir de la muestra de BEM, el parvovirus B19 y el virus de Epstein-Barr fueron positivos en 3 sujetos (8%) cada uno, seguidos por el enterovirus descrito (1 [3%]) y el virus del herpes 6 (1 [3%]).

Un total de 33 pacientes se habían hecho una RM en el mismo mes de la BEM. De ellos, 18 (55%) fueron diagnosticados de miocarditis mediante criterios IHQ a partir de la BEM, pero solo 6 cumplían criterios de Lake Louise para miocarditis. En total, 10 pacientes cumplían criterios de miocarditis mediante RM (6 con inflamación en BEM y 4 sin inflamación detectada en la BEM, en probable relación con el carácter parcheado de la inflamación).

Complicaciones

Hubo 4 complicaciones mayores relacionadas con la BEM: 2 perforaciones de VD que precisaron pericardiocentesis, una taquicardia ventricular sostenida que requirió cardioversión eléctrica en una BEM de VD y un accidente isquémico transitorio en una BEM de VI. No hubo ningún fallecimiento en relación con la BEM y todas las complicaciones mayores se resolvieron sin secuelas. La tasa de complicaciones en BEM de VD fue del 4,4%, frente al 3,4% cuando se tomaron en VI, sin diferencias estadísticamente significativas.

Eventos clínicos y predictores pronósticos

Tras una mediana de seguimiento de 18 [intervalo intercuartílico, 6-43] meses desde la BEM, el 11% de los pacientes (11/99) requirieron un TxC; el 6% (6/99), asistencia ventricular (2 se sometieron a trasplante posteriormente), y el 9% (9/99) presentó arritmias ventriculares graves (taquicardia ventricular sostenida/fibrilación ventricular). Durante el periodo de seguimiento, fallecieron 12 pacientes, 2 de ellos ya con un trasplante y otros 2 con implante previo de una asistencia ventricular (8/99 [9%] sin trasplante o asistencia ventricular previas).

El evento combinado de TxC, asistencia o muerte ocurrió en 23 pacientes (23%). En este grupo de pacientes, el 26% (6/23 pacientes) presentaba criterios de Dallas positivos en la BEM. Añadiendo el análisis mediante IHQ, 17/23 pacientes con TxC/asistencia/muerte en el seguimiento cumplían criterios de inflamación, lo que supone el 74% del total. La diferencia en cuanto a eventos frente al grupo sin inflamación por IHQ fue estadísticamente significativa ($p = 0,049$) (figura 3).

Asimismo, el 21% de los pacientes con miocarditis/MI requirieron un trasplante (TxC) o asistencia ventricular del VI (DAVI) frente al 7% de los que no presentaban inflamación (12/57 frente a 3/42; $p = 0,056$).

Entre los pacientes con eventos arrítmicos graves (9/99), el 22% (2) presentaba criterios de Dallas positivos y tras añadir la IHQ, el 33% (3). La mayoría de los pacientes con eventos arrítmicos, por lo tanto, no tenían datos de inflamación en la BEM.

Tabla 1

Características basales de los pacientes con/sin inflamación confirmada por biopsia endomiocárdica

	Total (n = 99)	Inflamación confirmada histológicamente ^a (n = 57)	Sin inflamación confirmada (n = 42)	p
Varones	66 (67)	33 (58)	33 (79)	0,03
Edad (años)	42 ± 15	39 ± 14	46 ± 16	0,016
HTA	20 (20)	11 (20)	9 (21)	NS
Diabetes mellitus	13 (13)	7 (13)	6 (14)	NS
Hiperlipemia	21 (21)	12 (21)	9 (21)	NS
Presentación aguda	33 (33)	22 (67) ^b	11 (33)	NS
Shock cardiogénico	27 (82)	19 (70)	8 (30)	
Arritmias ventriculares	2 (6)	0	2 (100)	
Miocarditis aguda + eosinofilia	2 (6)	2 (100) ^c	0	
Miocarditis aguda recidivante	2 (6)	1 (50)	1 (50)	
Presentación subaguda/crónica	66 (67)	35 (53)	31 (47)	NS
MCD 2 semanas-3 meses	17 (25)	9 (53) ^d	8 (47)	
MCD > 3 meses	49 (75)	26 (53) ^e	23 (47)	
Enfermedad autoinmunitaria	12 (12)	7 (13)	5 (12)	NS
Clase funcional de la NYHA				
I	22 (23)	11 (19)	11 (26)	0,1
II	22 (23)	10 (18)	12 (29)	
III	27 (27)	15 (26)	12 (29)	
IV	28 (29)	21 (37)	7 (17)	
Fibrilación auricular	18 (18)	12 (22)	6 (13)	NS
FEVI (%)	32 ± 14	31 ± 15	34 ± 13	NS
DTDVI (mm)	57 ± 12	56 ± 14	58 ± 11	NS
Tratamiento en el seguimiento				
Bloqueadores beta	79 (80)	41 (72)	38 (90)	0,046
IECA/ARA-II/INRA	84 (85)	46 (80)	38 (90)	NS
Inhibidores de la aldosterona	55 (56)	29 (51)	26 (62)	NS

