



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

MIOCARDITIS

F. Pérez-Villa

Servicio de Cardiología (IMCV). Hospital Clínico. Universidad de Barcelona. Barcelona.

Concepto

Definida antiguamente como cualquier proceso inflamatorio o degenerativo que afectase al miocardio, no es extraño que muchas enfermedades de etiología desconocida fueran inicialmente consideradas miocarditis, incluyendo el infarto de miocardio¹. Si bien ya en el siglo pasado se postuló la presencia de miocarditis en procesos como la fiebre reumática o la difteria, no sería hasta la década de los 70 en que la generalización del uso de la biopsia endomiocárdica permitió un diagnóstico más preciso de las miocardiopatías y un mejor conocimiento de la etiología, fisiopatología y evolución de los procesos inflamatorios del miocardio.

Hablamos de miocarditis (o miocardiopatía inflamatoria) en presencia de una inflamación multifocal o difusa del tejido miocárdico asociada a fenómenos de necrosis celular y grados variables de disfunción sistólica. La inflamación puede afectar a los miocitos, al intersticio, los vasos o al pericardio. Cuando la afectación de este último es predominante o exclusiva, el proceso se llama más propiamente pericarditis. Excluimos por definición la necrosis isquémica, con su distribución característica en el espacio y el tiempo de los fenómenos de necrosis e infiltrado inflamatorio reactivo. La presencia e intensidad de los síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca y arritmias dependerá de la etiología, severidad y tiempo de evolución del proceso, y será en la mayoría de los casos el motivo de consulta y de las exploraciones que llevarán al diagnóstico. Sin embargo, hay que destacar que muchos de los pacientes con miocarditis no serán nunca diagnosticados, al ser portadores de formas leves, asintomáticas y autolimitadas de la enfermedad. Además, en muchos casos el diagnóstico de miocarditis debe quedar en sospecha clínica fun-

dada, bien por carecer de biopsia, bien por no cumplir ésta los criterios diagnósticos de Dallas. Por último, al menos desde un punto de vista clínico e histopatológico parece existir una continuidad entre las formas subaguda y crónica de miocarditis y las miocardiopatías dilatadas. No siempre es fácil excluir una miocarditis cuando un paciente con miocardiopatía dilatada sufre una descompensación aguda por insuficiencia cardíaca. Las biopsias endomiocárdicas en pacientes con miocardiopatía dilatada de menos de un año de evolución (o de tiempo de evolución desconocido) demuestran a menudo la existencia de fenómenos inflamatorios compatibles con miocarditis, fenómenos que faltan en algunos de los que inicialmente fueron diagnósticos de miocarditis aguda o subaguda.

Etiopatogenia

Virus

Se acepta hoy que la mayoría de los casos de miocarditis aguda y subaguda están producidos por agentes infecciosos, de los que los más frecuentes en nuestro medio son los virus, pero también se ha descrito en relación con infecciones por rickettsias, *Mycoplasma pneumoniae*, Chlamydias, protozoos, espiroquetas y hongos (tabla 1). Dentro de los virus, más de 20 se han asociado alguna vez a cuadros de miocarditis, incluyendo los enterovirus, el virus de la gripe, el del herpes simple, el de la varicela, el virus Epstein-Barr, el citomegalovirus, adenovirus, el de la rubéola, sarampión, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los de la hepatitis B y C. En los países occidentales, el agente infeccioso más frecuentemente identificado en adultos no inmunodeprimidos es el virus *Coxsackie* del grupo B. Las evidencias al respecto son hoy abrumadoras y proceden de diversos campos. En un estudio el 86% de los adultos sanos presentaban anticuerpos neu-

TABLA 1
Principales causas de miocarditis

Infecciones	
A. Virus	
<i>Coxsackie</i> (A, B)	
ECHO	
Gripe (A, B)	
Polio	
Herpes simple	
Varicela zóster	
Epstein-Barr	
Citomegalovirus	
Parotiditis	
Rubéola	
Vacuna	
Coronavirus	
Rabia	
Hepatitis B	
Hepatitis C	
Arbovirus	
VIH	
B. Bacterias, rickettsias, espiroquetas	
<i>C. diphtheriae</i>	
<i>Salmonella typhi</i>	
Estreptococo beta hemolítico	
<i>Neisseria meningitidis</i>	
<i>Legionella pneumophila</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Campylobacter jejuni</i>	
<i>Coxiella burnetii</i> (fiebre Q)	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Chlamydia psitaci</i> (psitacosis)	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Rickettsia rickettsii</i>	
<i>Bordetella burgdorferi</i> (Lyme)	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
<i>Tropheryma whippelii</i> (enfermedad de Whipple)	
C. Protozoos	
<i>Trypanosoma cruzi</i> (enfermedad de Chagas)	
<i>Toxoplasma gondii</i>	
D. Metazoos	
Trichinosis	
Echinococosis	
E. Hongos	
Aspergilosis	
Blastomicosis	
Candidiasis	
Coccidioidomicosis	
Criptococosis	
Histoplasmosis	
Mucormicosis	
Enfermedades sistémicas y autoinmunes	
Miocarditis eosinófila	
Miocarditis de células gigantes	
Sarcoidosis	
Hemocromatosis	
Miocarditis puerperal	
Tóxicos y fármacos	

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

tralizantes frente a 2 serogrupos de este virus². Los pacientes con miocardiopatía dilatada poseen anticuerpos IgM frente a *Coxsackie* B con una frecuencia de 6 a 7 veces mayor que los controles sanos³. En 2 epidemias de gripe diferentes el 10% de los pacientes que habían consultado a un

facultativo, presentaban cambios electrocardiográficos sugestivos de afectación miocárdica^{4,5}, y lo mismo se ha observado en casos de varicela, sarampión, rubéola y parotiditis. En animales de experimentación se han logrado reproducir todos los hallazgos de la miocarditis humana a través de la infección inducida por virus *Coxsackie* (en ratón) y parvovirus (en perro). Por último, varios autores han publicado la recuperación de material genómico vírico a partir de biopsias miocárdicas en pacientes con miocarditis o miocardiopatía dilatada^{6,7}, que puede llegar al 30% en el caso de miocarditis y virus *Coxsackie*. Mediante técnicas de biología molecular como la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de los productos de transcripción inversa de secuencias específicas del ARN vírico se ha informado con frecuencia creciente la implicación de los enterovirus y adenovirus en la miocarditis aguda, especialmente en niños⁸.

