



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, OBSTETRÍCIA, GINECOLOGIA I DE MEDICINA

PREVENTIVA I SALUT PÚBLICA

Doctorat en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia



TESI DOCTORAL

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA MIOCARDITIS AGUDA EN PEDIATRÍA

Tesi per optar al grau de Doctor en Medicina

Doctorand: Ferran Gran Ipiña

Directors:

Dimpna C. Albert Brotons

Ferran Rosés i Noguer

Tutor:

Antonio Moreno Galdó

2019

AGRADECIMIENTOS

-A mis directores y a mi tutor, Dimpna, Ferran y Antonio, que con su paciencia, dedicación, conocimientos y ánimos han hecho posible este trabajo.

-A mis compañeros y amigos del Hospital Vall d'Hebrón que han participado en la atención de estos pacientes y en la elaboración de un protocolo diagnóstico y terapéutico. Que sus conocimientos y su humanidad sigan sirviendo de ejemplo a todos los médicos que se forman y aprenden con ellos.

-A Maria por su interés, apoyo y dedicación en el estudio de la miocarditis aguda. Espero seguir compartiendo contigo éxitos profesionales y una gran amistad.

-A mis compañeros y amigos de Cardiología Pediátrica, por su comprensión y apoyo durante todo este tiempo.

-A mis padres y hermana por TODO.

-A Anna, por su generosidad, bondad y comprensión. Por estar a mi lado todo este tiempo y hacer que su ejemplo me sirva de inspiración.

- A Noam y Maria por existir.

-A mis amigos. Con vosotros he compartido momentos únicos y espero seguir haciéndolo el resto de mi vida. Vuestra amistad es uno de los grandes alicientes de la vida.

TABLA DE CONTENIDOS

1	INTRODUCCIÓN	9
1.1	ASPECTOS GENERALES	9
1.2	MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS	11
1.3	DIAGNÓSTICO.....	15
1.3.1	<i>Electrocardiograma:</i>	16
1.3.2	<i>Ecocardiograma:</i>	16
1.3.3	<i>Marcadores de lesión miocárdica:</i>	17
1.3.4	<i>Estudios microbiológicos:</i>	17
1.3.5	<i>Cardiorresonancia magnética:</i>	18
1.4	EVOLUCIÓN.....	19
1.5	TRATAMIENTO.....	20
1.5.1	<i>Tratamiento convencional y medidas de soporte:</i>	20
1.5.2	<i>Tratamiento inmunosupresor:</i>	22
1.5.3	<i>Tratamiento inmunomodulador:</i>	23
1.5.4	<i>Tratamiento antibiótico y antiviral:</i>	24
2	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	33
2.1	HIPÓTESIS PRINCIPAL	33
2.2	HIPÓTESIS SECUNDARIAS.....	33
2.3	OBJETIVOS.....	34
3	MATERIAL Y MÉTODOS.....	35
3.1	SELECCIÓN DE PACIENTES	35
3.2	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	35
3.2.1	<i>Analítica general:</i>	36
3.2.2	<i>Electrocardiograma:</i>	36
3.2.3	<i>Ecocardiograma:</i>	37
3.2.4	<i>Determinación de PCR y hemocultivo:</i>	39

3.2.5	<i>Cardiorresonancia magnética:</i>	40
3.2.6	<i>Biopsia endomiocárdica:</i>	40
3.3	TRATAMIENTO	43
3.4	BASE DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	46
3.4.1	<i>Diseño de la base de datos y recojida de información:</i>	46
3.4.2	<i>Selección de variables para el análisis de factores de riesgo:</i>	46
3.4.3	<i>Análisis estadístico:</i>	48
4	RESULTADOS	51
4.1	DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS.....	51
4.2	EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS.....	56
4.2.1	<i>Analítica:</i>	56
4.2.2	<i>Electrocardiograma:</i>	62
4.2.3	<i>Ecocardiograma:</i>	63
4.2.4	<i>PCR:</i>	66
4.2.5	<i>Cardiorresonancia magnética:</i>	70
4.2.6	<i>Biopsia endomiocárdica y estudio inmunohistoquímico:</i>	71
	<i>Análisis comparativo de los resultados histológicos entre pacientes con miocarditis y un grupo control con miocardiopatías no inflamatorias:</i>	72
4.3	TRATAMIENTO	74
4.4	EVOLUCIÓN.....	78
4.4.1	<i>Presentación clínica:</i>	79
4.4.2	<i>Analítica:</i>	80
4.4.3	<i>Electrocardiograma:</i>	80
4.4.4	<i>Ecocardiografía:</i>	81
4.4.5	<i>PCR vírica:</i>	82
4.4.6	<i>Cardiorresonancia magnética:</i>	82
4.4.7	<i>Tratamiento:</i>	83
4.5	ANÁLISIS MULTIVARIABLE	86

4.5.1	<i>Análisis multivariable sobre la evolución clínica a largo plazo de los pacientes.....</i>	<i>86</i>
4.5.2	<i>Análisis multivariable sobre la necesidad de asistencia ventricular al debut.....</i>	<i>88</i>
5	DISCUSIÓN.....	91
5.1	ANALÍTICA:	92
5.2	ELECTROCARDIOGRAMA:	93
5.3	ECOCARDIOGRAFÍA:	94
5.4	PCR:	96
5.5	CARDIORRESONANCIA MAGNÉTICA:	100
5.6	BIOPSIA ENDOMIOCÁRDICA Y ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO:	102
5.7	TRATAMIENTO:.....	107
6	CONCLUSIONES.....	115
7	BIBLIOGRAFÍA.....	117

1 INTRODUCCIÓN

1.1 ASPECTOS GENERALES

La miocarditis aguda es una enfermedad inflamatoria del miocardio que puede ser secundaria a diferentes etiologías (figura 1), siendo la más frecuente las infecciones víricas. En las primeras series descritas, el principal agente etiológico era el enterovirus (principalmente el serotipo coxackie B3) y en segundo lugar el adenovirus. En las series más recientes, los virus más frecuentemente implicados son el el parvovirus B19 (PVB19) y el herpes 6 (HHV6)¹⁻³. Desde el punto de vista clínico, la forma clásica de presentación es un cuadro de insuficiencia cardíaca. Es frecuente el antecedente de un cuadro viral los días o semanas previos. En otras ocasiones la miocarditis puede cursar de forma paucisintomática, presentarse con arritmias, dolor precordial intenso o de forma fulminante con un cuadro de shock cardiogénico o muerte súbita¹⁻³. Su gran variabilidad clínica, el hecho de que muchos pacientes presenten un cuadro paucisintomático y la no realización de una biopsia endomiocárdica (BEM) de forma sistemática, hace que su incidencia sea difícil de determinar. La mayoría de los estudios estiman una incidencia que oscila entre el 0.1 y el 5.6% en la población pediátrica⁴. En una serie de atletas jóvenes con muerte súbita, la miocarditis fue la causa de la muerte en el 9%⁵.

Figura 1. Etiología de la miocarditis aguda.

Infectious	Noninfectious
<i>Virus</i>	<i>Autoimmune</i>
Adenoviruses	Post-infectious
Enteroviruses (Coxsackie A/B, echovirus)	Influenza vaccination
Cytomegalovirus	Systemic lupus erythematosus
Erythroviruses	Sarcoidosis
Herpesviruses	Sjögren syndrome
Influenza A/B	Churg-Strauss syndrome
HIV	Wegener granulomatosis
Hepatitis virus C	Takayasu arteritis
Poliovirus	Inflammatory bowel disorders
Varicella zoster	Giant cell myocarditis
Arboviruses	
Mixed infections	
<i>Bacteria</i>	<i>Toxins</i>
<i>Mycobacteria</i>	Anthracyclines
<i>Chlamydia</i>	Catecholamines
<i>Streptococci</i>	Cytokines
<i>Mycoplasma</i>	Cocaine
<i>Legionella</i> spp.	Alcohol
<i>Salmonella</i> spp.	Chemotherapeutic drugs
<i>Rickettsia</i> spp.	
<i>Corynebacteria</i>	
<i>Borrelia</i> spp.	
<i>Fungi</i>	<i>Allergic/hypersensitive</i>
<i>Aspergillus</i>	Penicillin
<i>Candida</i>	Tricyclic antidepressants
<i>Cryptococcus</i>	Clozapine
<i>Histoplasmodium</i> spp.	Antirheumatic drugs
	Sulfonamides
	Cephalosporins
<i>Parasites and protozoa</i>	<i>Physical pathogens</i>
<i>Schistosomiasis</i>	Arsenic
<i>Larva migrans</i>	Lithium
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Irradiation
<i>Toxoplasma gondii</i>	Hypothermia
Trichinosis/trichinellosis	Heat stroke
<i>Echinococci</i>	

Imagen obtenida de F. Dominguez et al. Rev Esp Cardiol 2016;69(2):178–187.

1.2 MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS

Uno de los aspectos que ha despertado un mayor interés es el hecho de que ante una infección vírica, algunos individuos desarrollen una miocarditis y otros no. La mayor susceptibilidad que presentan algunos sujetos no parece ser debida a una inmunidad deficiente ni asociarse a una mayor predisposición a presentar otro tipo de infecciones. Factores conocidos y otros por conocer explicarían las diferencias entre individuos. En la miocarditis por enterovirus y adenovirus, uno de los factores predisponentes es la presencia de una mayor densidad de cofactores necesarios para la adhesión del virus al sarcolema (el cofactor DAF, Decay Accelerating Factor), así como un mayor número de receptores virales necesarios para la internalización del virus en la célula (CAR, Coxackie Adenoviral Receptor)⁶. El CAR es una proteína transmembrana necesaria para mantener la unión intercelular. Estudios en ratones manipulados genéticamente muestran que en ausencia de dicha proteína, el ratón es resistente a desarrollar miocarditis por coxackie⁷. Los tejidos con mayor densidad de dichos receptores son el corazón, el páncreas, el cerebro, los testes y la próstata, datos que son consistentes con el patrón de tropismo del coxackie B. Además, la máxima expresión de CAR tiene lugar en el periodo neonatal y el número de receptores disminuye con la edad. Este hecho explicaría en parte, que la miocarditis aguda sea una enfermedad que afecta principalmente a niños y adultos jóvenes, y que los lactantes menores de 6 meses sean el grupo que presenta una mayor susceptibilidad. Además del CAR, otras proteínas intracelulares implicadas en la internalización y replicación del virus en el interior de la célula juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad⁷. En el caso del PVB19 y el HHV6, el mecanismo etiopatogénico difiere de lo anteriormente descrito. Estos virus infectan a las

células endoteliales y no al miocito y la entrada en la célula se produce a través de su unión a una estructura de superficie conocida como antígeno p⁸. En general, la mayor parte del conocimiento sobre las distintas fases de la enfermedad se ha obtenido a través de modelos experimentales de miocarditis, con inoculación intraperitoneal de virus coxackie en ratones⁷:

1. En la **fase inicial o de viremia**, el virus pasa al sistema circulatorio a través de la vía respiratoria o digestiva, y desde el torrente sanguíneo alcanzaría los tejidos por los que tiene un mayor tropismo. Durante esta fase (entre los días 0 y 4) es cuando existe una mayor tasa de replicación viral tanto en sangre como en miocardio.
2. En una **segunda fase** se inicia una respuesta inflamatoria. Los niveles de varias citoquinas, de factor de necrosis tumoral y de interferón (IFN) se elevan antes de la aparición de las células del sistema inmune, lo que indica que dichas sustancias son producidas a nivel local por las células infectadas. Tras la infección, el mecanismo de lesión tisular es doble. Por un lado, la acción del propio virus puede provocar lesión y muerte celular. La proteasa 2A del coxackie puede inducir apoptosis y también está implicada en la destrucción de determinadas proteínas del citoesqueleto, como la distrofina o algunos sarcoglicanos⁷. El PVB19 se integra en el núcleo a través de un proceso de endocitosis y desencadena la detención del ciclo celular y la apoptosis mediada por una proteína, la NS-1 (nonstructural protein)⁸. El segundo mecanismo de lesión estaría provocado por la propia respuesta inflamatoria, protagonizada inicialmente por la inmunidad innata. En esta fase, las células implicadas son los

macrófagos, los neutrófilos y los linfocitos Natural Killer (NK) y algunas citoquinas como el IFN, al que por su relevancia le dedicaremos un capítulo a parte. Tras la respuesta inicial, se pone en marcha la inmunidad adquirida. Las células presentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas) interactúan con linfocitos T y B y aparecen anticuerpos específicos.

3. En esta segunda fase, se puede iniciar un fenómeno de autoinmunidad, con la formación de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos propios⁹. Estos antígenos miocitarios permanecían ocultos o “encriptados” y son expuestos al sistema inmunitario tras la lesión y destrucción tisular. La respuesta inflamatoria tiene por objeto erradicar el virus del miocardio y puede alcanzar la máxima intensidad entre 7 y 15 días después del inicio de la enfermedad.
4. En la **tercera fase** podemos encontrar 4 escenarios distintos (figura 2):
 - a. Tras una respuesta inmunológica efectiva se erradica el virus y cesa la inflamación, produciéndose la curación.
 - b. Se produce la eliminación del virus y el cese la respuesta inflamatoria pero existen secuelas importantes como consecuencia del daño provocado. La necrosis, fibrosis y aparición de tejido cicatricial condicionan una disfunción crónica (miocardiopatía dilatada).
 - c. La respuesta inflamatoria se perpetúa tras la eliminación del virus y aparece una miocardiopatía dilatada (inflamatoria)⁹. Se genera un fenómeno de autoinmunidad con linfocitos T y anticuerpos dirigidos hacia antígenos propios (cadenas pesadas de α -miosina, receptores β -1, β -2) que han sido expuestos al sistema inmunológico después de la destrucción tisular.

- d. La respuesta inflamatoria es ineficaz y el virus permanece en el miocardio (miocardiopatía vírica).