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; INRA: inhibidor de la neprilisina y el receptor de la angiotensina; MCD: miocardiopatía dilatada; NS: no significativo; NYHA: New York Heart Association

^a Casos de miocarditis linfocitaria confirmados por criterios de Dallas o inmunohistoquímicos, miocarditis eosinofílica, miocarditis de células gigantes o sarcoidosis.

^b Un caso de miocarditis eosinofílica, 1 caso de miocarditis de células gigantes y 1 de sarcoidosis incluido en este subgrupo de presentación con shock cardiogénico.

^c Dos casos de miocarditis eosinofílica en este subgrupo.

^d Un caso de miocarditis eosinofílica y 1 de sarcoidosis incluido en este subgrupo (MCD 2 semanas-3 meses).

^e Dos casos de miocarditis eosinofílica y 1 de sarcoidosis incluido en este subgrupo (MCD > 3 meses de evolución).

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

Entre los pacientes con miocarditis/MI diagnosticada por BEM (el 57% del total, 57/99), la FEVI media inicial fue del $31 \pm 15\%$, con un aumento significativo al $46 \pm 12\%$ en el último seguimiento ($p < 0,01$), excluidos los pacientes sometidos a TxC sin un ecocardiograma de control previo al trasplante con al menos 3 meses de seguimiento. El diámetro telediastólico medio del VI pasó de los 57 ± 15 mm iniciales a 54 ± 3 mm al final del seguimiento, una reducción que no fue estadísticamente significativa. Del total de 57 pacientes con miocarditis/MI en la BEM, 27 (47%) presentaron una mejoría de la FEVI mayor del 10%, 6 (11%) presentaban una FEVI inicial > 50%, 12 (21%) no presentaron mejoría o empeoraron y 9 (16%) se sometieron a TxC. No se dispuso de ecocardiograma de seguimiento de 3 pacientes.

Los puntos de corte de FEVI $\leq 30\%$ y diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo ≥ 60 mm en la evaluación inicial se asociaron de forma significativa con un mayor número de eventos en el seguimiento, sobre todo en los pacientes con inflamación en la BEM (figura 4). Los pacientes en clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) III-IV en el diagnóstico con inflamación también presentaron un peor pronóstico.

Por el contrario, en nuestro estudio el tratamiento inmunosupresor no se asoció con disminución de eventos en el seguimiento. Entre los 20 pacientes tratados (el 35% del total de pacientes con inflamación confirmada histológicamente, 20/57), el 25% requirió

TxC/DAVI o falleció en el seguimiento frente al 32% de los pacientes con criterios de inflamación en BEM no tratados con inmunosupresores (5/20 frente a 12/37; $p = 0,6$). Cabe destacar que, al comparar a los pacientes tratados con diagnósticos específicos de sarcoidosis, miocarditis de células gigantes o miocarditis eosinofílica con aquellos con miocarditis linfocitaria, la tasa de eventos fue menor en los primeros (2/10 [20%] frente a 3/10 [30%]), si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa.

DISCUSIÓN

Este estudio recoge la serie más extensa de pacientes sometidos a BEM con sospecha de miocarditis o MI descrita hasta la fecha en nuestro país. La BEM permitió el diagnóstico etiológico concreto en el 57% de los pacientes (el 35% en presentaciones subagudas o crónicas y el 22% en presentaciones agudas) con superioridad de los criterios IHQ frente a los criterios de Dallas para detectar inflamación miocárdica. Diez pacientes (el 10% del total) presentaron inflamación miocárdica en formas más específicas (sarcoidosis, miocarditis eosinofílica o de células gigantes) (figura 1).