Más recientemente se ha podido demostrar replicación vírica activa en miocardio de pacientes con miocarditis⁹, así como la presencia de proteínas del cápside vírico, en algunos pacientes con miocarditis y miocardiopatía dilatada¹⁰. Esto se acerca mucho a una confirmación de la hipótesis de etiología vírica para estas enfermedades, pero todavía no ha sido posible el aislamiento de virus completos a partir de tejidos de los pacientes. Se cree que ello es debido a que la replicación vírica habría cesado antes de ocurrir el daño miocárdico.

En resumen, la hipótesis actual sobre la fisiopatología de la miocarditis invoca una infección vírica, seguida de un proceso lesional desencadenado por el virus, que se perpetúa después por mecanismos inmunológicos, independientemente del mismo. La alta frecuencia con que se encuentran anticuerpos contra enterovirus, persistencia de ARN vírico, y signos de inflamación activa en la biopsia, son los puntales fundamentales de esta hipótesis que, hasta cierto punto, comparte con la miocardiopatía dilatada.

Miocarditis por virus de la inmunodeficiencia humana

El corazón puede afectarse en el sida por infiltración metastásica de sarcoma de Kaposi, por infecciones oportunistas afec-

tando al miocardio, endocardio o pericardio, y a través de una miocardiopatía dilatada o miocarditis, cuyo mecanismo exacto se desconoce, pero que se sospecha sería debida a invasión vírica del tejido miocárdico. Aunque la afectación cardíaca en estudios necrópsicos ocurre en el 30%-50% de los pacientes, una cardiopatía clínicamente evidente se da en el 10%. El tratamiento es el del proceso de base, con agentes antivíricos, junto con el manejo de las complicaciones como el derrame pericárdico, las endocarditis y miocarditis infecciosas por gérmenes oportunistas, y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Otras miocarditis infecciosas

Otros muchos agentes infecciosos pueden ser responsables de miocarditis (tabla 1). En Sudamérica la causa más frecuente de miocarditis es el *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas). La afectación miocárdica es frecuente en la enfermedad de Whipple, entidad poco común caracterizada por la presencia de fiebre, síntomas neurológicos y diarrea o dolor abdominal. Está producida por un bacilo caracterizado recientemente, el *Tropheryma whippelii*, cuya afectación cardíaca va desde la pancarditis a la fibrosis y engrosamiento valvulares y de cuerdas tendinosas. El diagnóstico es posible hoy mediante técnica de PCR, identificando el gen que codifica para la subunidad 16s de ARN. El tratamiento es eficaz con varios antibióticos.

En la enfermedad de Lyme, producida por la espiroqueta *Borrelia burgdorferii*, transmitida por garrapatas, predominan los síntomas constitucionales y la fiebre, y a nivel cardíaco los trastornos de conducción, incluyendo el bloqueo aurículo-ventricular (A-V) completo. Ocasionalmente se presenta como una carditis con disfunción ventricular. Responde bien a las tetraciclinas corticosteroides combinados. También puede considerarse infecciosa la miocarditis asociada a la fiebre reumática, de hecho es una de las primeras formas conocidas de miocarditis, y que prácticamente ha sido erradicada de los países desarrollados con la eliminación de la forma epidémica de infección por estreptococo β -hemolítico.

En las miocarditis infecciosas no víricas el diagnóstico preciso hace posible un trata-

miento específico. Sin embargo, el diagnóstico se basa habitualmente en la demostración de la presencia del germen en sangre o en tejidos extracardíacos, así como en el contexto clínico y epidemiológico. Las manifestaciones cardíacas suelen ser inespecíficas. Las consecuencias clínicas dependerán en general de la extensión y el tamaño de las lesiones miocárdicas, aunque a veces lesiones muy pequeñas pueden tener consecuencias catastróficas, por ejemplo cuando afectan al tejido de conducción.

Miocarditis tóxicas

Una gran cantidad de fármacos y sustancias pueden producir la inflamación del miocardio y las lesiones características de miocarditis (tabla 2). En algunos es muy evidente un cuadro histológico de infiltrado inflamatorio agudo con necrosis de miocitos, como ocurre con los compuestos de arsénico y el litio. El proceso suele ser entonces transitorio si cesa la exposición. En otros casos, el cuadro histológico sugiere un mecanismo de hipersensibilidad por la presencia de un importante infiltrado eosinofílico, como ocurre con las sulfamidas y el antipsicótico clozapina. Por último, algunos tóxicos, como los glucósidos antraciclínicos doxorubicina y daunorrubicina, y el alcohol, muestran gran tendencia a producir cambios más subagudos, de tipo necrótico y degenerativo, con evolución frecuente hacia la miocardiopatía dilatada. En general, el efecto será proporcional a la dosis y al ritmo de exposición, y no es raro que otros factores contribuyan al cuadro clínico, como otros quimioterápicos, la radioterapia en el caso de los antraciclínicos, o la cardiopatía isquémica, que a menudo coincide con la miocardiopatía alcohólica. La característica más importante en relación con la miocarditis inducida por fármacos es la dificultad para sospechar el diagnóstico. Éste suele hacerse únicamente en la necropsia, o como hallazgo inesperado en una biopsia endomiocárdica.