Figura 2. Evolución de la miocarditis aguda

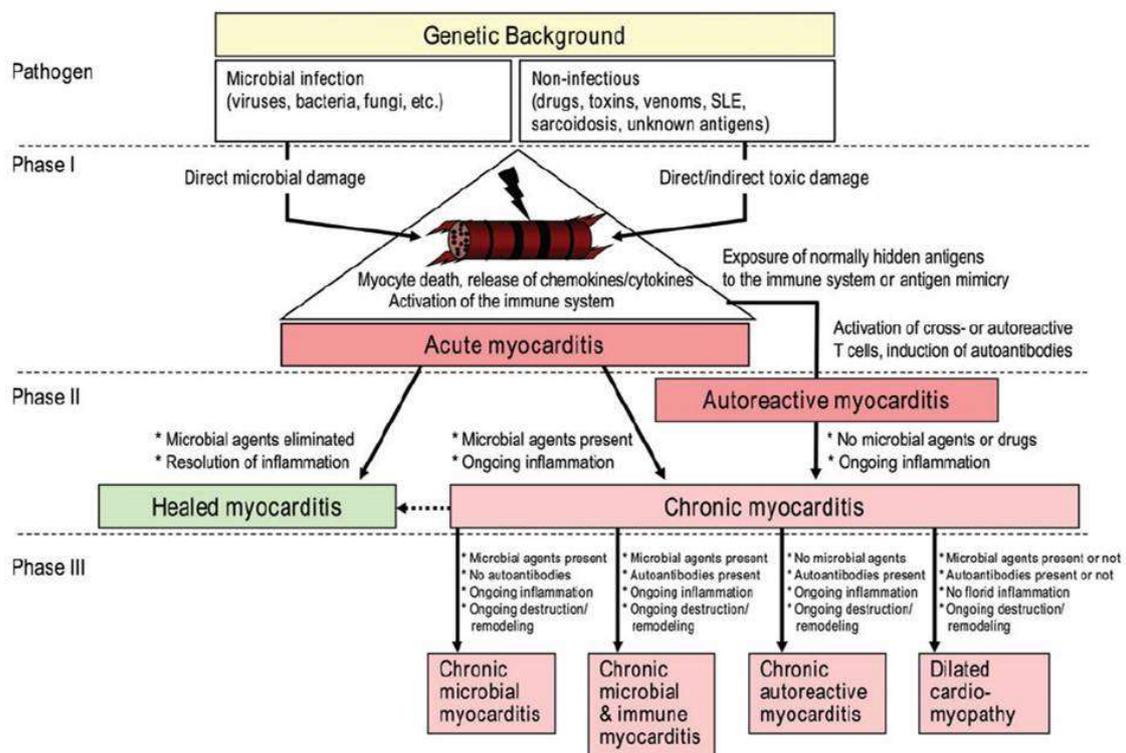


Imagen obtenida de Caforio et al. European Heart Journal (2013) 34, 2636–2648.

1.3 DIAGNÓSTICO

Para poder establecer un diagnóstico de certeza es necesario la realización de una BEM. Al tratarse de una definición histológica (“miocarditis aguda” o inflamación del miocardio), es necesario confirmar la existencia de un infiltrado inflamatorio. La BEM es una técnica invasiva y no exenta de riesgos. Las complicaciones mayores como muerte o perforación miocárdica ocurren en el 0.5-1% de los casos y en el 5-10% en los pacientes de menor peso y edad^{10,11}. Clásicamente, se utilizaban los criterios diagnósticos conocidos como criterios de Dallas (1987)¹², estableciéndose el diagnóstico de miocarditis aguda ante la presencia de células inflamatorias y necrosis, o de miocarditis “borderline”, cuando se observaba inflamación sin necrosis. Se trata de unos criterios cualitativos, con variaciones importantes entre observadores y con una baja sensibilidad. Debido a la naturaleza parcheada de la enfermedad se necesitan hasta 17 muestras para alcanzar una sensibilidad del 80%³. Este hecho, junto a la naturaleza invasiva de la técnica y la ausencia de un tratamiento específico que demostrara mejorar el pronóstico, hizo que la BEM cayera en desuso, especialmente en población pediátrica. En los últimos años, con la aparición de técnicas inmunohistoquímicas y la realización de PCR vírica en miocardio, se ha incrementado de forma importante la sensibilidad de la biopsia¹. El diagnóstico de inflamación miocárdica se establece ante la presencia de ≥ 14 células mononucleares con ≥ 7 linfocitos CD3 por mm^2 de tejido miocárdico^{1,13}. La mejora en el diagnóstico, juntamente con la aparición de posibles tratamientos dirigidos en función de los hallazgos histológicos, ha provocado un renovado interés por esta técnica diagnóstica. La obtención de las muestras (se recomienda un mínimo de 3)³ se realiza mediante un biotomo de 6 French. Algunos estudios indican que la sensibilidad

de la prueba es mayor cuando éstas se obtienen de la pared libre del ventrículo izquierdo, pero otros no hallan diferencias significativas^{1,14}.

Dentro de las pruebas complementarias no invasivas existen algunas de gran utilidad. Entre ellas, destacan el electrocardiograma (ECG), el ecocardiograma, la analítica general con marcadores cardíacos, los estudios microbiológicos con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, polymerase chain reaction) y la cardioponancia magnética (CRM). Destacaremos los aspectos más importantes de todas ellas:

1.3.1 Electrocardiograma:

Aunque está alterado en la mayoría de los pacientes, no existe ningún hallazgo específico y un ECG normal no descarta la enfermedad. Los hallazgos más frecuentes son voltajes disminuidos, alteraciones del segmento ST y de la onda T¹⁵. En pacientes adultos, algunas de las alteraciones se han relacionado con una peor evolución. Entre éstas, destaca la presencia de arritmias ventriculares, un segmento QRS ancho, el bloqueo auriculoventricular¹⁵ o un ángulo QRS-T superior a 100°¹⁶.

1.3.2 Ecocardiograma:

Los hallazgos son variables y poco específicos⁴. Se puede observar disfunción ventricular, global o segmentaria, disminución o incremento del grosor de las paredes y dilatación de las cavidades. De forma característica, en la presentación fulminante, se observa unas cavidades de tamaño normal, disfunción ventricular severa e incremento del grosor de las paredes por edema. El grado de disfunción tiene implicaciones pronósticas¹⁷. También la presencia de disfunción del ventrículo derecho ha sido

descrito como un signo ominoso. La presencia de líquido pericárdico puede ayudar al diagnóstico y se debe a la implicación del pericardio en el proceso inflamatorio.

1.3.3 Marcadores de lesión miocárdica:

Aunque las troponinas suelen estar elevadas en los pacientes con miocarditis aguda, no se trata de marcadores específicos de esta enfermedad ya que pueden elevarse en otras patologías cardíacas: infarto de miocardio y en menor grado, en pacientes con insuficiencia cardíaca de cualquier etiología. Por otro lado, valores normales de troponinas no descartan la enfermedad. En pacientes adultos con miocarditis aguda, valores más elevados no se han asociado a una peor evolución¹⁷.

1.3.4 Estudios microbiológicos:

Las serologías no han demostrado tener gran utilidad como parte del estudio etiológico¹. Unas IgG positivas pueden ser indicativas de una infección pasada o en el caso de un neonato o de un lactante, tener un origen materno. Las IgM pueden ser negativas en la fase inicial o bien reflejar la presencia de una infección vírica concomitante no relacionada con el proceso cardiológico. Aunque el valor de la PCR en sangre no está descrito en pacientes adultos, si lo está en el caso de los pediátricos¹⁸, dónde dicha técnica parece ser de gran utilidad para establecer el origen etiológico de la enfermedad. Este hecho podría ser debido a diferencias en el sistema inmunitario o bien a que en los pacientes pediátricos, la miocarditis aguda suele producirse en el contexto de una primoinfección, mientras que en los adultos es más frecuente que sea secundaria a una reactivación de una infección pasada. La utilidad de la PCR vírica en biopsia cardíaca si que ha sido ampliamente descrita en pacientes adultos con resultados variables. Existen

múltiples series que describen una elevada incidencia de de genoma viral en tejido miocárdico en pacientes con miocardiopatía dilatada. Tras estos hallazgos, algunos autores sugieren que muchas de estas miocardiopatías catalogadas como idiopáticas, podrían tener un origen viral¹⁹. Por otro lado, virus como el PVB19 han sido hallados en necropsias de pacientes sin miocardiopatía, fallecidos por otras causas²⁰.

Estos datos sugieren que algunos virus (PVB19, herpes), después de una primoinfección, pueden quedarse acantonados en distintos órganos y su presencia no siempre implica patología. Por ello, es fundamental diferenciar entre un virus en estado latente de otro activo y responsable de enfermedad. Una carga viral elevada, así como la presencia de RNA apoyaría el papel etiopatogénico del virus²¹.

1.3.5 Cardiorresonancia magnética:

Se trata de una prueba no invasiva cuya utilidad ha sido descrita en varios estudios con pacientes adultos. Los criterios diagnósticos de miocarditis aguda para CRM fueron establecidos en el año 2009, y son conocidos como criterios de Lake²². El diagnóstico se basa en la detección de hallazgos compatibles con un proceso inflamatorio:

- a. Hiperemia: se observa aumento de intensidad en T1 tras la administración de gadolinio en fase precoz.
- b. Edema: se observa aumento de intensidad de la señal del músculo cardíaco en T2 respecto a la del músculo esquelético.
- c. Necrosis y fibrosis: presencia de captación tardía de gadolinio en T1.

La presencia de 2/3 criterios permite establecer el diagnóstico con una precisión del 79%, una sensibilidad del 81% y una especificidad del 71%²². La sensibilidad se reduce

cuando la CRM se realiza después de dos semanas del diagnóstico, y varía también en función de la forma de presentación clínica²³: alcanza el 80% en los pacientes con un cuadro de dolor precordial (presentación infart-like)^{23,24}, se reduce al 57% en aquellos con miocardiopatía dilatada y al 40% en los pacientes con arritmias. La presencia de captación tardía de gadolinio ha sido descrita como un factor de mal pronóstico²⁵. En cuanto a la población pediátrica, son pocas las publicaciones que describen la utilidad como prueba diagnóstica de la CRM^{24,26,27} y los criterios de Lake²² no han sido validados en estos pacientes. Además, existe el inconveniente de que en los niños de menor edad se requiere sedación. Actualmente se está explorando la utilidad de nuevas técnicas, como el T1 y T2 mapping, que parecen incrementar de forma importante la sensibilidad de la CRM²⁸. A través de dichas técnicas es posible estimar el porcentaje de espacio extracelular (normal alrededor del 25%), que se incrementa en presencia de edema, necrosis o fibrosis. De nuevo, todos los estudios publicados son en población adulta.

1.4 EVOLUCIÓN

Tras un episodio de miocarditis aguda la mayor parte de los pacientes presentan una recuperación completa (60-80% de los casos)^{1,3}. El resto puede desarrollar una miocardiopatía dilatada, fallecer o presentar una disfunción ventricular severa y precisar un trasplante. En general, la evolución va a depender de la forma de presentación y de la gravedad de la misma. Entre los factores que han sido asociados a un peor pronóstico^{15,17,25} destaca el grado de disfunción del ventrículo izquierdo, la disfunción ventricular derecha, la presencia de trastornos de la conducción (QRS ancho), taquicardias ventriculares o la captación tardía de gadolinio en la CRM. En las formas de

presentación fulminante la mortalidad es muy elevada en las primeras horas, pero si se estabiliza al paciente es frecuente la recuperación íntegra de la función cardíaca²⁹. En estos casos puede ser necesario utilizar una asistencia mecánica con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation).

Si seleccionamos al subgrupo de pacientes con disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo del 50%), el 50-60% se recupera de forma espontánea, el 25-30% fallece o precisa trasplante y un 10-25% desarrolla una miocardiopatía dilatada^{1,3}.

1.5 TRATAMIENTO

1.5.1 Tratamiento convencional y medidas de soporte:

En cuanto a los pacientes con estabilidad clínica se recomienda el uso de los mismos fármacos que en el resto de pacientes con insuficiencia cardíaca de otras etiologías. Aunque la bibliografía es escasa, algunos autores han publicado que el uso de betabloqueantes se asocia a mejoría en la FEVI, a un menor número de hospitalizaciones y a una mayor supervivencia^{17,30}. También el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) parece asociarse a una mejor evolución³¹. Si que son abundantes los estudios experimentales (principalmente en ratones) que indican que betabloqueantes y IECAs pueden mejorar el pronóstico de estos pacientes^{32,33}. El uso de la digoxina no se recomienda en la miocarditis aguda, ya que en modelos experimentales se ha visto que aumenta la concentración de sustancias proinflamatorias e incrementa la mortalidad³⁴. Otro aspecto que suscita debate es en

que momento se debe suspender la medicación una vez se ha recuperado el paciente. Algunos expertos sostienen que ésta debe mantenerse durante 3 años desde el inicio del cuadro clínico³⁵. En cuanto al uso de antiinflamatorios no esteroideos, estudios experimentales han descrito una mayor mortalidad³⁶ con el uso de estos fármacos. Por ello, ante la presencia de dolor precordial intenso por afectación pericárdica, se recomienda utilizar la mínima dosis necesaria para el control de los síntomas.

En cuanto a los pacientes con formas de presentación fulminantes, las medidas de soporte vital son fundamentales en la fase aguda y puede ser necesario la utilización de la ECMO o dispositivos de asistencia ventricular mecánica. Por su simplicidad, la ECMO podría ser el tratamiento de primera elección, cambiando a dispositivos de asistencia de larga duración en aquellos casos que no presenten signos de recuperación espontánea. Con esta aproximación, la supervivencia en la forma fulminante es del 64%²⁹.

Además, dada la naturaleza infecciosa de la enfermedad y el papel etiopatogénico de la propia respuesta inmunológica, son numerosas las publicaciones que describen el uso de fármacos antivirales, inmunosupresores o inmunomoduladores. Pero al tratarse de una enfermedad con un elevado potencial de recuperación espontánea no puede descartarse que dicha mejoría sea atribuible a la evolución normal de la propia enfermedad. Por ello, parece adecuado extraer conclusiones sólo a partir de estudios prospectivos randomizados o de series largas de pacientes.

1.5.2 Tratamiento inmunosupresor:

Un metanálisis que revisa todos los estudios randomizados existentes en la literatura³⁷, concluye que el tratamiento con corticoides mejora de forma discreta la FEVI y puede ser beneficioso para reducir el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTDVI), aunque las diferencias no son estadísticamente significativas. En cuanto a la evolución, no existen diferencias en la mortalidad o la necesidad de trasplante. El tratamiento combinado de corticoides con otros inmunosupresores (ciclosporina, azatioprina) incrementa estos efectos, aunque las diferencias en cuanto al DTDVI siguen sin alcanzar significación estadística, y tampoco se observan diferencias en cuanto a la evolución. En cuanto a los distintos estudios randomizados, no todos tienen las mismas características, y en este sentido, queremos destacar dos de ellos. En el primero, Mason et al³⁸ seleccionan 111 pacientes diagnosticados de miocarditis aguda por BEM y los randomiza en dos grupos sin encontrar diferencias significativas entre los que reciben tratamiento inmunosupresor (corticoides y ciclosporina) y los que no. En este estudio no se realiza determinación de PCR vírica en miocardio, por lo que es posible que algunos de los casos tratados tuvieran una PCR positiva. En estos pacientes, la inmunosupresión podría jugar un papel nocivo en su evolución. Frustaci et al³⁹, en un trabajo retrospectivo con 41 pacientes tratados con inmunosupresión, observaron que la mayoría de los pacientes que habían presentado una buena respuesta al tratamiento tenían una PCR negativa en miocardio. Por el contrario, la mayoría de los que no habían respondido al tratamiento o que habían empeorado tras el mismo, tenían una PCR positiva. El mismo Frustaci es el autor de la segunda publicación que queremos destacar⁴⁰. Se trata de un estudio prospectivo randomizado con 85 pacientes adultos

con miocardiopatía dilatada de más de 6 meses de evolución, signos de inflamación en la BEM y PCR vírica negativa en miocardio. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: unos recibieron tratamiento convencional y otros corticoides y azatioprina además del tratamiento convencional. En esta ocasión el autor si halló diferencias significativas en la FEVI, en la reducción del DTDVI y en la evolución de los pacientes.