Además, en nuestra serie, la presencia de inflamación añadiendo la IHQ como técnica diagnóstica se correlacionó con peor pronóstico en el seguimiento de forma adicional a la FEVI reducida

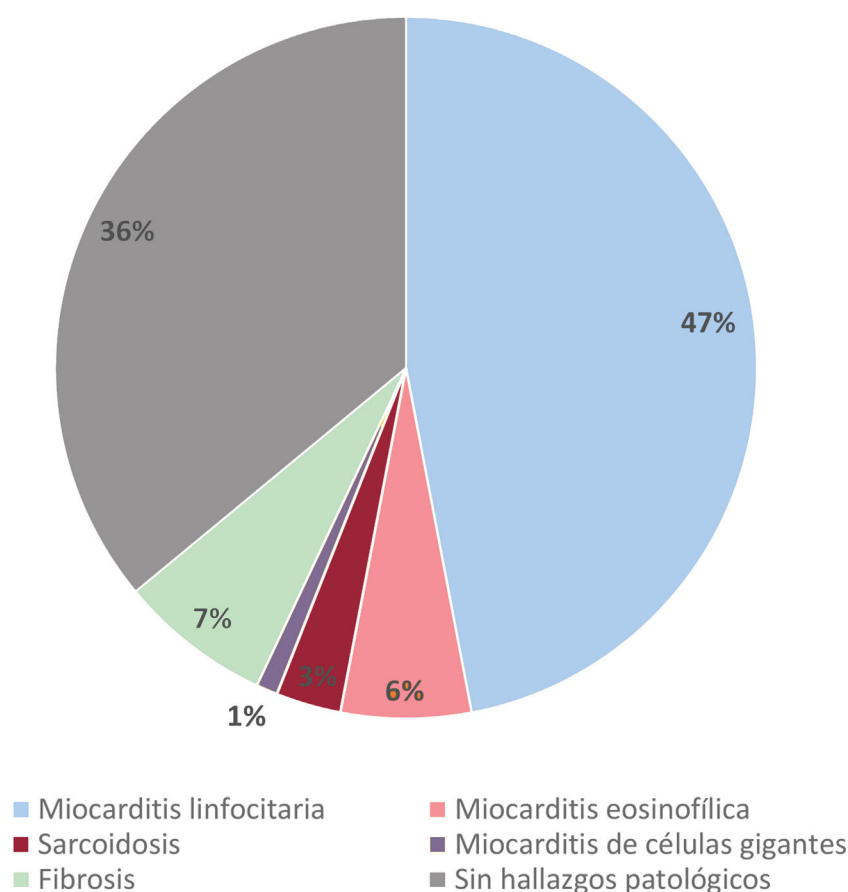


Figura 1. Hallazgos anatomopatológicos en 99 biopsias endomiocárdicas realizadas por sospecha de miocarditis o miocardiopatía inflamatoria (incluido análisis inmunohistoquímico).

y la dilatación ventricular. Por último, la incidencia de complicaciones mayores de las BEM fue del 4,4%, pero todas se resolvieron rápidamente y sin secuelas.

Biopsia endomiocárdica para diagnóstico etiológico de miocarditis/miocardiopatía inflamatoria

La BEM es la única técnica que permite el diagnóstico etiológico concreto de diversos tipos de miocarditis/MI. En nuestra serie, el 10% de los pacientes presentaron miocarditis eosinofílica, sarcoidosis o miocarditis de células gigantes y pudieron recibir tratamientos inmunosupresores específicos (figura 1). Teniendo en cuenta los 57 pacientes con diagnóstico confirmado de miocarditis/MI, estas entidades que cuentan con un tratamiento diferenciado aceptado supusieron el 18% de los casos de pacientes con miocarditis/MI en la BEM. El 82% restante correspondió a miocarditis linfocitarias, para las que el tratamiento inmunosupresor está en discusión. Estos hallazgos se encuentran en la línea de series extranjeras previamente publicadas, donde se observa una clara predominancia de miocarditis linfocitarias, seguida por la miocarditis eosinofílica y la sarcoidosis y por último la miocarditis de células gigantes^{11,12}.