Miocarditis alérgicas y autoinmunes

En la tabla 2 se indican los fármacos capaces de causar miocarditis por mecanis-

TABLA 2
Principales fármacos y sustancias asociados a miocarditis

Por toxicidad	Por hipersensibilidad	Mecanismo indeterminado o mixto
Antraciclínicos	Fenotiazinas (clozapina)	Interleucina-2
Ciclofosfamida	Sulfamidas	Interferón- α
5-Fluorouracilo	Antibióticos (Anfo-B, ampicilina, cloranfenicol, penicilina, tetraciclina, estreptomina, isoniacida, PAS)	Hidrocarburos
Catecolaminas		Veneno de serpiente
Cocaína	Anticonvulsivantes (carbamacepina, fenitoína, fenindiona)	Veneno de escorpión
Plomo	Antiinflamatorios (indometacina, fenilbutazona, oxifenbutazona)	
Antimoniales		
Arsenicales	Diuréticos (hidroclorotiazida, acetazolamida, clortalidona, espironolactona)	
Monóxido de carbono	Tricíclicos	
Cloroquina	Sulfonilureas	
Emetina	Metildopa	
Toxoide tetánico		

mo alérgico. Se trata de fármacos de uso común en los que difícilmente se piensa, como la penicilina, las sulfamidas y la metildopa. Incluso se ha descrito para algunos diuréticos que pueden haberse indicado para el tratamiento de una insuficiencia cardíaca o la hipertensión. El cuadro incluye eosinofilia periférica e infiltrados inflamatorios perivasculares en miocardio con eosinófilos, leucocitos y células gigantes multinucleadas.

Además de la reacción alérgica a los fármacos, otras enfermedades específicas se han asociado a una miocarditis aguda o subaguda por mecanismo autoinmune. Es conocida la afectación miocárdica en la fiebre reumática, cuya relación con un mecanismo autoinmune tras la infección por estreptococo β -hemolítico la sitúa en el grupo de las miocarditis autoinmunes. Asimismo, prácticamente todas las colagenosis pueden afectar al miocardio y, cuando lo hacen, el cuadro clínico y el tratamiento suelen inscribirse en el contexto de una afectación sistémica extensa y evidente. Existen sin embargo 4 formas específicas de miocarditis, con afectación predominante o exclusiva del miocardio, para las cuales podría existir tratamiento específico, por lo que las examinamos con más detalle. La etiología es desconocida en todas ellas.

Sarcoidosis

La sarcoidosis se caracteriza por la presencia de granulomas no caseificantes

constituidos por linfocitos activados T *helper-inducer* localizados en prácticamente cualquier órgano (a excepción de las suprarrenales), con preferencia por los tejidos linfoides y el pulmón. Aunque menos del 10% de los casos presentan síntomas clínicos de afectación cardíaca, ésta puede llegar al 30% en los casos comprobados por necropsia. El diagnóstico en vida de la miocarditis por sarcoidosis se hace con mucha menor frecuencia, ya que en ella la afectación extracardiaca suele ser escasa. El tejido miocárdico queda sustituido por granulomas que ocupan preferentemente porciones del septum interventricular, músculos papilares y pared libre de ambos ventrículos. La evolución es hacia la confluencia de las lesiones y la cicatrización, con fibrosis, adelgazamiento y formación de aneurismas. Sin tratamiento la evolución es invariablemente fatal, y se caracteriza por la aparición frecuente de bloqueos cardíacos e insuficiencia cardíaca, a medida que se destruyen la musculatura de trabajo y el aparato de conducción. El tratamiento con dosis altas de corticoides suele ser eficaz.

Miocarditis de células gigantes

Esta enfermedad rara y de etiología desconocida se caracteriza por la presencia en el miocardio de células gigantes multinucleadas que no dan lugar a la formación de granulomas. Se puede asociar a otras

enfermedades autoinmunes como el timoma, la *miastenia gravis*, la anemia autoinmune o la polimiositis, así como al rechazo postrasplante cardíaco. El diagnóstico es difícil que pueda hacerse sin la biopsia miocárdica, y sigue un curso clínico de rápido deterioro hemodinámico, con respuesta pobre al tratamiento, incluidos los inmunosupresores. Parece que el único tratamiento eficaz sería el trasplante cardíaco.

Miocarditis eosinófila

Se denomina así la miocarditis en la que el tipo celular predominante en el infiltrado miocárdico es el eosinófilo. Se ha detectado en el miocardio la proteína principal del gránulo eosinófilo, asociada a cambios agudos necróticos de los miocitos¹¹, lo que sugiere una toxicidad directa de estos gránulos. Es probable que esté emparentada con la enfermedad endocárdica asociada a eosinofilia (síndrome de Löffler), aunque en la miocarditis eosinófila el número de eosinófilos en sangre periférica puede ser normal o poco elevado. En algunos casos publicados se ha informado una buena respuesta a los corticoides.

Miocardopatía/miocarditis puerperal

Entre el noveno mes de gestación y el quinto mes posparto puede desarrollarse una miocardopatía aguda o subaguda de alta mortalidad, que comparte muchos rasgos con la miocarditis aguda idiopática. Al igual que ocurre con ella, es poco frecuente pero no excepcional, la etiología sigue siendo desconocida y a menudo se presentan signos de miocarditis en la biopsia miocárdica. Se ha especulado con una etiología vírica o una reacción autoinmune desencadenada o favorecida por el embarazo¹², pero faltan datos concluyentes.

No existe un tratamiento con eficacia demostrada sobre el proceso inflamatorio, pero el manejo precoz y agresivo de la insuficiencia cardíaca, y la posibilidad de un trasplante cardíaco en los casos con insuficiencia cardíaca refractaria han mejorado las expectativas de estos pacientes. A pesar de ello, la mortalidad se encuentra entre el 10% y el 30%, según los estudios^{13,14}. La tercera parte de los pacientes se recuperan de forma completa o casi completa, y el resto quedarán con grados

variables de disfunción sistólica residual. No parece que el riesgo de repetirse el proceso inflamatorio en caso de un segundo embarazo sea alto, aunque habrá que prevenir complicaciones en los pacientes que presentan disfunción ventricular residual significativa después del episodio agudo¹⁵.