A raíz de este estudio se cobró conciencia de que el tratamiento inmunosupresor puede beneficiar a algunos, pero no a todos los pacientes con miocardiopatía inflamatoria y que la BEM es fundamental para dirigir el tratamiento. De acuerdo con estos datos, el Grupo de Trabajo de Enfermedades Miocárdicas y Pericárdicas de la Sociedad Europea de Cardiología, concluye que el tratamiento inmunosupresor debe ser considerado en aquellos pacientes con miocarditis y PCR vírica negativa³.

1.5.3 Tratamiento inmunomodulador:

Dentro de los fármacos con efectos inmunomoduladores, el más ampliamente utilizado son las gammaglobulinas. Los estudios randomizados en adultos no han demostrado que su uso mejore la FEVI ni el pronóstico de los pacientes con miocarditis aguda. Un metaanálisis que valora la utilidad de las gammaglobulinas en la miocarditis aguda concluye que su uso no está justificado en pacientes adultos⁴¹. No existen estudios randomizados con pacientes pediátricos y su posible utilidad es más controvertida en esta población. Aunque no existe una evidencia clara, dos estudios pediátricos apoyan su uso. En el primero, los pacientes tratados con gammaglobulinas presentaron una mejor evolución respecto a un control histórico sin tratamiento⁴². El segundo es un estudio que recomienda su utilización en niños con un cuadro simultáneo de miocarditis

y encefalitis de origen infeccioso⁴³. A partir de los resultados del primero, el uso de gammaglobulinas está muy extendido en la población pediátrica.

1.5.4 Tratamiento antibiótico y antiviral:

Varios estudios describieron que un número importante de pacientes con miocardiopatía inflamatoria tenían una PCR vírica positiva en miocardio y que la persistencia de virus se asociaba a una peor evolución^{19,44}. Estudios experimentales en ratones describen efectos beneficiosos con tratamiento antiviral^{45,46}. Los posibles beneficios se obtendrían cuando se emplean en una fase precoz (y posiblemente preclínica) de la enfermedad. En un estudio que valoraba la eficacia del tratamiento antiinfeccioso específico, los autores trataron a 41 pacientes y lo compararon con un grupo control de 52 pacientes⁴⁷. Aquellos que recibieron tratamiento presentaron una mejoría significativa de la FEVI. Los dos grupos no eran homogéneos y en el grupo tratado la mayoría de los pacientes eran positivos para *Chlamydia Trachomatis*. Sólo 17 pacientes del grupo tratado tenían PCR vírica positiva y todos ellos a herpes virus.

A parte de los tratamientos antiinfecciosos específicos, uno de los fármacos que ha despertado mayor interés es el interferón-beta (IFN β).

-Interferón-Beta: los efectos antiinfecciosos, antiproliferativos e inmunomoduladores de estas citoquinas son muy complejos y han sido profusamente descritos en distintos trabajos publicados⁴⁸⁻⁵⁰. La importancia del IFN en el control de las infecciones víricas lo demuestra el hecho de que muchos virus dedican una parte de su genoma a la síntesis de proteínas destinadas a evitar la acción de estas citoquinas. Su propio nombre lo adquiere por “interferir” con el ciclo de replicación viral. A pesar de la abundancia de información sobre sus distintos y complejos mecanismos de acción, continúan habiendo

muchos aspectos desconocidos. Hacer una descripción detallada sobre el papel del IFN en el control de las infecciones víricas está fuera del alcance de este trabajo.

Existen varias familias de interferones y dentro de la familia IFN tipo I, existen 13 subtipos de IFN α y uno de IFN β ⁴⁸⁻⁵⁰. Su producción se induce a partir del reconocimiento de ciertas moléculas asociadas a los agentes patógenos (PAMPS, pathogen-associated molecular pattern). En el caso de los virus, las principales PAMPS son los ácido desoxirribonucleico (ADN) y ribonucleico (ARN). El reconocimiento de dichas moléculas virales desencadena, entre otras cosas, la producción de IFN en las células infectadas. Este IFN tiene una acción antiviral directa y otra indirecta por activación del sistema inmunológico. Su acción antiviral directa puede provocar la detención de la replicación viral en la célula infectada o la apoptosis de la misma, así como conferir un estado de protección antiviral en las células vecinas. Esto se consigue mediante la inducción de la expresión de centenares de genes. Por otro lado, el IFN promueve la expresión en la superficie celular de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, major histocompatibility complex), la activación de los macrófagos, los linfocitos T CD4 y CD8, los linfocitos B y la producción de anticuerpos. Su utilidad en la erradicación de virus ha sido documentada en infecciones como la hepatitis C, en donde su máxima eficacia se consigue cuando se administra como tratamiento coadyuvante, asociado a otros fármacos como la ribavirina. Ha sido descrito que casos resistentes al tratamiento se asocian a niveles elevados de IFN endógeno. En estos casos, el desarrollo de resistencias, podría ser en parte responsable de la cronificación o progresión de la infección. En el caso de la miocarditis por coxackie, estudios experimentales demuestran que defectos en la síntesis de IFN β se relacionan con una mayor susceptibilidad y una

peor evolución⁵¹. De la misma manera, se ha visto que niveles más elevados de IFN β se asocian a una mejor evolución.

En un estudio no randomizado, 22 pacientes con miocardiopatía dilatada con PCR positiva para adenovirus o enterovirus, fueron tratados con IFN β durante 6 meses⁵². La mayoría presentó una mejoría clínica y de la FEVI, y en todos los casos el virus fue erradicado al finalizar el tratamiento. Posteriormente, un estudio randomizado mostró unos resultados más discretos⁵³. A diferencia del estudio previo, la mayor parte de los pacientes incluidos tenía una PCR positiva para PVB19. Los autores concluyeron que el IFN β podría ser más eficaz en el tratamiento de la miocardiopatía por enterovirus o adenovirus que en la secundaria a PVB19 o HHV6. En estos pacientes, el IFN β reduce la replicación viral, mejora la disfunción endotelial con disminución de la sintomatología y mejoría de la clase funcional, pero no erradica el virus ni provoca cambios significativos en la función cardíaca⁵⁴. Otros autores pusieron en duda el papel patogénico del PVB19. Varios estudios con necropsias, hallaron una elevada incidencia de genoma de PVB19 en miocardio de pacientes sin patología cardíaca subyacente, que habían fallecido por causas no cardiológicas^{20,21,55,56}. A pesar de que su papel como responsable de la miocarditis aguda ha sido ampliamente descrito⁵⁷⁻⁵⁹, parece evidente que no todo PVB19 hallado en miocardio implica infección activa. Tras una primoinfección benigna, el PVB19 puede persistir en un estado de latencia, acantonado en distintos tejidos por los que muestra tropismo (articulaciones, gónadas, miocardio). El 70-80% de los adultos tienen IgG postiva para PVB19, indicando una infección pasada^{20,21}. De éstos, muchos presentan una PCR positiva en miocardio, sin cardiopatía subyacente. Algunos pacientes con miocardiopatía-PVB19 positivo que recibieron tratamiento con IFN β en

los estudios publicados podrían tener una miocardiopatía de origen distinto (metabólica, familiar o genética), sin que el PVB19 tuviera un papel etiopatogénico en el desarrollo de dicha enfermedad. Dichos pacientes no presentarían ninguna mejoría con IFN β y ello podría infravalorar la utilidad del tratamiento. Por lo tanto, de cara a valorar la eficacia de un tratamiento, es fundamental diferenciar una infección activa de una infección latente. Se ha descrito que un número elevado de copias de genoma viral (>500 copias/ μ g) y la presencia de ARN serían indicativos de infección activa^{21,60}. Los mismos autores han descrito que dichos hallazgos se asocian a la presencia de un infiltrado inflamatorio. La ausencia de inflamación, que va asociada a un menor número de copias de genoma viral, apoyaría el diagnóstico de infección latente.

Protocolo de Miocarditis Aguda Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron

En febrero de 2015 diseñamos un nuevo protocolo diagnóstico y terapéutico de la miocarditis aguda en pacientes pediátricos (figuras 3 y 4). El protocolo fue consensuado con las distintas unidades y servicios implicados en el manejo de los pacientes críticos. Dicho protocolo incluye la realización de las pruebas diagnósticas no invasivas (o mínimamente invasivas) cuya utilidad ha sido descrita en pacientes adultos. En cuanto a las técnicas invasivas como la BEM, su uso se reserva a casos seleccionados. En pacientes adultos, no así en pacientes pediátricos, existe una guía de consenso sobre cuando realizar una BEM⁶¹. Se sabe además, que el riesgo de ésta en pacientes pediátricos es superior al existente en la población adulta.^{10,11} Por otra parte, está ampliamente descrito que la miocarditis aguda es una enfermedad con elevadas posibilidades de curación espontánea y que las medidas de soporte vital son las únicas

que han demostrado ser fundamentales en estos pacientes. Por este motivo, en nuestro protocolo, el uso de la BEM y el tratamiento específico se reservan para los pacientes más graves y aquellos que presenten una mala evolución, sin signos de curación espontánea (figura 3). El tratamiento específico se decide en función del resultado de la BEM (figura 4).

En caso de confirmación de una infección vírica, se utilizan antivirales específicos cuando los haya, como aciclovir en caso de virus herpes o ganciclovir en caso de infección por citomegalovirus (CMV). El IFN β se reserva para aquellos pacientes con infecciones por virus en los que su uso ha demostrado algún beneficio (adenovirus, enterovirus y PVB19)⁵²⁻⁵⁴. Para ello es fundamental que con la BEM se obtengan varias muestras procedentes de distintas regiones del corazón y se determine la PCR para virus en miocardio. Para disminuir el riesgo de perforación, las muestras las obtenemos del lado derecho del tabique interventricular y no de la pared libre. Se obtienen 6 muestras de diferentes regiones del septo, de las cuáles 4 se envían a Anatomía Patológica y 2 a Microbiología para estudio de PCR vírica. Ante la falta de experiencia en la población pediátrica, la duración del tratamiento y las dosis del mismo se decidieron conjuntamente con el Servicio de Farmacia, en función de lo que estaba descrito en pacientes adultos con miocardiopatía vírica y en pacientes pediátricos afectados de otras patologías^{52-54, 62}. Otro aspecto importante de nuestro protocolo es el uso de esteroides asociado al tratamiento antiviral en caso de infección vírica. Sabemos que en el contexto de una infección vírica, una respuesta inflamatoria excesiva constituye parte del problema. El uso de corticoides en dicho contexto forma parte de nuestra práctica clínica habitual y son cada vez más frecuentes las publicaciones que recomiendan dicha

estrategia terapéutica⁶³. En aquellos casos en los que se observa inflamación y la PCR vírica es negativa, se utilizan exclusivamente fármacos inmunosupresores. Dentro de estos, los corticoides, la azatioprina y la ciclosporina son los más descritos en la literatura. Las ciclosporina y la azatioprina son fármacos que se utilizaban inicialmente en el paciente trasplantado, pero en los últimos años han sido substituidos respectivamente por tacrolimus y micofenolato mofetilo. Éstos presentan una eficacia similar o superior con un mejor perfil de seguridad⁶⁴. Es por este motivo que en nuestro protocolo decidimos utilizar micofenolato mofetilo y corticoides para tratar a los pacientes con inflamación y PCR vírica negativa.

Ante un resultado de la BEM con ausencia de inflamación y PCR vírica negativa, se mantiene el tratamiento convencional de la insuficiencia cardíaca, sin añadir ningún tratamiento específico.

Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la miocarditis aguda del Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.

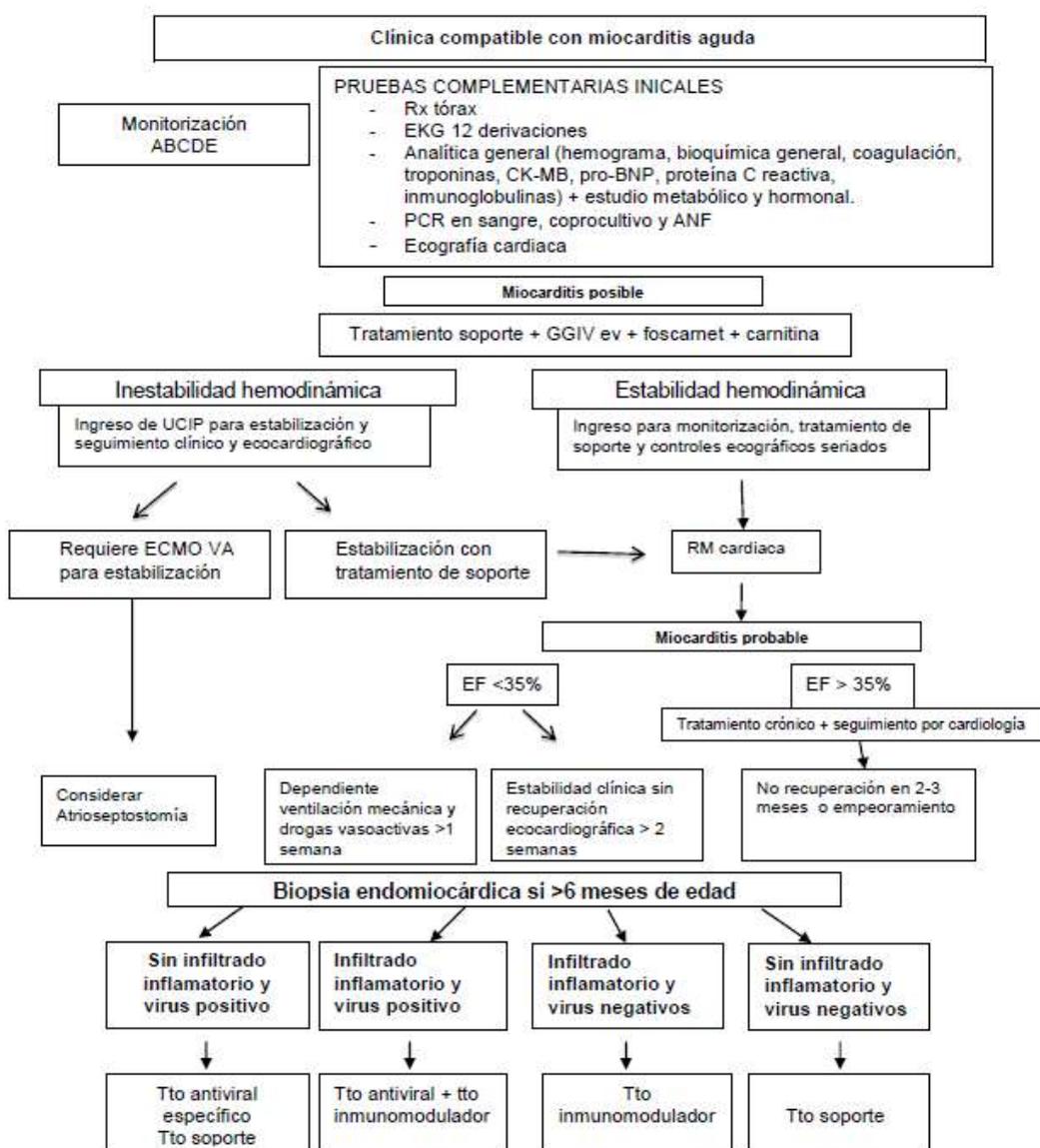


Figura 4. Algoritmo terapéutico de la miocarditis aguda del Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.