En cuanto a la mayor tasa de casos positivos de miocarditis/MI con los criterios IHQ respecto a los de Dallas, nuestros hallazgos se suman a la evidencia generada en los últimos años que respalda el

uso de IHQ frente a los criterios de Dallas en pacientes sometidos a BEM. En un metanálisis que incluyó 61 trabajos y más de 10.000 BEM, publicado en 2020, el 50,8% de los casos cumplían criterios IHQ de miocarditis frente al 8% con criterios de Dallas positivos¹³. A pesar de que la rentabilidad por Dallas en nuestra serie fue mayor (29%), la IHQ confirmó la presencia de inflamación en un número significativamente mayor de casos (54%). Creemos que el mayor rendimiento encontrado en nuestra cohorte se relaciona con una mayor selección de los pacientes, pero nuestros hallazgos respaldan que, incluso en pacientes seleccionados, es una técnica imprescindible para llevar a cabo un análisis histopatológico apropiado.

Sin embargo, la concordancia entre los criterios IHQ por BEM y los criterios de Lake Louise por RM fue baja, con una sensibilidad del 33% en pacientes explorados por RM y BEM en el mismo mes. Los criterios de Lake Louise empleados en el estudio son los clásicos, no los modificados de 2018 que incluyen mapeo T1/T2¹⁴, ya que esta tecnología aún no estaba disponible en gran parte de los casos. En un trabajo reciente, la sensibilidad de los criterios de Lake Louise clásicos y nuevos descrita es del 38,2 y el 58,8% respectivamente¹⁵, por lo que nuestros resultados no muestran grandes diferencias. La presencia de pacientes con criterios de miocarditis por RMC que tenían BEM normal parece reflejar el problema fundamental de la BEM, que es su falta de sensibilidad. Esto se debe al problema del muestreo, ya que la miocarditis es un proceso focal y la BEM clásicamente no podía dirigirse a las zonas