Fisiopatología

La primera hipótesis que se planteó en relación con las miocarditis agudas víricas fue el de una lesión debida a la destrucción tisular e invasión debidos al propio virus. Alternativamente, el virus o la bacteria podría producir toxinas locales con efectos deletéreos sobre el miocito, lo que se comprobó en el caso de la difteria. Pero ya Corvisart, en 1806, indicó que la disfunción cardíaca podía progresar mucho después de que hubieran desaparecido todos los signos de presencia vírica. En estudios histológicos más recientes¹⁶ se comprobó que esto era así en el modelo murino de miocarditis por *Coxsackie B*, lo que apoyaba la hipótesis de que el responsable de la lesión fuera un mecanismo autoinmune desencadenado por la infección vírica, pero no necesariamente dependiente de la persistencia del virus en el tejido. Los estudios y observaciones posteriores tanto en animales como en pacientes han venido confirmando esta hipótesis, que sigue siendo hoy la más aceptada. Así, la administración de suero antitímocito después de la eliminación del virus reducía el infiltrado inflamatorio y la necrosis, y mejoraba el pronóstico. Además, se ha comprobado la presencia en sangre de múltiples anticuerpos específicos dirigidos contra diversas proteínas del cardiomiocito, incluyendo anticuerpos antisarcolema, contra la cadena pesada de la β -miosina, contra el receptor betaadrenérgico, y contra diversas enzimas del metabolismo intermedio, como la translocasa adenín-nucleótido, o la deshidrogenasa de los alfacetoácidos ramificados. Además, en algunos casos se pudo identificar para dichos anticuerpos una reacción cruzada con otros constituyentes estructurales del cardiomiocito, como en el caso de los anticuerpos contra el receptor betaadrenérgico, que reacciona contra los antígenos HLA DR4 y DR1, o la translocasa adenín-nucleótido, que reacciona contra la proteína del canal del cal-

cio en la membrana del miocito. Ello proporcionaba una explicación coherente para la persistencia del daño tisular, con alteraciones reversibles en el metabolismo y en la estructura del cardiomiocito, mediados por fenómenos autoinmunes de tipo humoral. Sin embargo, la ausencia de dichos autoanticuerpos en algunos casos, el predominio de linfocitos T en las lesiones miocárdicas estudiadas mediante técnicas inmunohistoquímicas, la dificultad para distinguir los fenómenos primarios de aquellos secundarios al daño celular de larga evolución, y sobre todo los resultados contradictorios de los ensayos clínicos con tratamiento inmunosupresor, han dejado la cuestión más abierta, y se considera hoy que pueden desempeñar un papel otros fenómenos, relacionados con la inmunidad celular.

Efecto citotóxico directo o mediado por citocinas

Durante la primera semana después de la infección experimental con *Coxsackie B3* en ratón el tipo celular predominante es el macrófago. Poco después se observa un predominio de linfocitos T CD4 (*helper*) y CD8 (efector). No se observan linfocitos B ni células NK (*natural killer*). El daño celular asociado a la presencia de linfocitos T podría deberse al efecto citotóxico directo, pero también a la secreción de citocinas, como las interleucinas 1, 6 y 8, y el factor de necrosis tumoral (TNF- α), lo que se correspondería mejor con la naturaleza reversible de dichas lesiones.

Desequilibrios en el número y función de las diversas subpoblaciones de linfocitos T

En pacientes con miocardiopatía dilatada se observa un aumento de los niveles de interleucina 1 y TNF- α , junto a una reducción en la función de las células NK, de las células citotóxicas dependientes de anticuerpos, y de las células supresoras.

Moléculas estimuladoras

Expresión en la superficie de los cardiomiocitos y en las células "presentadoras

de antígenos" de moléculas estimuladoras de los linfocitos T citotóxicos y de las células NK. Por ejemplo, se ha informado la expresión de las moléculas B7-1, B7-2 y CD40.

Aumento en los niveles de la forma soluble del ligando Fas (sFasL)

Se trata de una proteína de membrana de tipo II perteneciente a la familia del TNF, secretado por linfocitos T efectores, y que es capaz de ligarse a linfocitos T y a los cardiomiocitos, induciendo fenómenos de apoptosis¹⁷.

Óxido nítrico

Desequilibrios en el sistema de producción local de óxido nítrico por las células endoteliales o por los propios cardiomiocitos. Se ha observado un marcado aumento en la expresión de la sintasa de óxido nítrico de tipo endotelial (NOS III) en los miocardiocitos de pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a diferentes tipos de miocardiopatía, incluyendo la cardiopatía isquémica. Aunque los datos disponibles no apoyan un papel etiológico en estas enfermedades, ciertos experimentos *in vitro* y en animales que relacionan el óxido nítrico con la disfunción sistólica y los procesos de hipertrofia y apoptosis sugieren que podrían desempeñar un papel en las alteraciones funcionales y morfológicas que se observan en las miocardiopatías¹⁸.

En conjunto, los autores modernos tienden a poner el énfasis en los mecanismos periféricos de la inmunidad que implican las citocinas, los linfocitos T y los cambios en la expresión de las diversas moléculas efectoras y señalizadoras en la superficie de los cardiomiocitos y linfocitos, más que a destacar el papel de la inmunidad humoral o los efectos citotóxicos de una población determinada de linfocitos o macrófagos. El objetivo sería no sólo explicar la etiopatogenia del daño celular en la miocarditis aguda vírica, sino también dar razón de las evidentes afinidades que esta entidad mantiene con la miocardiopatía dilatada crónica. Según esta hipótesis, no sería infrecuente la evolución de miocarditis a miocardiopatía, y quizá éste sería el origen en un buen número de casos de miocardiopatía dilatada. Para una revisión reciente de estos aspectos, ver la cita¹⁹.