TRATAMIENTO INICIAL

- **Gammaglobulinas:** 2g/kg durante las primeras 48h del ingreso (1g/kg/día)
- **Tratamiento con Foscarnet** hasta obtener los resultados de las PCR víricas
- **Tratamiento de soporte ICC:**
 - Soporte cardiocirculatorio: ECMO, asistencia ventricular
 - Tras estabilización: tratamiento habitual de la ICC:
 - **Captopril** 0,1mg/kg/8h si lo permite la TA y no existe disfunción renal significativa). Dosis a alcanzar 0,5-0,1 mg/kg /día.
 - **Carvedilol** dosis inicial 0,1mg/kg/día repartida en dos dosis

TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DE LA BIOSPIA

- **Infiltrado inflamatorio sin virus :** corticoides y MMF
- **Infiltrado inflamatorio con virus** corticoides y tratamiento antiviral
- **Ausencia de infiltrado inflamatorio con virus:** tratamiento antiviral
- **Ausencia de infiltrado inflamatorio y virus negativo:** tratamiento de ICC.

INMUNOABSORCIÓN

Se valorará en pacientes con títulos elevados de Autoanticuerpos anti- β_1 y anti- β_2 (>15 U/ml). Se realizarán 5 sesiones a días alternos y se valorará la respuesta y la determinación de anticuerpos.

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS PRINCIPAL

1. Los pacientes pediátricos con el diagnóstico de miocarditis aguda que presentan una fracción de eyección del ventrículo izquierdo severamente reducida (FEVI <35%), disfunción severa del ventrículo derecho y trastornos de conducción con ensanchamiento del QRS en el ECG, tienen un riesgo mayor de muerte o necesidad de trasplante cardíaco en el seguimiento a largo plazo.

2.2 HIPÓTESIS SECUNDARIAS

1. Los pacientes pediátricos con el diagnóstico de miocarditis aguda que presentan una fracción de eyección del ventrículo izquierdo severamente reducida, disfunción severa del ventrículo derecho y trastornos de conducción con ensanchamiento del QRS, tienen un riesgo mayor de presentar un shock cardiovascular refractario que requiera el uso de técnicas de asistencia ventricular durante el debut de la enfermedad.
2. La utilización de BEM en pacientes con miocarditis aguda es una técnica segura cuando se utiliza en pacientes seleccionados.

El tratamiento específico guiado por los resultados de la BEM en pacientes con mala evolución clínica mejora la fracción de eyección del ventrículo izquierdo sin presentar efectos secundarios relevantes.

2.3 OBJETIVOS

1. Realizar un estudio descriptivo de una serie de pacientes entre 0 y 18 años, diagnosticados de miocarditis aguda. Se describirán las distintas características clínicas y demográficas, el resultado de las diferentes exploraciones complementarias y la evolución a corto y largo plazo de los pacientes.
2. Describir aquellos factores que se asocian a una peor evolución, entendida como la necesidad de utilización de dispositivos de asistencia ventricular y el fallecimiento del paciente o la necesidad de trasplante.
3. Describir la utilidad y los riesgos de la BEM en una población pediátrica con miocarditis aguda.
4. Valorar la utilidad de un tratamiento específico en pacientes con miocarditis aguda, así como describir los efectos secundarios del mismo.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se compone de dos partes:

Estudio descriptivo: se analizan distintas variables de una base de datos de pacientes diagnosticados de miocarditis aguda, a partir de datos recogidos de forma retrospectiva (cohorte antigua de pacientes, desde abril 2007 hasta junio 2010) y prospectiva (pacientes incluidos una vez elaborada nuestra base de datos, desde julio 2010 hasta septiembre de 2018).

Estudio casos control: en cuanto a la valoración de la utilidad del protocolo diagnóstico y del tratamiento específico, se compara la evolución del **grupo tratado** (pacientes diagnosticados desde febrero de 2015, momento en que se pone en práctica el nuevo protocolo, hasta septiembre de 2018) con el **grupo control** (pacientes diagnosticados desde abril de 2007 hasta enero de 2015).

3.1 SELECCIÓN DE PACIENTES

En este estudio se incluyen todos los pacientes entre 0-18 años, diagnosticados de miocarditis aguda en nuestro centro o en un centro emisor, desde abril de 2007 hasta septiembre de 2018.

3.2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de miocarditis aguda se establece ante la presencia de un cuadro clínico compatible (insuficiencia cardíaca de nueva aparición, shock cardiogénico, trastornos del ritmo o dolor precordial intenso) con una BEM que confirme el diagnóstico o bien,

en su defecto, una CRM compatible.

En todo paciente con sospecha clínica de miocarditis aguda se realizan las siguientes exploraciones complementarias:

3.2.1 Analítica general:

Al ingreso se realiza una analítica con hemograma, estudio de la función renal y hepática, ionograma, determinación de la proteína C reactiva, marcadores de lesión miocárdica (troponinas, creatina cinasa 2, como isoenzima cardíaca de la creatina cinasa) y el péptido natriurético cerebral. Desde abril de 2007 hasta junio de 2015 la troponina determinada en nuestro laboratorio fue la troponina T. Desde julio de 2015 hasta la actualidad se obtiene de forma rutinaria la troponina I. Los valores de referencia utilizados son los que constan en nuestro laboratorio, considerándose valores normales aquellos inferiores a 0.014 µg/L para la troponina T e inferiores a 0.04 µg/L para la troponina I. Para la creatina cinasa 2 se consideran valores normales inferiores a 5 µg/L. La determinación de péptido natriurético cerebral se realiza de forma sistemática desde febrero de 2015. Se consideran valores normales de aquellos inferiores a 100ng/ml.

3.2.2 Electrocardiograma:

En el momento del ingreso se realiza un electrocardiograma de 12 derivaciones. En función de la clínica, durante el ingreso se realizan ECG de control. Los parámetros analizados se detallan a continuación, y se comparan con los valores de referencia descritos como normales^{65,66} para la edad y el sexo del paciente:

- a. la existencia de voltajes disminuidos.
- b. alteración de la repolarización, considerándose patológico el aplanamiento o la negativización de las ondas T en derivaciones de miembros distintas de aVR o DIII, o en derivaciones precordiales en función de la edad.
- c. presencia de ondas Q patológicas.
- d. ensanchamiento del segmento QRS (duración superior a la considerada normal para la edad).
- e. alteraciones del segmento ST, con elevaciones o descensos patológicos.
- f. presencia de trastornos del ritmo como extrasistolia supraventricular o ventricular o bloqueos de segundo o tercer grado.
- g. medición del ángulo QRS-T, midiendo el ángulo en el plano frontal y considerándolo ancho cuando es superior a 100° , tal como ha sido previamente descrito en pacientes adultos¹⁶.

3.2.3 Ecocardiograma:

Todos los estudios ecocardiográficos son realizados por un cardiólogo experto. Los ecógrafos utilizados son de la marca General Electric, los modelo vivid 7, vivid-i y E95. Se realiza un estudio ecocardiográfico al ingreso, a las 2 semanas y a los 6 meses, además de todos los que sean precisos en función de las necesidades clínicas del paciente. Las variables analizadas se describen a continuación y se determinan siguiendo las recomendaciones de las guías pediátricas⁶⁷:

- a. diámetros de cavidades, medidas en el plano paraesternal largo durante la telediástole (ventrículo y aurícula izquierda, ventrículo derecho) considerándose

- patológicos los valores superiores a 2 desviaciones estándar según la superficie
- b. grosor de septo interventricular y pared posterior del ventrículo izquierdo, medidas en el plano paraesternal largo durante la telediástole, y considerándose patológicos los valores superiores a 2 desviaciones estándar según el peso y la talla del paciente.
 - c. función del ventrículo izquierdo medida según el método de Teicholtz, considerándose como normal cuando es $\geq 55\%$.
 - d. función del ventrículo derecho, definida como normal, ligera, moderada o severamente disminuida en función de la excursión sistólica del anillo tricuspídeo o TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion), la presencia de regurgitación tricuspídea y la valoración subjetiva del explorador.
 - e. valores del Doppler tisular (velocidades de las ondas e', a' y S en cm/s medidas a nivel del anillo mitral y del septo interventricular) así como la relación E/e' a nivel del anillo mitral y septo, que ha demostrado ser una medida indirecta de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo⁶⁸.
 - f. presencia de regurgitación de las válvulas auriculoventriculares definida como ausente, mínima, ligera, moderada o severa en función de lo descrito previamente en la literatura⁶⁷.

Otros parámetros que podrían considerarse de interés, como la presencia o ausencia de líquido pericárdico, no fueron registrados en la mayoría de los pacientes.

3.2.4 Determinación de PCR y hemocultivo:

En el momento del ingreso se obtienen muestras de sangre y secreciones respiratorias. Las muestras respiratorias se obtienen por aspirado nasofaríngeo en los pacientes que están en respiración espontánea y mediante aspirado traqueal en los que precisan ventilación mecánica. Se obtienen muestras de tejido miocárdico en todos los pacientes a los que se se realiza una BEM, son trasplantados o en la necropsia si fallecen.

Se analizan las muestras para detectar genoma viral mediante la técnica de la PCR⁶⁹. Mediante la reacción en cadena de las polimerasas (enzimas cuya actividad es copiar secuencias de ADN) se obtiene un fotocopiado molecular de una parte del material genético. Por ello, la presencia de ínfimas cantidades de una secuencia específica de ADN viral se puede amplificar hasta hacerla visible. Utilizando un paso previo y con ayuda de las retrotranscriptasas, se puede detectar también ARN, que es el material genético presente en algunos virus.

En sangre y miocardio, los virus analizados son aquellos descritos previamente en la literatura como virus cardiotropos¹⁻⁴: PVB19, enterovirus, herpes simple I y II , HHV6, CMV, adenovirus y virus Epstein-Barr (VEB). En el caso de que la PCR en secreciones respiratorias sea positiva para un virus respiratorio, dicho virus es analizado también en las muestras de sangre y de miocardio. Se realiza hemocultivo para descartar infección bacteriana. No se realizan serologías de forma sistemática, ya que éstas no han demostrado ser de utilidad para el diagnóstico etiológico¹.

3.2.5 Cardiorresonancia magnética:

Los estudios se realizan en un equipo de 1'5T (Magnetom Avanto, Siemens Medical System, Erlangen, Germany), utilizando bobina de cuerpo y bobina de superficie. Todos los estudios se realizan con sincronización cardíaca. Las secuencias utilizadas son: localizadores, secuencias de cine en sangre blanca (SSFP) para valorar función ventricular, secuencias potenciadas en T2 (T2W-STIR), secuencias T1 (TSE) antes y después de la administración de contraste endovenoso y de captación tardía del contraste ((PSIR-SSFP). El contraste utilizado es el gadolinio, administrando una dosis de 0.1-0.2 mmol/kg. Para el diagnóstico de miocarditis aguda se utilizan los criterios de Lake-Louise²².

En los pacientes en edad neonatal que están en respiración espontánea la prueba se realiza durante el sueño natural inducido por la ingesta. En la mayoría de los pacientes pediátricos con edad inferior a 5 años se precisa sedación. En los niños mayores de 5 años, la colaboración del paciente permite realizar el estudio sin sedación en la mayoría de los casos.

3.2.6 Biopsia endomiocárdica:

Aunque es necesario la confirmación histológica para obtener un diagnóstico de certeza, al tratarse de una exploración invasiva no exenta de riesgos¹⁰⁻¹¹, se protocolizó el uso de la BEM para realizarla en casos seleccionados (figura 3):

Pacientes mayores de 6 meses y peso superior a 8kg:

1. con un cuadro clínico de shock cardiogénico de causa desconocida que precisen canulación con ECMO. Estos pacientes son trasladados a la sala de hemodinámica donde se realiza una atrioseptostomía de descarga de las cavidades izquierdas. En dicho momento se realiza la BEM.
2. con un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca de nueva aparición, que presenten una disfunción ventricular severa (FEVI < 35%) con necesidad de soporte inotrópico y que no muestre ningún signo de mejoría tras > 1-2 semanas de evolución.
3. con un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca de nueva aparición, que presenten una disfunción ventricular severa (FEVI < 35%) en situación de estabilidad clínica, sin signos de mejoría ecocardiográfica tras más de 2 semanas de evolución.
4. con disfunción ventricular ligera o moderada (FEVI \geq 35% y < del 50%) que tras \geq 2-3 meses de seguimiento no presenten ningún signo ecocardiográfico de mejoría, a pesar del tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca.
5. paciente sin disfunción ventricular que presente un cuadro clínico compatible con miocarditis aguda (arritmias ventriculares, bloqueo auriculoventricular completo, dolor precordial intenso) sin mejoría del cuadro con medidas convencionales (tratamiento antiarrítmico, analgesia).

En aquellos pacientes de 6 meses o menores, con un peso igual o inferior a 8kg que presentan un cuadro clínico como los descritos previamente, la realización de la BEM se decide de forma individualizada, en función del riesgo y el potencial beneficio esperado.

La BEM se realiza con un biotomo estándar de paciente adulto, de 45cm de longitud, con un introductor de 6 French. Para el acceso venoso, la primera elección es la vena yugular derecha. En caso de imposibilidad para canalizar la vena yugular (derecha o izquierda), se opta por la vena femoral (derecha o izquierda). Se obtienen 6 muestras, todas ellas del lado derecho del tabique interventricular. Las muestras se recogen en un bote estéril con suero y 4 de ellas se envían 4 a Anatomía Patológica para realización de tinciones histológicas e inmunohistoquímica y 2 a Microbiología para determinación de PCR vírica en tejido cardíaco.

La presencia de inflamación se determina mediante las tinciones inmunohistoquímicas con los siguientes marcadores: CD45 (marcador linfocitario), CD20 (marcador de linfocitos B), CD3 (marcador de linfocitos T) , CD 68 (marcador de macrófagos) y C9 (marcador de isquemia). Se analiza la presencia de fibrosis, edema, hipertrofia de miocitos y necrosis mediante tinciones con hematoxilina-eosina y tricrómico de Mason. Para el diagnóstico de miocarditis se utilizan los criterios inmunohistológicos (presencia de ≥ 14 células mononucleares con ≥ 7 linfocitos CD3 por mm^2)¹³. Los virus analizados en miocardio fueron los mismos que los analizados en sangre (ver punto 3.2.4).

Las características microbiológicas e inmunohistoquímicas de estos pacientes se comparan con las observadas en un grupo de pacientes pediátricos con un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca de reciente aparición (< 3 meses) secundario a una miocardiopatía dilatada de origen genético.