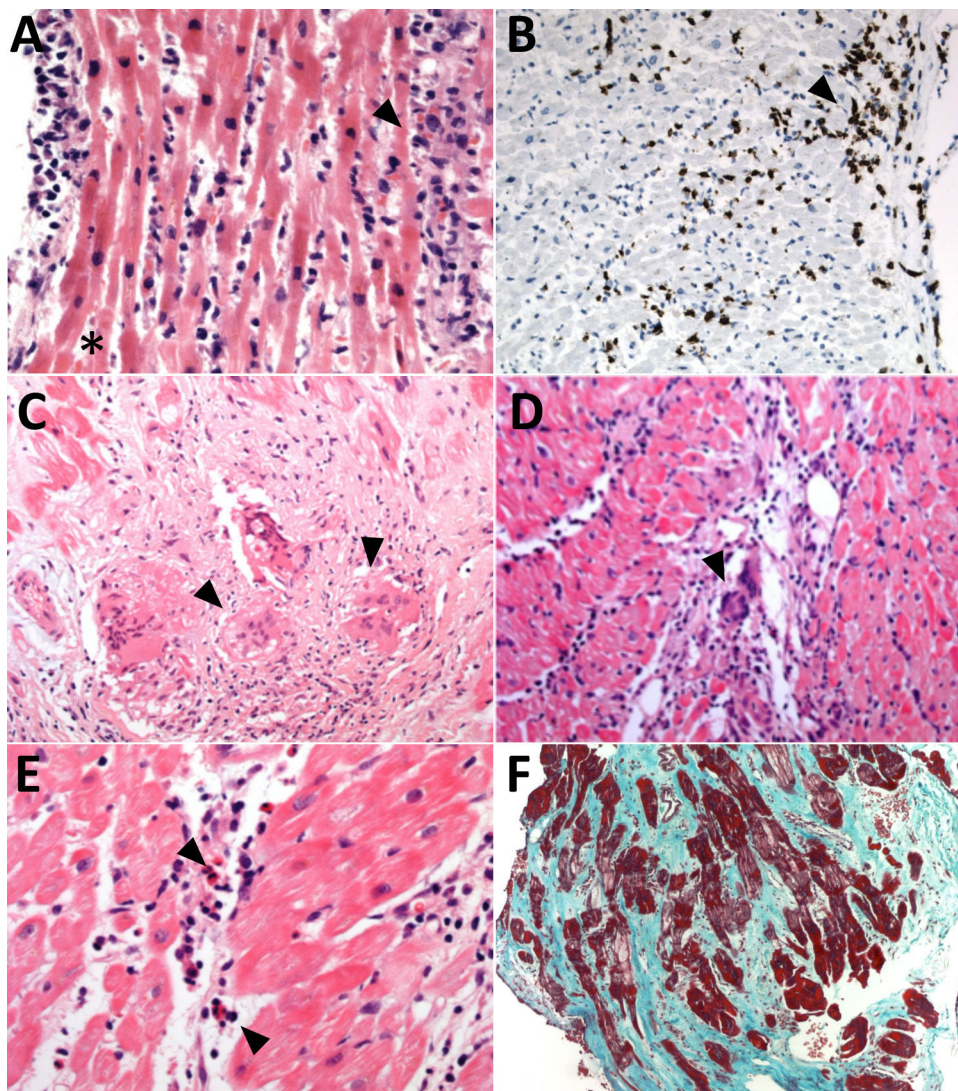


Figura 2. Biopsias endomiocárdicas con distintos diagnósticos anatomopatológicos. A: H-E ($\times 200$); miocarditis linfocitaria con criterios de Dallas positivos; infiltrado linfocitario (punta de flecha) y necrosis con rotura de fibras miocárdicas (asterisco). B: miocarditis linfocitaria con criterios inmunohistoquímicos positivos; las inclusiones de color marrón corresponden a linfocitos CD3+ (punta de flecha). C: H-E ($\times 200$); sarcoidosis cardíaca con presencia de granulomas (punta de flecha). D: H-E ($\times 200$); miocarditis de células gigantes (punta de flecha). E: H-E ($\times 400$); miocarditis eosinofílica (eosinófilos señalados con punta de flecha). F: tricrómico de Masson ($\times 100$); miocardiopatía dilatada, con extensa fibrosis. H-E: hematoxilina-eosina.

afectas. No obstante, la realización de BEM en VI podría aumentar la sensibilidad de la BEM en la actualidad si la inflamación predomina en el VI en las técnicas de imagen.

Inflamación como marcador pronóstico

Nuestros resultados indican que la inflamación demostrada por IHQ se asocia con peor pronóstico, puesto que el 74% de los pacientes con el evento combinado de Tx/DAVI y muerte presentaban criterios IHQ de inflamación en la BEM, frente a un 26% de Dallas positivos en este grupo (figura 3).

Teniendo en cuenta toda nuestra cohorte, el 21% de los pacientes con miocarditis/MI confirmada por BEM requirieron un Tx o asistencia ventricular, frente al 7% que no presentaba inflamación, incluidas en este grupo las miocarditis linfocitarias (criterios de Dallas o IHQ), eosinofílicas, de células gigantes y sarcoidosis. A pesar de que las diferencias se aproximaban a la significación estadística ($p = 0,056$), estos hallazgos en su conjunto

vienen a confirmar que el diagnóstico de inflamación miocárdica con criterios IHQ se asocia con peor pronóstico¹⁶.

En cuanto a los eventos arrítmicos graves, ocurrieron en el 9% de la cohorte. En este caso, la confirmación de miocarditis por BEM (ya fuera por criterios de Dallas o por IHQ) no se relacionó con un mayor número de eventos en el seguimiento (figura 3).

Otros marcadores pronósticos

La FEVI $\leq 30\%$, el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo ≥ 60 mm y la clase funcional NYHA III-IV al diagnóstico se asociaron de manera significativa con la incidencia del evento combinado Tx/asistencia/muerte en el seguimiento. Aunque estos parámetros ya se habían propuesto antes como factores pronósticos en sujetos con sospecha de miocarditis o MI¹⁶, en nuestro trabajo se observa que, al estratificar por la presencia de inflamación en la BEM añadida a la FEVI $\leq 30\%$, el DTDVI ≥ 60 mm y la clase funcional NYHA III-IV, se identifican los subgrupos con un