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas

El espectro clínico va desde el paciente asintomático, en el que únicamente se sospecha por la aparición de una arritmia en un corazón morfológicamente normal, a la insuficiencia cardíaca fulminante. Puede también ser la causa de algunos casos de muerte súbita. En algunas ocasiones el diagnóstico se sospecha a raíz de una alteración electrocardiográfica en el contexto de una enfermedad infecciosa sistémica. En la práctica, el diagnóstico de miocarditis suele hacerse en presencia de un paciente con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca o trastornos de ritmo cardíaco de instauración reciente, con evidencia de lesión miocárdica más o menos difusa, y en ausencia de otras cardiopatías más frecuentes, como el infarto de miocardio o valvulopatías.

En un 60% puede recogerse el antecedente de un cuadro gripal reciente. Son muy frecuentes los síntomas inespecíficos de fatiga, disnea, cansancio, o dolor torácico, que pueden ser de hecho los únicos síntomas. El dolor torácico suele ser debido a la pericarditis asociada, pero también puede ser de tipo isquémico, y en este caso es posible que aparezcan trastornos segmentarios de la motilidad en el ecocardiograma, alteraciones isquémicas en el electrocardiograma (ECG) o elevación de creatinfosfoquinasa CPK, simulando entonces un infarto agudo de miocardio²⁰ (tabla 3).

En aquellos pacientes que presentan insuficiencia cardíaca pueden predominar los síntomas de bajo gasto (ansiedad, palidez cutánea, oliguria), o los de insufi-

ciencia cardíaca derecha (hepatalgia de estasis, alteración de la biología hepática e ingurgitación yugular). Los pacientes con formas hiperagudas de miocarditis presentan a menudo síntomas de bajo gasto predominantes y pueden faltar los edemas y los signos de congestión pulmonar (clínicos y radiológicos). Ello es debido a la severa reducción del gasto cardíaco y a la afectación simultánea de ambos ventrículos, que hace difícil que las presiones se eleven de forma severa. Dichos pacientes pueden referir sus síntomas iniciales a la distensión abdominal, a malestar general o ansiedad. Alguna vez esto puede simular una enfermedad hepatobiliar.

La evolución puede ser hacia la resolución espontánea, o bien hacia un deterioro hemodinámico progresivo, con shock cardiogénico que precise soporte mecánico y trasplante cardíaco urgente. También se ha descrito la evolución hacia una miocardiopatía dilatada crónica. Aunque esta explicación es atractiva, la verdad es que pocas veces se ha documentado dicha evolución a partir de miocarditis agudas demostradas. Es muy probable que cuanto más agudo sea el cuadro más probable sea la resolución con recuperación de función contráctil, pero para ello el paciente ha de sobrevivir a la fase aguda. Como ya se ha mencionado, existe un continuo a nivel histológico y clínico entre las miocardiopatías dilatadas y las formas menos agudas de miocarditis, y se acepta que en el origen de algunas miocardiopatías dilatadas existió en algún momento una miocarditis, de curso subagudo o crónico, que cursó de modo asintomático o inespecífico.

Exploración física

Algunos pacientes presentan fiebre, en general poco alta, aunque lo más característico es una taquicardia sinusal persistente desproporcionada al grado de elevación de la temperatura. Se pueden auscultar un galope diastólico, un soplo de insuficiencia mitral funcional, o un roce pericárdico. En los casos más graves, aparecen signos de edema pulmonar, hipoperfusión periférica y shock.

Laboratorio

La velocidad de sedimentación y el recuento leucocitario están elevados en un

60% de los pacientes con miocarditis activa. Puede detectarse una elevación del título de anticuerpos IgG contra enterovirus y otros virus cardiotrópicos, pero el criterio diagnóstico exige una elevación del título de al menos $\times 4$ en muestras separadas de 4-6 semanas. Por ello se ha propuesto la elevación de las IgM como mejor criterio diagnóstico serológico. Ninguno de estos criterios resulta suficientemente específico ni sensible en la práctica. Únicamente el 12% de los pacientes presentan elevación de la fracción MB de la CPK, lo cual refuerza el diagnóstico en presencia de un cuadro clínico compatible, pero en la mayoría de los pacientes el proceso de necrosis miocítica no es suficientemente masivo como para producir alteraciones detectables en esta enzima. Existen datos preliminares esperanzadores sobre los nuevos marcadores de necrosis miocárdica, las troponinas T e I, con mayor sensibilidad y una especificidad parecida^{21,22}. Por lo que sabemos hasta ahora, serían lo más parecido a un marcador bioquímico de miocarditis.

Los otros parámetros bioquímicos, incluyendo los estudios de subpoblaciones linfocitarias, los niveles plasmáticos de citocinas y las otras enzimas tisulares como lacticodehidrogenasa (LDH) y transaminasas pueden ser normales o presentar alteraciones inespecíficas.

En centros que dispongan de laboratorios especializados el diagnóstico de la infección vírica se puede lograr aislar el virus en heces, sangre, líquido pericárdico o secreciones de vías respiratorias. Desgraciadamente estos estudios microbiológicos son pocas veces positivos, en parte debido a los varios grupos de virus potencialmente responsables. Por otra parte, los métodos serológicos adolecen de falta de especificidad y arrojan a menudo resultados negativos o no concluyentes, debido posiblemente a la amplia difusión de estos virus en la población general, a la persistencia de títulos altos durante largo tiempo en algunos individuos, y a las curvas serológicas atípicas que presentan los individuos con reinfecciones. En consecuencia, en la mayor parte de las ocasiones no se alcanza a hacer un diagnóstico etiológico, y los términos miocarditis vírica y miocarditis idiopática suelen manejarse como sinónimos.