3.3 TRATAMIENTO

Todos los pacientes reciben tratamiento con las medidas de soporte que se consideran necesarias por su situación clínica: soporte respiratorio, fármacos vasoactivos y en caso de shock cardiogénico refractario al tratamiento médico, asistencia circulatoria mecánica.

En nuestro centro, la asistencia circulatoria de primera elección es la ECMO venoarterial con canulación periférica (vena yugular derecha como vía venosa y carótida derecha como vía arterial). Desde julio de 2015, a todos los pacientes que precisan ECMO por canulación periférica, se les realiza una septostomía de descarga para descomprimir las cavidades izquierdas. La canulación cervical descarga las cavidades derechas, pero sólo de forma indirecta y parcial las izquierdas. Cuando el ventrículo izquierdo no se contrae, toda la sangre eyectada por el ventrículo derecho se acumula en su interior y se produce un incremento muy importante de la presión telediastólica. Esto compromete la perfusión coronaria, provoca isquemia subendocárdica y dificulta la recuperación ventricular. La septostomía de descarga se realiza en la sala de hemodinámica mediante el implante de un stent en el septo interauricular.

En cuanto al tratamiento específico, con fármacos inmunosupresores y antivirales, se utiliza desde Febrero de 2015, momento en que se inicia un nuevo protocolo diagnóstico y terapéutico. El tratamiento se utiliza exclusivamente en los casos más graves y con peor evolución (ver apartado 3.2.6 y figura 3) y se decide en función del resultado de la biopsia (figura 4):

1. En presencia de una biopsia con inflamación y PCR vírica negativa, los fármacos utilizados son metilprednisolona y micofenolato.
2. En presencia de una biopsia con inflamación y PCR vírica positiva se utiliza metilprednisolona y tratamiento antiviral
3. En presencia de una biopsia sin inflamación con PCR viral positiva, se emplea exclusivamente tratamiento antiviral.

El fármaco antiviral utilizado varía en función del resultado de la PCR en el miocardio. En caso de un resultado positivo para herpes virus simple I y II o HHV6, el fármaco empleado es el aciclovir. En el caso del CMV se utiliza ganciclovir. Para PVB19, enterovirus y adenovirus el tratamiento escogido es el IFN β , basándonos en experiencias positivas reportadas en la literatura⁵²⁻⁵⁴.

En cuanto a las dosis, en el caso del micofenolato se utiliza la misma que cuando se emplea como tratamiento inmunosupresor en pacientes trasplantados (20mg/kg/dosis cada 12 horas), ajustándose en función de los niveles en sangre y de la aparición de efectos secundarios (niveles deseados entre 2-4 μ g/ml). En el caso de la metilprednisona se utiliza una dosis inicial de 2mg/kg/día durante una semana, 1.5mg/kg/día la segunda semana y 1mg/kg/día durante 1 mes. La dosis de mantenimiento es de 0.4mg/kg/día, tal como está descrito en estudios publicados de pacientes adultos⁴⁰. En el caso del IFN β , se administra de forma subcutánea, en una sola dosis, a días alternos y tres veces por semana. La dosis utilizada se decidió conjuntamente con el Servicio de Farmacia de nuestro centro, basándonos en la experiencia descrita en pacientes adultos con miocardiopatía vírica⁵³ y en pacientes pediátricos con Esclerosis Múltiple⁶². En los pacientes con un peso igual o superior a 25 kg la dosis inicial es de 2×10^6 U durante la

primera semana, 4×10^6 U la segunda semana, alcanzándose la dosis de mantenimiento de 8×10^6 U a partir de la tercera semana. En los pacientes con un peso inferior a 25kg, la dosis inicial es de 2×10^6 U durante la primera semana, alcanzándose la dosis de mantenimiento de 4×10^6 U en la segunda semana.

A raíz de lo publicado en estudios previos^{40,52,53}, el tratamiento con IFN β y corticoides, así como el tratamiento inmunosupresor con micofenolato y corticoides, se mantiene durante 6 meses. El IFN β se administró en todos los casos como fármaco de Uso Compasivo. Para su uso se solicitó el permiso del Comité de Autorización de nuestro centro y los padres o responsables legales del paciente firmaron un consentimiento escrito. La publicación de los datos ha sido aprobada por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

En cuanto a los efectos secundarios descritos previamente⁵³, los más frecuentes son la aparición de un síndrome febril o pseudogripal y su incidencia disminuye de forma importante cuando el IFN β se introduce a dosis bajas y se incrementa de forma progresiva. En caso de presentarse, los síntomas desaparecen a los pocos días de suspender el tratamiento, pudiéndose reintroducir posteriormente. Otros efectos frecuentes son la elevación asintomática de los enzimas hepáticos, sin estar descrito casos de hepatopatía grave secundaria al tratamiento. Antes de iniciar el IFN β realizamos una determinación analítica de los enzimas hepáticos y durante el seguimiento se realizan analíticas de control. Tras comentar el tratamiento con la Unidad de Hepatología de nuestro centro se decidió que el criterio para suspender el tratamiento de forma temporal sería que el paciente presentara síntomas de toxicidad hepática (vómitos, náuseas, ictericia) juntamente con elevación de los enzimas

hepáticos o en pacientes asintomáticos con una elevación > 8 veces los valores normales para su edad. El tratamiento se reintroduce cuando los enzimas se han normalizado o descendido de forma significativa.

3.4 BASE DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.4.1 Diseño de la base de datos y recogida de información:

Se diseñó una base de datos con el programa SPSS con todas las variables clínicas descritas relativas a los datos generales, pruebas diagnósticas iniciales, tratamientos realizados, evolución clínica a las 2 semanas y 6 meses de tratamiento. Los datos fueron recogidos por un solo operador. Se adjunta el formulario de recogida de información con las variables registradas en cada apartado.

Inicialmente, se realizó un procedimiento de depuración en busca de valores perdidos que se completaron con la información de las historias clínicas, en caso de estar disponibles.

3.4.2 Selección de variables para el análisis de factores de riesgo

Definición de variables independientes:

Para el estudio de los factores de riesgo se seleccionaron las variables anteriormente descritas en la literatura como factores de riesgo así como también otras variables registradas no previamente reportadas.

Definición de variables dependientes:

Las variables dependientes utilizadas para el estudio de factores de riesgo fueron las siguientes:

1.Necesidad de Asistencia Mecánica:

0: No

1: Pacientes sometidos a tratamiento con ECMO o dispositivo de asistencia ventricular

2.Evolución clínica al final del estudio

0. Vivo sin necesidad de trasplante

1. Muerte o Trasplante

Definición de las variables independientes:

- a. Edad en meses como variable continua.
- b. Edad como variable categórica.
- c. Forma de presentación clínica. Variable categórica.
- d. Resultado de la PCR vírica en sangre, miocardio y secreciones respiratorias.
Variables categóricas.
- e. Valor de las troponinas. Variable continua.
- f. Valor de CKMB. Variable continua.
- g. Valor de proteína C reactiva. Variable continua.
- h. Fracción de eyección del VI al ingreso: Variable continua.
- i. Z Score del diámetro telediastólico del VI en al ingreso. Variable continua.
- j. Presencia de disfunción severa del VD: 0=No ; 1=Si.

- k. Presencia de hipertrofia septal o de pared posterior del VI, definida como valores del ZScore de la pared posterior y del septo interventricular >2 : 0=No ; 1=Si.
- l. Alteraciones en la Cardiorresonancia magnética. STIR positivo 0=No ; 1=Si; captación precoz de Gadolinio 0=No ; 1=Si , captación precoz de Gadolinio 0=No ; 1=Si, líquido pericárdico 0=No ; 1=Si.
- m. Presencia de QRS ancho ajustado para la edad del paciente: 0=No ; 1=Si.
- n. Presencia de un ángulo QRS-T superior a 100° : 0=No ; 1=Si.
- o. ECG con voltajes del QRS disminuidos para la edad del paciente: 0=No ; 1=Si.
- p. Presencia de ondas Q patológicas: 0=No ; 1=Si.
- q. Presencia de alteraciones del segmento ST definidas como elevación $> 1\text{mm}$ o descenso $> 0.5\text{mm}$ de la línea de base del ECG: 0=No ; 1=Si.
- r. Ondas T aplanadas o negativas en la cara lateral del VI (avL y V6 y DI): 0=No ; 1=Si.

3.4.3 Análisis estadístico:

Las variables introducidas en la base de datos fueron analizadas con paquete estadístico implementado en el programa PASW Statistics®, versión 18.0.0 (Statics Process for Social Sciences Inc, Chicago, IL).

Los resultados de recuento se describen en número de casos y porcentaje. Para aquellas variables cuantitativas asimétricas los resultados se expresan utilizando la mediana y rango y para las variables simétricas en forma de media \pm desviación típica.

Análisis univariado:

El análisis de variables cualitativas de 2 categorías se compararon mediante el test de Chi-cuadrado (χ^2). En caso de no cumplir sus normas de aplicación (frecuencia esperada < 5) se usó la prueba de F de Fisher con la corrección de continuidad en caso de presentar ceros. Se consideró un nivel de significación estadística con $p < 0.05$.

En las variables cuantitativas se utilizó el test de comparación de medias para muestras independientes T de Student con un nivel de significación $p < 0.05$.

Análisis Multivariado:

Una vez terminado el análisis univariado, se realizó un análisis de regresión logística univariable para evaluar la relación entre todas las variables predictoras y las dos variables dependientes para el estudio de factores de riesgo. Todas las variables con una $p < 0.3$ y aquellas que se consideraron clínicamente relevantes a pesar de los valores de p más altos se introdujeron en el análisis multivariado con regresión logística para las dos variables dependientes seleccionadas, la necesidad de asistencia ventricular y la evolución clínica al final del estudio.

EL análisis utilizado en los modelos de regresión logística fue el de la prueba de razón de verosimilitud obtenido con el método BSTEP(LR). La bondad de ajuste del modelo estimado se calculó utilizando el coeficiente de determinación R^2 , que proporciona una medida del porcentaje de la variabilidad en el resultado que representan los predictores. La calibración, o ajuste, se evaluó comparando los números observados frente a los resultados esperados de cada resultado utilizando la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow y la discriminación se midió por el área bajo la curva utilizando la curva de características operativas del receptor (ROC).

Además, se ha estudiado el posible efecto de la presencia de variables de confusión en los modelos utilizando el criterio de Maldonado y Greenland en el que se considera necesario el ajuste del modelo final por una posible variable confundidora cuando el cambio del efecto entre el modelo ajustado y sin ajustar es superior al 10%.

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS

Desde abril de 2007 hasta septiembre de 2018, 41 pacientes (25 varones, 16 mujeres) presentaron 42 episodios de miocarditis aguda. Las principales características de los pacientes están descritas en la tabla 1. Un paciente (número 33) presentó dos episodios distintos. Entre el primero y el segundo transcurrió un año y tras el primer episodio el paciente había presentado una recuperación completa.

El diagnóstico de miocarditis se estableció por confirmación inmunohistológica en 14/42 (33.3%) casos: mediante BEM (11 episodios en 10 pacientes), mediante muestra de miocardio obtenida durante una cirugía abierta (en 2 pacientes) o en la necropsia, tras el fallecimiento del paciente (paciente número 27). En 27/42 (64.3%) casos, el diagnóstico se estableció ante la presencia de un cuadro clínico sugestivo juntamente con una CRM compatible. Un paciente (2.4%, paciente número 36) fue diagnosticado y tratado de forma empírica. La situación de inestabilidad hemodinámica, así como su bajo peso fueron criterios para contraindicar la CRM y la BEM.

La edad mediana de presentación fue de 25 meses (entre 9 días y 16,8 años). Según la edad los clasificamos en los siguientes grupos:

- a. Neonatos 6/42 casos (14.3%)
- b. Niños > 1 mes y < de 2 años 13/42 (30.9%)
- c. Niños de 2-10 años 11/42 (26.2%)
- d. Niños >10 años 12/42 (28.6%)

En cuanto a los antecedentes, 36/41 (87.8%) pacientes eran niños sin patología significativa previa y 5/41 (12.2%) tenían alguna enfermedad de base: 2 antecedentes hemato-oncológicos (leucemia activa, la paciente número 3 y un osteosarcoma en remisión, el paciente número 15), uno estaba en seguimiento por retraso psicomotor no filiado (paciente número 20), otro presentaba antecedentes reumatológicos (artritis de rodilla de repetición, el paciente número 37) y el último estaba afecto de una metabolopatía (trastorno de la beta-oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, paciente número 28).

Se consideró que el cuadro clínico podía ser de origen infeccioso en 40/42 episodios (95.2%), siendo catalogados los dos restantes como una miocarditis eosinofílica en el contexto de una leucemia (paciente número 3) y de origen reumático (paciente número 37). En este último, el episodio de miocarditis coincidió en el tiempo con un nuevo brote de artritis. Existía el antecedente de un cuadro infeccioso (fiebre y clínica respiratoria o un cuadro de origen gastrointestinal) en 34/40 episodios (85%) que precedió entre 0 y 64 días (mediana de 5.5 días) al episodio de miocarditis. Todos los cuadros infecciosos eran compatibles con un cuadro de origen viral, excepto el paciente número 24 que presentó un cuadro de miocarditis en el contexto de una infección por difteria. Dicho paciente, por decisión familiar, no había recibido las vacunas establecidas en el calendario vacunal.

-La forma de presentación clínica fue:

- a. shock cardiogénico con hipotensión arterial y necesidad de soporte vasoactivo en 17/42 (40,4%) casos.
- b. insuficiencia cardiaca en 13/42 (31%) casos.
- c. dolor torácico en 10/42 (24%), uno de ellos con clínica de insuficiencia cardiaca acompañante.
- d. trastornos del ritmo en 2/42 pacientes (4,6%).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas.