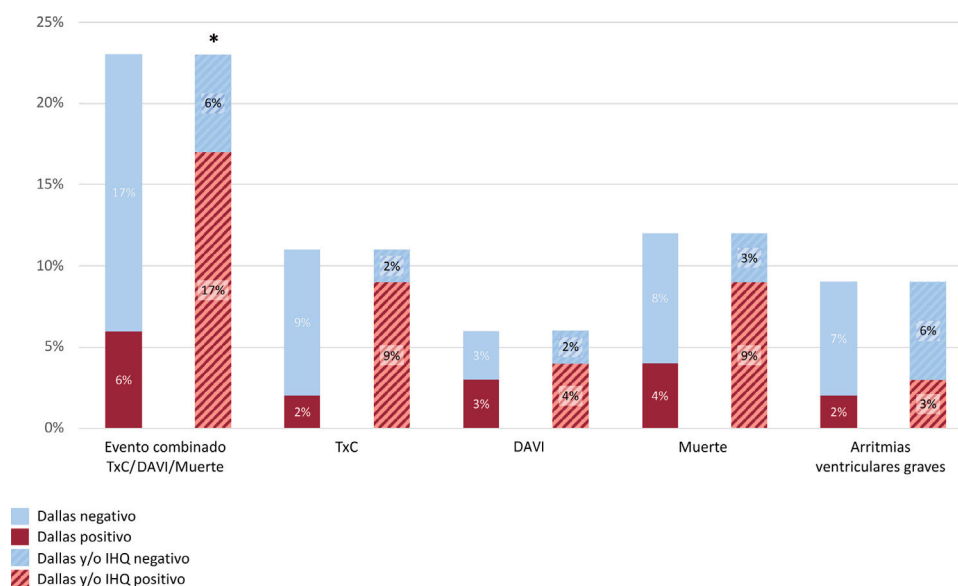


Figura 3. Eventos en el seguimiento de pacientes con criterios histológicos (Dallas) e inmunohistoquímicos (IHQ). DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; IHQ: inmunohistoquímica; TxC: trasplante cardíaco.

*Criterios de Dallas o inmunohistoquímicos positivos frente a negativos entre pacientes con evento combinado de trasplante cardíaco, asistencia ventricular o muerte, $p = 0,049$.

mayor número de eventos en el seguimiento (figura 4). Por lo tanto, la BEM añadiría información pronóstica para complementar las pruebas de imagen y la valoración clínica.

Entre los pacientes con miocarditis/MI de nuestra cohorte, se observó que el 37% no presentaba mejoría de la FEVI o precisaba TxC en el seguimiento. Estos hallazgos contrastan llamativamente con otras series, como una alemana reciente de 210 pacientes con miocarditis/MI confirmada por BEM, en la que el 87% presentaba mejoría en el seguimiento (el 53% con FEVI normal después de un seguimiento de 2 años y el 34% con al menos cierta mejoría de la FEVI)¹⁷. De nuevo, probablemente esta discordancia radique en que las indicaciones para BEM fueron más restrictivas en nuestro entorno, donde todavía se reserva para casos con peor evolución que no responden al tratamiento médico convencional.

Tratamiento inmunosupresor

El tratamiento inmunosupresor no se asoció con mejor pronóstico ni mejoría significativa de la FEVI en nuestra serie, aunque solo se trató a 20 pacientes, que además presentaban diversas etiologías de MI, por lo que es difícil extraer conclusiones sólidas. Se trató a todos los pacientes con miocarditis eosinofílica, sarcoidosis o miocarditis de células gigantes. En el caso de la miocarditis linfocitaria, a pesar de que el tratamiento inmunosupresor se puede considerar para formas crónicas^{18,19}, solo el 28% de nuestra cohorte con este diagnóstico recibió tratamiento. Esto se debe a que el análisis IHQ se hizo *a posteriori* en muchos casos y la indicación de tratamiento inmunosupresor en miocarditis *borderline* (infiltrado inflamatorio sin necrosis) es más controvertida.