TABLA 3

Frecuencia de los principales hallazgos clínicos en la miocarditis aguda

Edad	42 \pm 14 años
Sexo	62% varones
Fracción de eyección	25 \pm 10%
Dolor torácico	35%
Elevación CPK-MB	12%
Síntomas gripales	59%
Elevación de VSG	61%
Leucocitosis	24%
Fiebre	18%

Tomado de *Myocarditis Treatment Trial Investigators*¹. Los rangos expresan la media \pm DE. CPK: creatinfosfoquinasa; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Electrocardiograma

El ECG se encuentra casi siempre alterado en el paciente con miocarditis, pero los cambios son leves e inespecíficos con frecuencia. Lo más constante es una taquicardia sinusal persistente, incluso en ausencia de signos evidentes de insuficiencia cardíaca. También son frecuentes las alteraciones de la repolarización. Una elevación o depresión marcada del segmento ST es muy significativa cuando existe, pero también podría sugerir un diagnóstico de pericarditis (que a menudo acompaña a la miocarditis) o un infarto de miocardio. Se ha descrito una imagen indistinguible de la de infarto agudo de miocardio. Las alteraciones del QRS, en forma de bloqueo de rama, bloqueo bifascicular o los ensanchamientos del QRS indican una afectación grave y suelen presentarse en las miocarditis fulminantes.

Ecocardiograma

Aunque la motilidad y diámetros ventriculares pueden ser normales, el cuadro ecocardiográfico más característico es el de una alteración moderada o severa de la contractilidad con unas cavidades ventriculares escasamente dilatadas. La afectación contráctil típica es de tipo difuso, aunque a veces puede adoptar un aspecto segmentario. Los grosores de la pared son normales, salvo en las fases iniciales de las formas más severas, en que el edema inflamatorio produce un aumento moderado del grosor de la pared. Cuando hay dilatación severa de las cavidades, con o sin regurgitación mitral secundaria, puede sospecharse una mayor duración del proceso, como una miocardiopatía subaguda o miocardiopatía dilatada. A veces se observa un patrón de disfunción diastólica de tipo "restrictivo", lo cual, como ocurre en otros procesos como el infarto agudo de miocardio, sugiere una disfunción mecánica hiperaguda y un peor pronóstico. Se observan trombos intraventriculares en el 15% de los pacientes.

Así pues, aunque las alteraciones descritas pueden verse en otras cardiopatías, como la cardiopatía isquémica o las miocardiopatías dilatada o hipertrofica, en la mayoría de los pacientes nos permite evaluar la afectación contráctil, descartar

una disfunción valvular severa o una miocardiopatía crónica descompensada y, mediante estudios seriados, monitorizar la evolución y sentar un pronóstico²³.

Cateterismo y biopsia endomiocárdica

El cateterismo cardíaco permite descartar una afectación coronaria severa como causa de la insuficiencia cardíaca o de la arritmia. Aunque esto no es frecuente, algunos pacientes se presentan con alteraciones electrocardiográficas difíciles de distinguir de una lesión isquémica aguda o subaguda, o incluso simular perfectamente un infarto. Además, la enfermedad coronaria es tan prevalente que incluso algunas de sus formas de presentación más atípicas pueden verse ocasionalmente. Así, no es imposible observar miocardiopatía dilatada en pacientes con afectación severa de las 3 arterias coronarias, sin evidencia ninguna de infarto previo y sin síntomas anginosos.

En segundo lugar, mediante la biopsia endomiocárdica se descartan procesos específicos, especialmente aquéllos potencialmente tratables, como la sarcoidosis, la hemocromatosis, la amiloidosis, o las miocarditis alérgicas y autoinmunes, que podrían responder al tratamiento corticoide. Sobre la utilidad de la biopsia endomiocárdica no hay acuerdo general, al contrario de lo que ocurre en el trasplante cardíaco donde se ha convertido en la principal herramienta para el control del rechazo. Por una parte, estas enfermedades son infrecuentes, y todavía más difícil es que no se hayan sospechado o no se puedan descartar clínicamente. Por otro, la técnica no está exenta de limitaciones, siendo la principal de ellas la posibilidad de obtener resultados negativos debido al carácter segmentario de la enfermedad, que no afecte la zona en donde se toma la biopsia (error de muestra). Ello explica que no hay acuerdo sobre su empleo sistemático en pacientes con miocarditis aguda, y sólo algunos grupos, con amplia experiencia y un interés por la investigación en este campo, la siguen recomendando²⁴⁻²⁸.

El cateterismo también nos puede dar información valiosa para la valoración de la afectación hemodinámica en los pacien-

tes con insuficiencia cardíaca. Típicamente muestra una elevación de las presiones de llenado de ambos ventrículos, junto a una disminución del gasto cardíaco. Es llamativa a veces la marcada afectación de este último, en contraste con una presión capilar pulmonar poco aumentada, en pacientes en los que clínicamente predominan los síntomas de bajo gasto. En otras ocasiones se observa una marcada alteración de tipo restrictivo, visible también en el ecocardiograma, que suele indicar dilatación aguda –no necesariamente severa–, y pronóstico peor. En algunos casos se realiza para estimar con más precisión la severidad de una disfunción valvular, que puede ser secundaria a la afectación miocárdica, como ocurre con la insuficiencia mitral funcional, o puede ser su causa, aunque afortunadamente en el diagnóstico de tales casos el estudio ecocardiográfico suele ser hoy suficiente para resolver la cuestión.

Por último, el procedimiento se suele aprovechar para la inserción del catéter central para la monitorización de la presión pulmonar enclavada (Swann Ganz), y a veces de un balón de contrapulsación bajo control fluoroscópico.