Número paciente	Sexo	Edad (meses)	Clínica	FEVI al ingreso	Ingreso en UCI	Asistencia mecánica	Evolución
1	mujer	0	shock cardiogénico	25	si	no	fallecimiento
2	varón	25	shock cardiogénico	35	si	ECMO	curación
3	mujer	132	dolor precordial	60	si	no	curación
4	mujer	11	shock cardiogénico	22	si	no	curación
5	varón	178	insuficiencia cardiaca	14	si	Berlin Heart	trasplante
6	varón	2	shock cardiogénico	30	si	no	trasplante
7	varón	168	dolor precordial	45	si	no	curación
8	mujer	168	dolor precordial	60	si	no	curación
9	varón	16	insuficiencia cardiaca	33	si	no	curación
10	mujer	7	shock cardiogénico	24	si	no	trasplante
11	mujer	150	insuficiencia cardiaca	35	si	no	curación
12	varón	0	shock cardiogénico	29	si	no	curación
13	varón	0	shock cardiogénico	30	si	no	curación
14	mujer	3	shock cardiogénico	23	si	no	curación
15	varón	100	insuficiencia cardiaca	30	no	no	curación
16	varón	1	insuficiencia cardiaca	27	si	no	trasplante

17	mujer	9	trastornos del ritmo	70	si	no	curación
18	varón	0	shock cardiogénico	42	si	no	curación
19	mujer	19	insuficiencia cardiaca	35	si	no	curación
20	varón	59	insuficiencia cardiaca	40	si	no	curación
21	varón	99	shock cardiogénico	20	si	ECMO	fallecimiento
22	mujer	26	insuficiencia cardiaca	17	si	no	trasplante
23	varón	26	insuficiencia cardiaca	32	si	no	curación
24	varón	79	shock cardiogénico	32	si	ECMO	fallecimiento
25	mujer	9	insuficiencia cardiaca	46	si	no	curación
26	mujer	36	shock cardiogénico	30	si	no	curación
27	varón	24	shock cardiogénico	24	si	ECMO	fallecimiento
28	varón	26	shock cardiogénico	20	si	ECMO	curación
29	varón	181	dolor precordial	65	no	no	curación
30	varón	202	dolor precordial	49	no	no	curación
31	varón	10	insuficiencia cardiaca	45	si	no	curación
32	varón	149	dolor precordial	57	no	no	curación
33	varón	9	shock cardiogénico	20	si	ECMO	curación
33	varón	21	shock cardiogénico	31	si	no	curación
34	varón	179	dolor precordial	70	no	no	curación
35	varón	0	insuficiencia cardiaca	33	si	no	curación
36	mujer	0	shock cardiogénico	15	si	no	curación
37	mujer	140	dolor precordial	65	no	no	curación
38	varón	171	dolor precordial	70	no	no	curación
39	mujer	11	insuficiencia cardiaca	18	si	ECMO	curación
40	varón	201	dolor precordial	54	no	no	curación
41	mujer	114	trastornos del ritmo	70	si	no	curación

En la tabla pueden observarse algunas de las características de los 41 pacientes (42 casos). El paciente número 33 tuvo dos episodios de miocarditis, el segundo un año después del primero. ECMO, oxigenación por membrana extracorpórea. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Los trastornos del ritmo consistieron en extrasitolia ventricular frecuente y bloqueo auriculoventricular completo.

Si analizamos la forma de presentación clínica en función del grupo de edad, en los neonatos predominaba el shock cardiogénico (5/6 (83.3%) vs 12/36 (33.3%); $p:0.032$) mientras que en los más mayores (niños > 10 años) fue más frecuente el cuadro clínico de dolor precordial (10/12 (83.3%) vs 0/30(0%); $p:0.000$).

Ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) 34/42 casos (80.9%). Durante la evolución requirieron tratamiento de soporte con drogas vasoactivas 31/42 casos (73.8%), asistencia respiratoria con ventilación mecánica 18/42 casos (42.9%) y asistencia circulatoria mecánica 8/42 casos (19%). La asistencia circulatoria utilizada inicialmente fue la ECMO con canulación cervical (7/8, 87.5%) y un dispositivo de asistencia mecánica biventricular en un caso (Berlin-Heart®, paciente número 5). En todos los pacientes, el motivo para iniciar el soporte circulatorio fue un cuadro de shock cardiogénico refractario al tratamiento médico, excepto en el paciente número 5, en el que se inició por deterioro progresivo de la función hepática y renal a pesar de la optimización del tratamiento médico. Cinco pacientes (5/8, 62.5%) presentaron al menos un episodio de parada cardiorrespiratoria y precisaron maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada previas al inicio de la asistencia circulatoria.

4.2 EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

4.2.1 Analítica:

El hemograma fue anodino o presentaba discreta leucocitosis en la mayoría de los casos y el valor de la proteína C reactiva estaba elevado en 32/42 casos (76.2%) con valores que oscilaban entre 0.12mg/dl y 25mg/dl (mediana de 0.9 mg/dl). Si los analizamos por la forma de presentación clínica, observamos que todos los pacientes con dolor precordial (10 pacientes) tenían valores elevados de proteína C reactiva y que fue este grupo de pacientes el que presentaba los valores más elevados (entre 0.63 y 15mg/dl, mediana de 4.5mg/dl), sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas (F=1.073 p:0.197).

Como marcadores de lesión miocárdica se realizaron determinaciones de troponinas (troponina I o troponina T) y de creatina cinasa 2. Disponemos de los valores de troponinas en el momento del ingreso de 39/42 casos (93%). Desde abril de 2007 hasta junio de 2015, la troponina analizada de forma rutinaria en nuestro laboratorio fue la troponina T (valor normal <0.014µg/L) y desde julio de 2015 hasta la actualidad se realiza la determinación de troponina I (valor normal <0.04mcg/L). El valor de troponina I estaba elevado en 19/19 (100%) casos, con valores entre 0.063 y 70 µg/L (mediana de 6.9 µg/L) y el de troponina T en 19/20 (95%), con valores entre 0.01 y 9.1 µg/L (mediana de 0.23 µg/L). En su conjunto, las troponinas mostraron ser un marcador sensible, obteniéndose valores elevados al ingreso en 38/39 (97.4%) casos. Disponemos de los valores de creatina cinasa 2 al ingreso de 39/42 casos (92.8%). El valor estaba elevado en 28/39 casos (71.8%), con valores entre 1 y 272 µg/L (mediana de 20.6 µg/L).

Cuando analizamos los valores de troponinas y creatina cinasa 2 en función de la forma de presentación clínica, observamos que los valores más elevados estaban presentes en los pacientes con dolor precordial, seguidos de aquellos con shock cardiogénico.

La comparación de medias de cada variable en función de la forma de presentación clínica demostró diferencias significativas sólo en las variables Troponina T y la CKMB. (ver tabla 2.1, tabla 2.2 y figuras 5A, 5B , 5C).

El péptido natriurético cerebral se determinó en 17/42 casos y estaba elevado (valores >100pg/ml) en 14/17 (82.3%) con valores entre 9 y 6160 pg/ml (mediana de 1111pg/ml).

El grupo de pacientes con presentación clínica en forma de shock cardiogénico presentó los valores más elevados, seguido de los pacientes con insuficiencia cardiaca. La comparación de medias en función de la forma de presentación clínica no demostró diferencias significativas (ver tabla 2.1, tabla 2.2 y figura 5D).

Tabla 2.1 Valores de troponina T, troponina I, creatina cinasa 2 y péptido natriurético cerebral al ingreso, en función de la forma de presentación.

		Insuficiencia cardiaca	Shock cardiogénico	Dolor precordial	Transtornos del ritmo
Troponina T (mcg/L)	N	7	9	4	1
	Mean	,13	1,38	5,06	,03
	Std. Deviation	,08	2,80	3,51	.
Troponina I (mcg/L)	N	6	8	6	1
	Mean	3,22	14,34	28,51	5,29
	Std. Deviation	5,09	19,11	21,90	.
Creatina Cinasa 2 (mcg/L)	N	12	17	10	2
	Mean	9,43	55,06	102,99	12,65
	Std. Deviation	15,02	71,76	84,05	15,20
Péptido Natriurético Cerebral (pg/mL)	N	4	7	5	1
	Mean	2157,50	2609,29	615,60	285,00
	Std. Deviation	1245,58	2173,30	1220,55	.

Tabla 2.2 Resultados del análisis de la varianza de la troponina T, troponina I, creatina cinasa 2 y péptido natriurético cerebral al ingreso en función de la forma de presentación.

		Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media cuadrática	F	Sig.
Troponina T (mcg/L)	Explicada	66,118	3	22,039	3,753	,031
	Residual	99,827	17	5,872		
	Total	165,945	20			
Troponina I (mcg/L)	Explicada	2023,809	3	674,603	2,256	,119
	Residual	5084,532	17	299,090		
	Total	7108,341	20			
Creatina Cinasa 2 (mcg/L)	Explicada	50987,421	3	16995,807	4,230	,011
	Residual	148669,215	37	4018,087		
	Total	199656,636	40			
Péptido Natriurético Cerebral (pg/mL)	Explicada	1,440E7	3	4799396,712	1,602	,237
	Residual	3,895E7	13	2996371,818		
	Total	5,335E7	16			

Figura 5A. Valores de troponina T al ingreso en función de la forma de presentación.

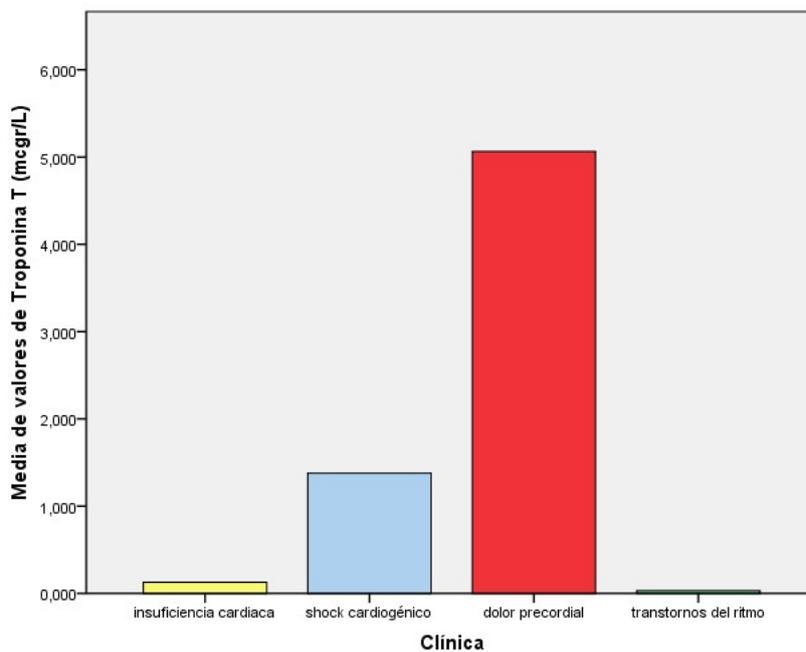


Figura 5B. Valores de troponina I al ingreso en función de la forma de presentación.

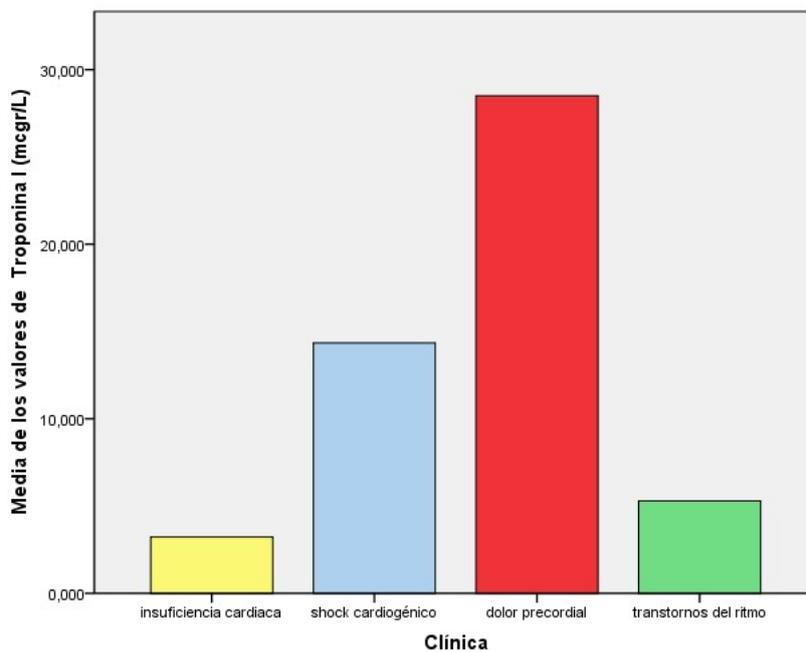


Figura 5C. Valores de Creatina Cinasa 2 en función de la forma de presentación.

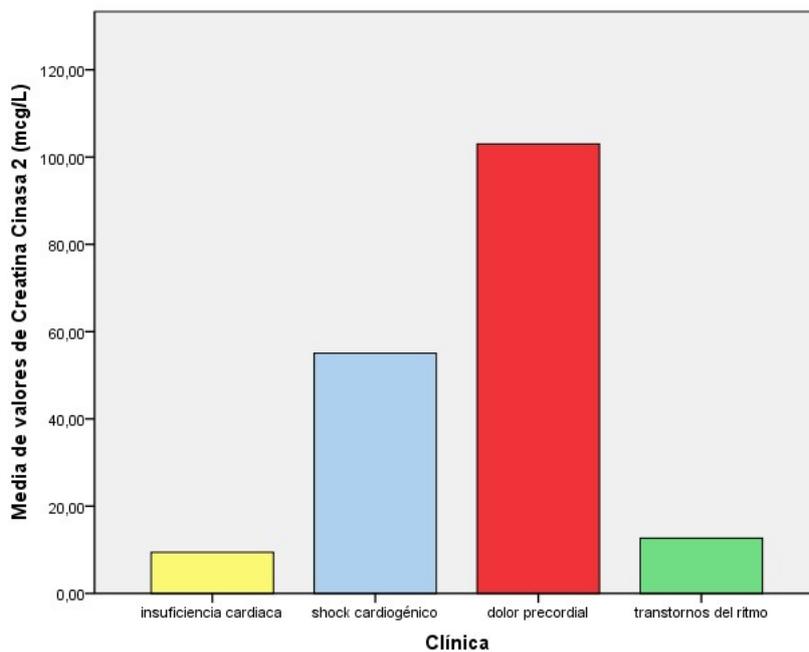
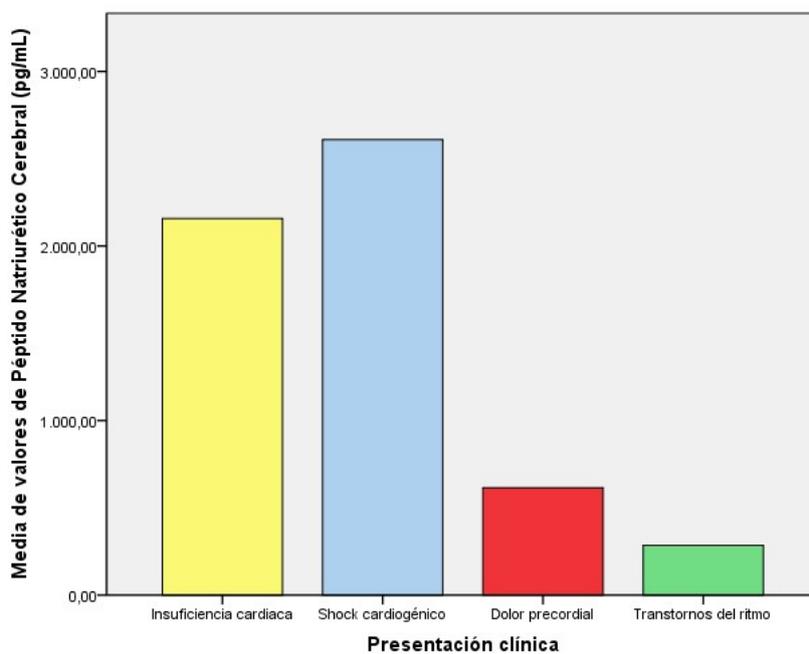


Figura 5C. Valores del Péptido natriurético cerebral en función de la clínica.