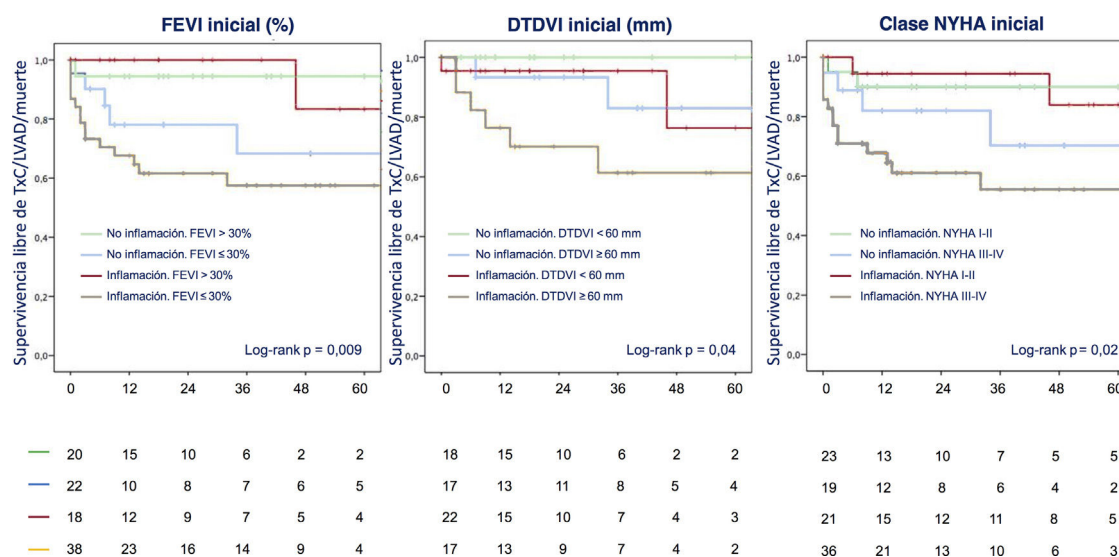


Figura 4. Curvas de supervivencia libre de TxC/asistencia/muerte para diversos factores pronósticos de 99 pacientes con sospecha de miocarditis o miocardiopatía inflamatoria sometidos a BEM según hubiera inflamación o no.

BEM: biopsia endomiocárdica; DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NYHA: New York Heart Association; TxC: trasplante cardíaco.

Algunos ensayos aleatorizados han demostrado que el tratamiento inmunosupresor añadido al tratamiento convencional es superior a este en cuanto a mejoría de FEVI y clase funcional^{18,19}, pero en una revisión sistemática que incluyó 8 ensayos que emplearon glucocorticoides²⁰ no se ha demostrado un beneficio en cuanto al pronóstico. En el caso de la miocarditis linfocitaria aguda, el tratamiento recomendado es de soporte de la IC y no existen tratamientos específicos⁵, aunque actualmente está en marcha un ensayo (NCT03018834) que evalúa la eficacia del inhibidor de la interleucina 1 anakinra en este grupo de pacientes.

En definitiva, dado que actualmente los regímenes terapéuticos son muy heterogéneos y teniendo en cuenta que la inflamación confirmada por IHQ podría ser un marcador pronóstico, se necesitan ensayos clínicos más amplios para estandarizar el tratamiento en la miocarditis y MI. En cualquier caso, teniendo en cuenta que la inflamación añadiendo las técnicas IHQ en BEM se relaciona con un peor pronóstico en determinados pacientes, consideramos que el tratamiento inmunosupresor para los pacientes con MI es una opción que debería considerarse.

Limitaciones

Se trata de un estudio unicéntrico, descriptivo y de carácter retrospectivo, basado en una cohorte de pacientes atendidos en un hospital terciario con experiencia en BEM. Por lo tanto, nuestra serie está sujeta a un indudable sesgo de selección y supervivencia. Además, tanto el tratamiento neurohormonal de la IC como los regímenes inmunosupresores empleados han ido evolucionando con el tiempo, lo que dificulta valorar el verdadero impacto del tratamiento inmunosupresor para el tratamiento de la miocarditis/MI. Por otro lado, un mismo patólogo con experiencia revisó las muestras histológicas, por lo que no hay datos de variabilidad interobservadores.

CONCLUSIONES

La BEM permite establecer un diagnóstico etiológico en más de la mitad de los casos de sospecha de miocarditis o MI cuando se añaden técnicas IHQ para detección de inflamación. Prácticamente, 1 de cada 5 pacientes diagnosticados se benefició de un tratamiento inmunosupresor específico. La FEVI $\leq$ 30%, el DTDVI $\geq$ 60 mm y la NYHA III-IV iniciales se asocian con eventos clínicos en el seguimiento y, precisamente en este subgrupo, la presencia de inflamación identifica a los pacientes con mayor riesgo. Según nuestra experiencia, recomendamos realizar BEM y emplear técnicas IHQ en la evaluación de pacientes con sospecha de miocarditis o MI.

FINANCIACIÓN

Este trabajo se ha realizado en parte gracias a ayudas del Instituto de Salud Carlos III (PI20/0320).