Técnicas de imagen

Para el diagnóstico no invasivo de la miocarditis se han ensayado, con resultados satisfactorios, la resonancia magnética y el marcaje con varios isótopos con afinidad por el miocardio y el tejido inflamatorio, como el pirofosfato de tecnecio-99m, el talio-201, o el galio-67. Pero la técnica que más se utiliza en la actualidad es la gammagrafía con anticuerpos monoclonales antimiosina marcados con indio-111. Varios estudios han demostrado su alta sensibilidad para detectar inflamación en diversos procesos miocárdicos, como la miocarditis o el rechazo postrasplante²⁹. Con mayor experiencia también se han visto las debilidades de la técnica, que se deben esencialmente a que también da resultados positivos en otros procesos inflamatorios y degenerativos, como la cardiopatía isquémica crónica o las miocardiopatías dilatada y alcohólica. Se ha informado que la especificidad de la prueba mejora si se toma como referencia la miocarditis demostrada por técnicas inmunohistoquímicas³⁰.

Tratamiento

Nos referiremos aquí al tratamiento de la miocarditis vírica o idiopática, y de las medidas generales aplicables tanto a ésta como a otros casos específicos poco frecuentes. El tratamiento de las miocarditis específicas requerirá naturalmente medidas específicas apropiadas.

Distinguiremos entre el tratamiento sintomático del síndrome de insuficiencia cardíaca, el tratamiento del proceso inflamatorio y otras medidas complementarias.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca del paciente con miocarditis se tratará en principio de modo convencional, con reposo absoluto, restricción de sal, diuréticos, digital y vasodilatadores. Es conveniente la monitorización del paciente, y disponer de la posibilidad de tratamiento inmediato de las arritmias ventriculares o los bloqueos cardíacos, que pueden aparecer de forma inesperada, incluso en pacientes con escasa afectación de la función de bomba. En los casos graves, con hipotensión o shock, se aplicará un manejo agresivo, incluyendo la monitorización hemodinámica, los inotrópicos o vasodilatadores por vía intravenosa, la respiración asistida y el balón de contrapulsación. Dado que es posible la recuperación espontánea incluso en los casos más graves de miocarditis aguda, se recomienda no diferir las medidas agresivas, incluyendo el apoyo mecánico. Por el contrario, el trasplante cardíaco se debe considerar únicamente cuando éstas han fracasado tras un tiempo prudencial de observación. Hay que tener en cuenta, además, que las miocarditis activas con importante componente autoinmune tienen gran tendencia a recidivar sobre el corazón trasplantado.

En los casos de miocarditis fulminante, con mala evolución a pesar de los fármacos intravenosos y balón de contrapulsación se han publicado buenos resultados con la técnica de soporte cardiopulmonar percutáneo, que incluye un *by-pass* y circulación extracorpórea a través de accesos por vena y arteria femorales^{31,32}. Este procedimiento se asocia al soporte con balón de contrapulsación, fármacos inotrópicos y respiración asistida. La técnica se habían utilizado anteriormente con éxito

en pacientes con shock cardiogénico refractario por otras cardiopatías, y en la recuperación de pacientes después de un paro cardíaco. Los resultados al aplicarla a pacientes con miocarditis fulminante son muy prometedores, y confirman el concepto de que ésta es una patología esencialmente reversible, por muy deteriorada que esté la contractilidad en la fase aguda. En efecto, tras un tiempo medio de *by-pass* de 6-7 días hasta un 70% de los pacientes sobreviven y recobran una función ventricular próxima a la normalidad³². También en niños, en los que la miocarditis es más frecuente que en adultos, se han publicado buenos resultados provisionales con asistencia mecánica biventricular, tras la que se produce la resolución del cuadro inflamatorio, o bien como puente al trasplante cardíaco. Sin embargo, como en todos los tratamientos agresivos en los que no se dispone todavía de estudios controlados, conviene ser cautelosos y ser muy estrictos en los criterios para su aplicación.

Tratamiento del proceso inflamatorio

Después de algunos ensayos clínicos no controlados que informaron de buenos resultados con tratamiento corticoide, asociado a veces a azatioprina o ciclosporina, se realizó un estudio controlado con prednisona en pacientes con miocardiopatía dilatada. Aunque el resultado fue negativo se identificó *a posteriori* un subgrupo de pacientes con datos de 'reactividad' a partir de la biopsia endomiocárdica. Esto motivó el ensayo multicéntrico controlado *Myocarditis Treatment Trial*³³, en los que sólo se incluyeron pacientes con miocarditis activa según los criterios de Dallas y una fracción de eyección (FE) < 45%. Al tratamiento convencional se asoció una combinación de prednisona y azatioprina, o bien prednisona y ciclosporina. El resultado es un número significativo de pacientes que mejoraban su FE, pero sin relación con el tratamiento inmunosupresor. Tras estos resultados la conclusión fue que la inmunosupresión no resulta beneficiosa en la miocarditis vírica o idiopática, posiblemente porque un sistema inmunitario indemne es importante para luchar contra la infección vírica, que en estos casos persiste y coincide con el proceso inflamatorio. A partir de los ensayos en mo-

delo murino de miocarditis por virus *Coxsackie*, se han ensayado otras posibilidades terapéuticas, englobadas bajo el término inmunomodulación. Se ha propuesto la administración de gammaglobulina policlonal, el interferón, los anticuerpos antilinfocitarios, las interleucinas o los modernos inmunosupresores como el tacrolimus.

Desgraciadamente, carecemos todavía de ensayos controlados con estos nuevos tratamientos.