4.2.2 Electrocardiograma:

Disponemos de los ECG al ingreso de 39/42 casos (92.8%) y fueron analizados con el objetivo de describir los hallazgos más frecuentes. En todos existía alguna alteración en el ECG. Por orden de frecuencia, las alteraciones halladas fueron:

- a. anomalías de la repolarización con presencia de ondas T negativas en cara lateral, inferior o ambas (18/39 casos, 46.1%)
- b. ensanchamiento del segmento QRS (16/39 casos, 41%)
- c. presencia de un ángulo QRS-T superior a 100° (14/39 casos 35.9%)
- d. voltajes disminuidos (14/39 casos, 35.9%)
- e. elevación patológica del segmento ST (13/39 casos, 33.3%)
- f. prolongación del intervalo QTc (4/39 casos, 10.2%)
- g. presencia de ondas Q patológicas (3/39 casos, 7.7%).

También se registró la presencia de trastornos del ritmo durante el ingreso, que fueron observados en 8/42 casos (19%). Se detectaron extrasistolia auricular en 1 caso, extrasistolia ventricular en 5 casos, taquicardia supraventricular en 1 caso, taquicardia ventricular en otro y bloqueo AV completo en 2 casos. No se registraron trastornos del ritmo en los 34/42 (81%) casos restantes.

4.2.3 Ecocardiograma:

Sólo 2/42 casos (4.7%) presentaban un estudio ecocardiográfico compatible con la normalidad en el momento del ingreso. Los 40/42 (95.3%) restantes, presentaban alguna o varias de las siguientes alteraciones:

- a. disminución de la contractilidad (FEVI < 55%) 33/42 casos (78.6%)
- b. aumento del grosor de las paredes de ventrículo izquierdo (zscore de la pared posterior o del septo >2DE), 25/42 casos (59.5%)
- c. dilatación de ventrículo izquierdo (zscore de VI >2DE) en 24/42 casos (57.1%)
- d. insuficiencia mitral de grado moderado o severo en 19/42 casos (45.2%)
- e. disfunción del ventrículo derecho de grado moderado o severo en 7/42 casos (16.6%)

La disfunción del ventrículo izquierdo era severa (FE<35%) en 19/42 casos (45.2%), moderada (FEVI \geq 35% y \leq 45%) en 7/42 casos (16.6%) y leve (FEVI >45%) en 7/42 casos (16.6%).

Los valores de la onda e' por doppler tisular están recogidos en 33/42 casos (78.6%). El valor medio de la onda e' a nivel del anillo mitral fue de 9cm/s (\pm 4.8) y a nivel septal de 7.7cm/s (\pm 3.4). El valor de la relación entre la onda E del flujo transmitral y la onda e' mitral (relación E/e') fue registrado en 29 pacientes. La E/e' a nivel del anillo mitral fue de 13 ± 7.7 y a nivel del septo fue de 14.4 ± 11.1 .

El análisis del DTDVI y la FEVI en función de la forma de presentación clínica muestra los siguientes resultados (ver tabla 3.1, tabla 3.2 y figura 6A y 6B):

- a. En el grupo con shock cardiogénico (17/42 casos , 40.4%), la FEVI fue de 25% (entre 15% y 42%) y zscore del DTDVI de 2.7 (entre -1 y 8.6)
- b. En el grupo con insuficiencia cardiaca (13/42casos, 31%) la FEVI fue de 33% (entre el 14% y el 46%) y zscore del DTDVI de 3.3 (entre -2 y 10.6)
- c. En el grupo con dolor torácico (10/42 casos, 24%), la FEVI fue de 60% (entre 45 y 70%) y el DTDVI de 0.58 (entre -1 y 2.4).En este grupo 7/10 casos y 9/10 tenían una FEVI y un zscore del DTVI normales respectivamente.
- d. En el grupo con trastornos del ritmo (2/42 casos, 4,6%) los 2 pacientes tenían una FEVI del 70% y un zscore del DTDVI de 2.4 y 1.7.

Tabla 3.1 Valores de la fracción de eyección y el Z Score del diametro telediastólico del ventriculo izquierdo en función de la forma de presentación.

		Insuficiencia cardiaca	Shock cardiogénico	Dolor precordial	Transtornos del ritmo
Fracción de Eyección inicial (%)	N	13	17	10	2
	Mean	31,15	26,59	59,50	70,00
	Std. Deviation	10,06	6,67	8,42	,00
Z Score del DTDVI al ingreso	N	13	17	10	2
	Mean	4,03	3,13	,50	2,05
	Std. Deviation	3,20	2,51	1,25	,49

El análisis de la varianza tanto de la fracción de eyección como del zscore del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las distintas formas de presentación clínica. En el caso de la FEVI, los grupos de insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico mostraron valores alterados,

mientras que fue normal en los grupo de dolor torácico y trastornos del ritmo. Estos mismos resultados se demostraron para zscore del diámetro telediastólico del VI (ver tabla 3.2).

Tabla 3.2 Análisis de la varianza de la fracción de eyección y el zscore del diámetro telediastólico del ventriculo izquierdo en función de la forma de presentación.

		Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media cuadrática	F	Sig.
Fracción de Eyección inicial (%)	Explicada	9493,309	3	3164,436	46,893	,000
	Residual	2564,310	38	67,482		
	Total	12057,619	41			
Z Score del DTDVI al ingreso	Explicada	75,312	3	25,104	4,008	,014
	Redidual	238,009	38	6,263		
	Total	313,321	41			

Figura 6A. Valores de la FEVI en función de la clínica.

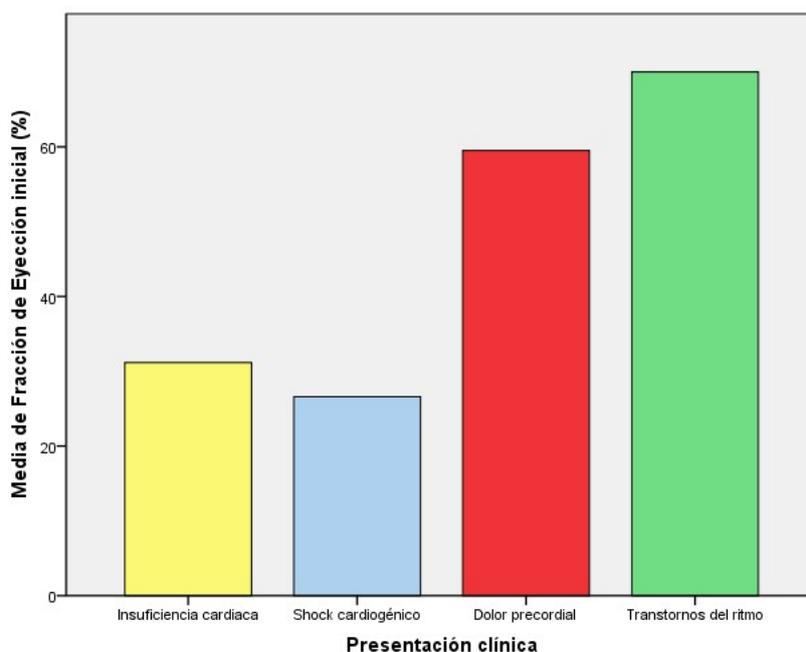
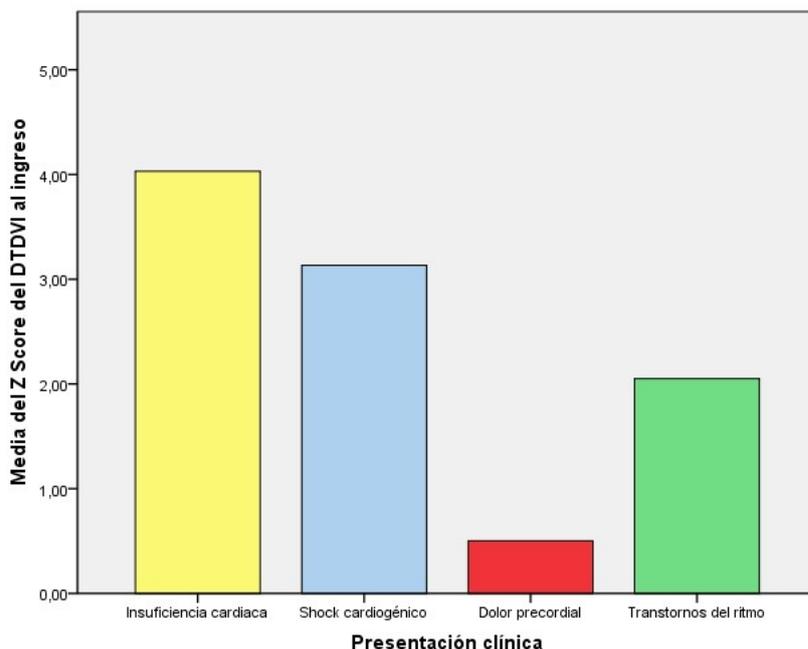


Figura 6B. Valores del zscore del diámetro telediastólico del VI en función de la clínica.



4.2.4 PCR:

Se realizó la PCR en sangre y en secreciones respiratorias al ingreso en todos los pacientes. La PCR en tejido miocárdico se realizó en aquellos pacientes en los que se obtuvo muestra de tejido cardiaco (14/42 casos, 33%). Se aisló un posible agente causal en sangre o en miocardio en 20/42 casos (47.6%). La PCR en sangre fue positiva en 19/42 casos (45.2%). De los 14 casos que tenemos tejido miocárdico, la PCR fue positiva en 8/14 (57.1%) y negativa en los 6 restantes (42.9%). La sensibilidad de la PCR en sangre varió de forma importante en función de la edad del paciente, con una mayor incidencia de PCR positivas en los pacientes de menor edad (83% vs 38.9%, $p=0.02$):

- a. Neonatos, PCR positiva en 5/6 (83.3%)
- b. Niños > 1mes y < 2 años, PCR positiva en 9/13 (69.2%)
- c. Niños 2-10 años PCR positiva en 5/11 (45.4%)
- d. Niños >10 años PCR positiva en 0/12 (0%)

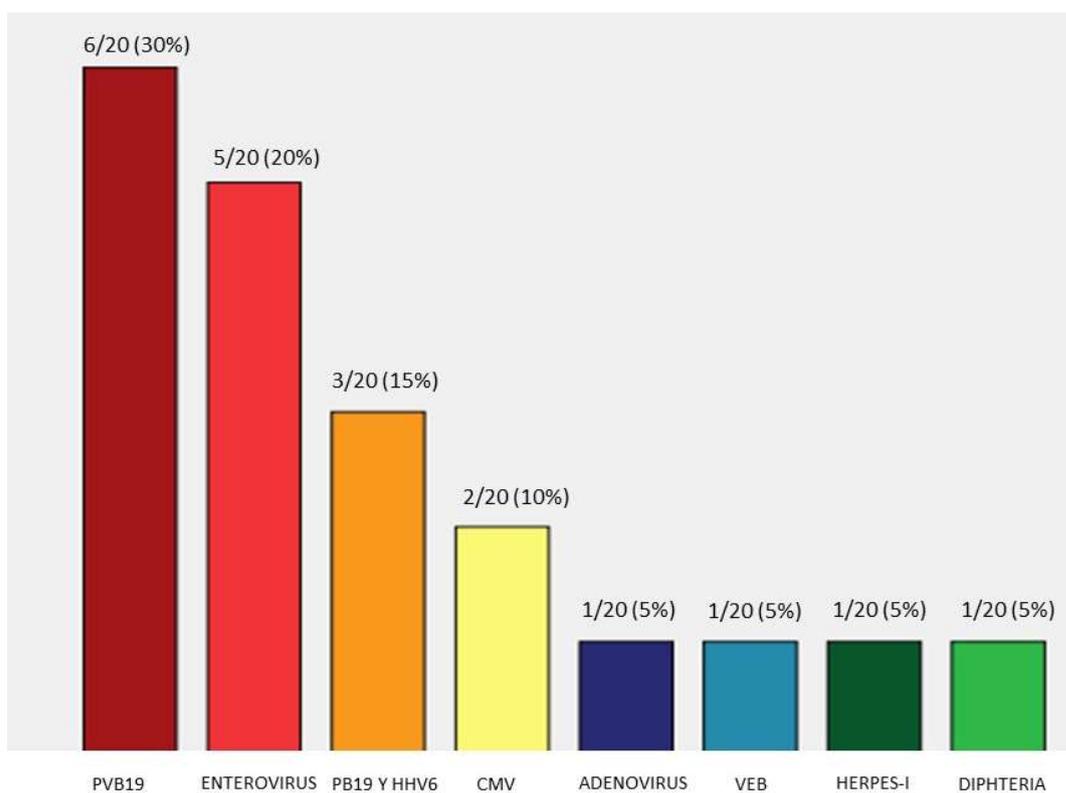
Se observó una buena concordancia entre los virus hallados en sangre y los obtenidos en miocardio (ver tabla 4). En los dos casos en los que el resultado fue discordante, se trataba de un caso en el que ambas muestras se obtuvieron de forma tardía respecto al inicio del cuadro clínico (paciente número 10) o bien se obtuvieron en momentos muy distintos de la evolución, realizándose la BEM a los dos meses del ingreso (paciente número 39). Dicha concordancia no se observó entre el resultado de la PCR en la BEM y el obtenido en secreciones respiratorias. En la tabla 4 podemos observar que cuando el episodio de miocarditis aguda tuvo lugar en el contexto de un cuadro respiratorio (gripe A, infección por parainfluenza, cuadro de bronquiolitis por VRS), el resultado de la PCR en sangre y miocardio fue negativo.

Si consideramos como agente etiológico al organismo aislado en sangre y/o miocardio (figura 7), hallamos el PVB19 en 6/20 casos (30%), PVB19 y HHV6 en 3/20 (15%), enterovirus en 5/20 (25%), CMV en 2/20 (10%), adenovirus, herpes simple I, VEB y difteria en un caso cada uno. También se observaron diferencias en cuanto al agente etiológico en función de la edad del paciente. El enterovirus fue el virus más frecuente en los neonatos, mientras que el PVB19, de forma aislada o en coinfección con el HHV6, fue el más prevalente en lactantes y niños pequeños. En el grupo de mayor edad (niños > 10 años) la PCR en sangre fue negativa en todos los casos. En este grupo de edad, sólo

se realizó la BEM en un paciente, con resultado negativo de la PCR en miocardio. Si clasificamos por grupo de edad los 20 pacientes en los que se halló un agente etiológico en sangre o miocardio, observamos:

- a. Neonatos, enterovirus en 4/5 (80%)
- b. Niños > 1mes y < 2 años, PVB19 en 5/10 (50%)
- c. Niños 2-10 años, PVB19 en 4/5 (80%)

Figura 7. Agente etiológico aislado en sangre y/o miocardio.



PVB19, parvovirus B19; HHV6, herpes virus 6; CMV, citomegalovirus; VEB, virus Epstein-Barr.