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Recogida de datos: F. Domínguez, R. Cobas Paz, L. Escobar López, F. de Frutos, M. Cobo Marcos, E. González López, F.J. Hernández Pérez, A. Briceño. Realización de biopsias endomiocárdicas: J.F. Oteo Domínguez. Análisis de biopsias endomiocárdicas: C. Salas Antón, M. Colomé Iess. Análisis estadístico: F. Domínguez, R. Cobas Paz. Redacción y revisión del manuscrito: F. Domínguez, R. Cobas Paz, L. Escobar López, F. de Frutos, M. Cobo Marcos, E.

González López, F.J. Hernández Pérez, C. Mitroi, M. Rivas-Lasarte, A. Briceño, M. Gómez-Bueno, P. García-Pavía, J. Segovia-Cubero.

CONFLICTO DE INTERESES

P. García-Pavía es editor asociado de *Revista Española de Cardiología*; se ha seguido el procedimiento editorial establecido en la Revista para garantizar la gestión imparcial del manuscrito.

Los demás autores no declaran conflictos de intereses.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La BEM es la única técnica capaz de confirmar el diagnóstico etiológico de la miocarditis y la MI.
- Las técnicas IHQ han contribuido en los últimos años a aumentar la rentabilidad diagnóstica para la detección de inflamación miocárdica.
- Algunos trabajos proponen que la detección de inflamación mediante IHQ podría tener un valor pronóstico.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- La BEM es una técnica segura en centros con experiencia de nuestro entorno y permite llegar a un diagnóstico etiológico en casi el 60% de los casos de sospecha de miocarditis o MI.
- La IHQ no solo incrementa la rentabilidad diagnóstica de inflamación miocárdica, sino que identifica a los pacientes con peor pronóstico entre aquellos con disfunción ventricular de causa no filiada.

BIBLIOGRAFÍA

- Cooper LT, Keren A, Sliwa K, Matsumori A, Mensah GA. The global burden of myocarditis: Part 1: A systematic literature review for the global burden of diseases, injuries, and risk factors 2010 study. *Glob Heart*. 2014;9:121-129.
- Elamm CA, Al-Kindi SG, Oliveira GH. Characteristics and Outcomes of Patients with Myocarditis Listed for Heart Transplantation. *Circ Heart Fail*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003259>.
- Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, 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;34:2636-2648.
- Domínguez F, Kühl U, Pieske B, García-Pavía P, Tschöpe C. Update on myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: reemergence of endomyocardial biopsy. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:178-187.
- 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.
- Kadkhodayan A, Chareonthaitawee P, Raman SV, Cooper LT. Imaging of inflammation in unexplained cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:603-617.
- Domínguez F, Kühl U, Pieske B, García-Pavía P, Tschöpe C. Actualización sobre miocarditis y miocardiopatía inflamatoria: el resurgir de la biopsia endomiocárdica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:178-187.
- Maisch B, Portig I, Ristic A, Hufnagel G, Pankuweit S. Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): On the way to consensus: A status report. *Herz*. 2000;25:200-209.
- 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. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1914-1931.
- Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1475-1487.
- Anzini M, Merlo M, Sabbadini G, et al. Long-term evolution and prognostic stratification of biopsy-proven active myocarditis. *Circulation*. 2013;128:2384-2394.
- Magnani JW, Suk Danik HJ, Dec GW, DiSalvo TG. Survival in biopsy-proven myocarditis: A long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors. *Am Heart J*. 2006;151:463-470.

13. Katzmann JL, Schlattmann P, Rigopoulos AG, et al. Meta-analysis on the immunohistological detection of inflammatory cardiomyopathy in endomyocardial biopsies. *Heart Fail Rev.* 2020;25:277–294.
14. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:3158–3176.
15. Cundari G, Galea N, De Rubeis G, et al. Use of the new Lake Louise Criteria improves CMR detection of atypical forms of acute myocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020;37:1395–1404.
16. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation.* 2008;118:639–648.
17. Tschöpe C, Cooper LT, Torre-Amione G, Van Linthout S. Management of myocarditis-related cardiomyopathy in adults. *Circ Res.* 2019;124:1568–1583.
18. 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;107:857–863.
19. 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.
20. Chen HS, Wang W, Wu SN, Liu JP. Corticosteroids for viral myocarditis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD00447.