Medidas generales

Se recomienda la anticoagulación debido a la frecuencia con que los pacientes con miocarditis presentan trombos intraventriculares. Ésta será con heparina en la fase aguda, y con cumarínicos en los pacientes que se recuperen con disfunción ventricular residual significativa. Aunque el Holter de 24 horas detecta taquicardia ventricular no sostenida en el 25% de los pacientes, las arritmias ventriculares sintomáticas son poco frecuentes. Ya se ha mencionado la necesidad de monitorizar al paciente por la posibilidad de una muerte súbita arrítmica. Por lo demás, las arritmias sintomáticas se tratarán de modo convencional, intentando en lo posible evitar el empleo de los antiarrítmicos que más deprimen la función ventricular. Se colocará marcapasos provisional en aquellos que desarrollen bloqueo A-V avanzado, y en los que muestren progresión de un bloqueo bifascicular. Pocas veces se tendrá que implantar un desfibrilador automático implantable, ya que la mayoría de los pacientes que sobreviven lo hacen con buena función ventricular y sin arritmias severas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Myocarditis Treatment Trial Investigators: Incidence and clinical characteristics of myocarditis. (abstr.) *Circulation* 1991; 84 (Suppl II): II-2.
2. Eggers HJ, Mertens Th. Viruses and myocardium: Notes of a virologist. *Eur Heart J* 1987; 8 (Suppl J): 129-133.
3. Keeling PJ, Lukazsky A, Poloniecki J, Caforio AL, Davies MJ, Booth JC. A prospective case-control study of antibodies to coxsackie B virus in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 593-598.
4. Gibson TC, Arnold J, Craige E, Curnen E. Electrocardiographic studies in Asian influenza. *Am Heart J* 1959; 57: 661-668.
5. Karjalainen J, Nieminen MS, Heikkilä J. Influenza I myocarditis in conscripts. *Acta Med Scand* 1980; 207: 27-30.

6. Baboonian C, Treasure T. Meta-analysis of the association enterovirus with human heart disease. *Heart* 1997; 78: 539-545.
7. Bowles ME, Rose ML, Taylor P. End-stage dilated cardiomyopathy. Persistence of enterovirus RNA in myocardium at cardiac transplantation and lack of immune response. *Circulation* 1980; 80: 1.128.
8. Martin AB, Webber S, Fricker J, Haffer R, Demmler G, Kearney D. Acute myocarditis. Rapid diagnosis by PCR in children. *Circulation* 1994; 90: 330-339.
9. Pauschinger M, Doerner A, Kuehl U, Schimmbeck P, Pöller W, Kandolf R, Schultheiss HP. Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis. *Circulation* 1999; 99: 889-895.
10. Li Y, Bourlet T, Andreoletti L, Mosnier JF, Peng T, Yang Y, et al. Enteroviral capsid protein VP1 is present in myocardial tissues from some patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101: 231-234.
11. Arima M, Kanoh T. Eosinophilic myocarditis associated with dense deposits of eosinophil cationic protein (ECP) in endomyocardium with high serum ECP. *Heart* 1999; 81: 669-671.
12. Brown CS, Bertolet BD. Peripartum cardiomyopathy: a comprehensive review. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 409-414.
13. Felker GM, Jaeger CJ, Klodas E, Thiemann DR, Hare JM, Hruban RH, et al. Myocarditis and long-term survival in peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 2000; 140: 785-791.
14. Sliwa K, Skudicky D, Bergemann A, Candy G, Puren A, Sareli P. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/APO-1. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 701-705.
15. Albanesi Filho FM, da Silva TT. Natural course of subsequent pregnancy after peripartum cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol* 1999; 73: 47-57.
16. Woodruff JF. Viral myocarditis: A review. *Am J Pathol* 1980; 101: 427-479.
17. Toyozaki T, Hiroe M, Tanaka M, Nagata S, Ohwada H, Marumo F. Levels of soluble Fas ligand in myocarditis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 246-248.
18. Stein B, Eschenhagen T, Rudiger J, Scholz H, Forstermann U, Gath I. Increased expression of constitutive nitric oxide synthase III, but not inducible nitric oxide synthase II, in human heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1.179-1.186.
19. Kawai Chuichi. From myocarditis to cardiomyopathy: Mechanisms of inflammation and cell death. *Circulation* 1999; 99: 1.091-1.100.
20. Miklozek CL, Crumpacker CS, Royal HD. Myocarditis presenting as acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1988; 115: 768.
21. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, Schultheiss HP. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1.354-1.359.
22. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95: 163-168.
23. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, Hare JM. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 227-232.
24. Caves PK, Stinson EB, Billingham M, Shumway EN. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy in human heart recipients. Experience with a new technique. *Ann Thorac Surg* 1973; 16: 325-336.
25. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ Jr, et al. Myocarditis: A histopathological definition. *Am J Cardiovasc Pathol* 1986; 1: 3-14.
26. Dec GW, Fallon JT, Southern JF, Palacios I. "Borderline" myocarditis: An indication for repeat endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 283-289.
27. Billingham ME, Cary NRB, Hammond ME, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group. *J Heart Transplant* 1990; 9: 587-593.
28. Billingham ME. Diagnosis of cardiac rejection by endomyocardial biopsy. *Heart Transplant* 1981; 1: 25-30.
29. Dec GW, Palacios I, Yasuda T, Fallon JT, Khaw BA, Strauss HW, et al. Antimyosin antibody cardiac imaging: Its role in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 97-104.
30. Kühl U, Lauer B, Souvatzoglou M, Vosberg H, Schultheiss H-P. Antimyosin scintigraphy and immunohistologic analysis of endomyocardial biopsy in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1.371-1.376.
31. Kawahito K, Murata S, Yahu T, Adachi H, Ino T, Saito M, et al. Usefulness of membrane oxygenations for treatment of fulminant myocarditis and circulatory collapse. *Am J Cardiol* 1998; 82: 910-911.
32. Kato S, Morimoto S, Hiramitsu S, Nomura M, Ito T, Hishida H. Use of cardiopulmonary support of patients with fulminant myocarditis and cardiogenic shock for improving prognosis. *Am J Cardiol* 1999; 83: 623-625.
33. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995; 333: 269-275.