Tabla 4. Resultados de la PCR en pacientes con BEM

Paciente	Clínica	PCR miocardio	PCR sangre	PCR respiratoria
1	shock cardiogénico	CMV	CMV	negativa
2	shock cardiogénico	PVB19	PVB19 y HHV 6	negativa
5	insuficiencia cardíaca	negativa	negativa	negativa
10	shock cardiogénico	PVB19	negativa	negativa
21	shock cardiogénico	negativa	negativa	virus parainfluenza 2
22	insuficiencia cardíaca	negativa	negativa	gripe A
23	insuficiencia cardíaca	PVB19	PVB19	negativa
24	shock cardiogénico	negativa	Difteria	difteria
26	shock cardiogénico	PVB19	PVB19	negativa
27	shock cardiogénico	PVB19	PVB19	negativa
28	shock cardiogénico	negativa	negativa	VRS
33	shock cardiogénico	PVB19 y HHV 6	PVB19	negativa
33	shock cardiogénico	PVB19	PVB19 y HHV 6	negativa
39	insuficiencia cardíaca	negativa	CMV	CMV

Resultados de las distintas PCR en los 14 pacientes con muestra de tejido cardíaco. Se observa una buena concordancia entre la PCR vírica en sangre y miocardio, no así con la obtenida en secreciones respiratorias. En los pacientes 10 y 39 en los que el resultado fue discordante, las muestras en sangre y miocardio fueron obtenidas en momentos distintos. CMV, citomegalovirus; PVB19, parvovirus B19; HHV6, herpes virus 6; VRS, virus respiratorio sincitial.

4.2.5 Cardiorresonancia magnética:

Se realizó durante las dos primeras semanas del ingreso en todos los pacientes en los que se consideró que su situación clínica permitía el traslado para la realización de la prueba. En total, fueron 34/42 (81%) casos. El diagnóstico de miocarditis se basó en la presencia de los criterios de Lake²². De ellos, el más prevalente fue la positividad en T2 (28/34 casos, 82%), seguido de la captación precoz de gadolinio (14/34, 41%) y de la captación tardía (13/34, 38%). El resultado de la captación precoz y tardía fue dudoso o no valorable en 4/34 (12%) y en 8/34 (24%) respectivamente. Otro hallazgo de interés fue la presencia de líquido pericárdico en 17/34 (50%) de los casos.

La CRM sirvió para establecer el diagnóstico en 27/34 pacientes. En los 7/34 restantes con CRM, el diagnóstico fue histológico, ya que también se les realizó una BEM. Se trataba de 4 pacientes con insuficiencia cardíaca y 3 con shock cardiogénico, una edad mediana de 26 meses (entre 11 y 178 meses), una FEVI del 25% (entre 14% y 35%) y un zscore del ventrículo izquierdo de 5.7 (entre 2 y 10.4). En estos pacientes a los que se les había realizado BEM y CRM, la CRM fue negativa para miocarditis en 2/7 (28.5%), positiva en 3/7 (43%) y sugestiva (cumplía 1/3 criterios de miocarditis aguda) en 2/7 (28.5%). Sin embargo, en los pacientes con sospecha de miocarditis y una forma de presentación “infart-like” (dolor precordial intenso, elevación de troponinas y alteración del ECG), la CRM fue diagnóstica en el 100% (10/10), con captación tardía de gadolinio positiva en todos ellos.

4.2.6 Biopsia endomiocárdica y estudio inmunohistoquímico:

El diagnóstico de miocarditis se estableció mediante confirmación inmunohistoquímica (presencia de un infiltrado inflamatorio con ≥ 14 células mononucleares y ≥ 7 linfocitos CD3 por mm^2)¹³ en 14/42 (33%) casos. Las muestras se obtuvieron mediante BEM (11 episodios en 10 pacientes), cirugía abierta al colocar un dispositivo de asistencia ventricular (2 casos) o tras el fallecimiento del paciente, en la necropsia (paciente número 27).

En los pacientes en los que se les realizó la BEM, las vías de acceso fueron la vena yugular derecha en 6/11 casos y la vena femoral derecha o izquierda en los 5 casos en los que la vena yugular se había utilizado para la canulación de la ECMO. En todos los casos se obtuvieron 6 muestras del lado derecho del septo interventricular, excepto en el caso número 1 en la que las muestras fueron obtenidas del septo interventricular y de la pared libre del ventrículo izquierdo.

Las muestras se obtuvieron entre los 0 y los 79 días del ingreso, con una mediana de 10 días.

La BEM resultó ser un procedimiento seguro en todos los casos en los que las muestras se obtuvieron del lado derecho del septo interventricular (10/11), sin observarse complicaciones durante el procedimiento. En el único caso en el que además se obtuvieron muestras del ventrículo izquierdo (caso número 1, paciente neonato) se produjo una perforación de la pared libre del ventrículo y el paciente falleció durante el procedimiento.

Como hallazgos histológicos destacaba la presencia de necrosis en 7/14 (50%), fibrosis

en 8/14 casos (57%), que era leve en la mayoría de los casos, edema en 8/14 (57%) e isquemia en sólo un paciente. En ningún caso el estudio histológico fue normal. Con las técnicas de inmunohistoquímica (marcador de CD3) se observó la presencia de un infiltrado mononuclear en todos los casos, con 36 (± 5.4) linfocitos CD3 por mm^2 . No se observó hipertrofia de fibras en ningún caso. Cuando analizamos exclusivamente las muestras obtenidas mediante BEM procedentes del lado derecho del septo interventricular (11/14 casos), el resultado no fue muy distinto: número de linfocitos CD3 33 (± 6.4) por mm^2 , necrosis en 6/11 (54.5%), fibrosis en 8/11 casos (72.7%), que era leve en la mayoría de los casos, edema en 6/11 (54.5%) y no se observó isquemia ni hipertrofia de fibras en ningún caso.

Análisis comparativo de los resultados histológicos entre pacientes con miocarditis y un grupo control con miocardiopatía de causa genética:

Comparamos los resultados inmunohistoquímicos de estos 11 pacientes con un grupo de pacientes diagnosticados de miocardiopatía de origen genético (tabla 5). Este segundo grupo estaba formado por 5 pacientes con una miocardiopatía dilatada que debutaron con un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca de reciente aparición (<3 meses), a los que se les realizó la BEM y que en el seguimiento fueron diagnosticados de miocardiopatía familiar. Todos ellos tenían un estudio genético en el que se encontró una mutación patogénica. Estos pacientes presentaban un infiltrado inflamatorio más escaso, con 11 (± 3.5) linfocitos CD3 por mm^2 (p 0.049, ver tabla 5), aunque 3/5 (60%) cumplían el criterio diagnóstico de miocarditis aguda según las guías, por presentar ≥ 7 linfocitos CD3 por mm^2 . En cuanto a la histología, las diferencias más relevantes fueron

las siguientes: el edema estaba presente en 6/11 (54.5%) de los pacientes con miocarditis y en ninguno de los pacientes con miocardiopatía dilatada (p 0.049). La necrosis sólo estaba presente en 1/5 pacientes (20%) con miocardiopatía dilatada y en 6/11 (54.5%) de los pacientes con miocarditis, pero las diferencias no fueron significativas (p 0.25). La hipertrofia de fibras, que se trata de un dato inespecífico que refleja una mayor cronicidad, no se observaba en ningún paciente con miocarditis aguda y si en 3/5 (60%) pacientes con miocardiopatía dilatada (p=0.03).

Tabla 5. Comparación de la histología de los pacientes con miocardiopatía dilatada (MD) y miocarditis aguda.

Variable	Miocarditis (11 casos)	MD (5 casos)	valor p
Linfocitos CD3/mm ²	33 (±6.4)	11 (±3.5)	p 0.049
Necrosis	6/11 (54.5%)	1/5 (20%)	p 0.25
Edema	6/11 (54.5%)	0/5 (0%)	p 0.049
Fibrosis	8/11 (72.7%)	3/5 (60%)	p 0.79
Hipertrofia miocitos	0/11 (0%)	3/5 (60%)	p 0.03
PCR sangre	8/11 (72.7%)	0/5 (0%)	p 0.02
PCR miocardio	7/11 (63.6%)	1/5 (20%)	p 0.25

Comparación de la histología y los resultados de la PCR en sangre y miocardio entre los pacientes con miocarditis aguda a quien se les realizó BEM y pacientes con miocardiopatía dilatada (MD) de origen genético.

En cuanto a la PCR en miocardio, si analizamos todo el grupo de pacientes con miocarditis aguda, ésta fue positiva en 8/14 casos (57%) y negativa en 6/14 (43%), mostrando una buena correlación con el resultado obtenido en sangre (ver apartado

4.2.4). En el grupo de pacientes con miocardiopatía dilatada sólo 1/5 (20%) tenía una PCR positiva para PVB19 en miocardio. La PCR en sangre fue negativa en todos los pacientes de este grupo. En cuanto a las serologías, el paciente con PCR positiva para PVB19 en miocardio, tenía una IgG positiva y una IgM negativa, sugiriendo infección pasada.

4.3 TRATAMIENTO

Hasta enero de 2015 el tratamiento al ingreso consistió en medidas de soporte vital y gammaglobulinas a todos los pacientes. La dosis de gammaglobulinas fue de 2 gr/kg administradas en dos dosis (1gr/kg cada dosis) en días consecutivos. Desde febrero de 2015 se decidió añadir tratamiento antiviral o inmunosupresor en casos seleccionados (ver en la Introducción apartado “Protocolo de Miocarditis Aguda Hospital Materno Infantil Vall d’Hebron” y en Material y Métodos, apartado 3.3 Tratamiento).

Como medidas de soporte vital se utilizó la asistencia circulatoria en los casos más grave. En nuestra serie, fue utilizada en 8/42 casos (19%), siendo la ECMO veno arterial el sistema de soporte más utilizado (7/8). En un caso (paciente número 5) se utilizó la asistencia biventricular con el dispositivo Berlin-Heart®. La canulación fue periférica en todos los casos, utilizando la vía cervical, con canulación venosa a través de la yugular derecha y arterial a través de la carótida derecha. Desde julio de 2015 hasta la actualidad, a todos los pacientes con miocarditis aguda en ECMO (4 casos), se les realizó una septostomía auricular para descomprimir las cavidades izquierdas. La septostomía de descarga se realizó en la sala de hemodinámica, perforando el tabique interauricular

y colocando un stent en el septo, lo que permitió un buen drenaje de las cavidades izquierdas. No se produjeron complicaciones en ninguno de los procedimientos.

Tras 19 días de mediana (entre 1 y 27 días) con soporte circulatorio, 4 pacientes evolucionaron a la curación completa 4/8 (50%), 1/8 fue trasplantado (12.5%), y 3/8 (37.5%) fallecieron. Todas las muertes se produjeron por complicaciones neurológicas: en los 3 pacientes se decidió finalizar la asistencia circulatoria por muerte cerebral. En los 4 pacientes que evolucionaron a la curación, el tiempo mediano de asistencia fue de 17 días (entre 8 y 27 días).

En cuanto al tratamiento específico, 9 casos fueron tratados en función de los hallazgos anatomopatológicos y el resultado de la PCR en miocardio. Las características más relevantes de los pacientes tratados, así como el tratamiento recibido, están expuestos en la tabla 6. Un paciente (paciente número 36) recibió tratamiento antiviral sin haberse realizado la BEM. En dicho paciente, el diagnóstico de miocarditis aguda se estableció por datos clínicos, analíticos, electrocardiográficos y ecocardiográficos muy sugestivos, juntamente con una PCR en sangre positiva para enterovirus. Se desestimó la realización de la BEM al considerarse de alto riesgo por tratarse de un neonato de 3 kg de peso con inestabilidad hemodinámica.

Tabla 6. Características de los pacientes que recibieron tratamiento.

Número paciente	Edad (meses)	Clínica	FEVI	función VD	Asistencia mecánica	Tratamiento	PCR	Evolución
2	25,00	shock	35	normal	ECMO	IFNb	PVB19 y HHV6	curación
22	26,00	ICC	17	normal	no	inmunosupresor	negativo	trasplante
23	26,00	ICC	32	disfunción leve	no	IFNb	PVB19	curación
26	36,00	shock	30	normal	no	IFNb	PVB19	curación
28	26,00	shock	20	normal	ECMO	inmunosupresor	negativo	curación
33	9,00	shock	20	disfunción moderada	ECMO	IFNb	PVB19 y HHV6	curación
33	21,00	shock	31	normal	no	IFNb	PVB19 y HHV6	curación
36	0,00	shock	15	normal	no	IFNb	enterovirus	curación
39	11,00	ICC	18	disfunción leve	ECMO	valganciclovir	CMV	curación

ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VD, ventrículo derecho; ECMO, oxigenación por membrana extracorpórea; IFNb, interferón beta; PVB19, parvovirus B19; HHV6, herpes humano virus 6; CMV, citomegalovirus.

El tratamiento recibido fue inmunosupresor (metilprednisolona y micofenolato) en los pacientes en los que la PCR en miocardio fue negativa (2/9 casos) y antiviral junto con metilprednisolona en los pacientes con inflamación y PCR vírica positiva (7/9 casos). En ambos grupos, el tratamiento se mantuvo durante 6 meses. El tratamiento antiviral utilizado fue IFN β en los pacientes con PCR positiva para PVB19 (4/9 casos), PVB19 y HHV6 (1/9 caso) o enterovirus (1/9 caso), y valganciclovir en un paciente con PCR positiva para CMV. Un paciente presentó dos episodios de miocarditis aguda (paciente

número 33) y recibió tratamiento con IFN β y metilprednisolona en las dos ocasiones. La función ventricular se había normalizado tras finalizar el primer tratamiento y el segundo episodio lo presentó un año después del primero. La PCR miocárdica fue positiva para PBV19 y HHV6 en el primer episodio y para PVB19 en el segundo.

En cuanto a los efectos secundarios, todos los pacientes recibieron corticoides y la mayoría presentó efectos secundarios externos, como aspecto cushingoide, acné o incremento del vello corporal, aunque no tenemos documentada la incidencia de cada uno de ellos. Ningún paciente presentó efectos más importantes como hipertensión arterial o hiperglucemia que requiriera tratamiento para su control. En cuanto al IFN β , siguiendo lo descrito en nuestro protocolo (apartado 3.3 Tratamiento) la dosis inicial fue la mitad o la cuarta parte de la dosis objetivo y se incrementó de forma semanal hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. Ningún paciente presentó fiebre o un síndrome pseudogripal, descrito en ocasiones al inicio del tratamiento. Tampoco se observó ningún empeoramiento de la situación cardiovascular. El único efecto secundario observado fue la elevación de las transaminasas (aspartato-aminotransferasa y alanina-aminotransferasa) en 5/6 casos (83%). En 4/6 pacientes (66.6%) dicha elevación no se acompañó de ninguna sintomatología, mientras que un paciente (1/6, 16.6%) presentó un cuadro clínico de astenia, ictericia y vómitos. En este paciente y en otros 2 casos asintomáticos pero con elevación importante de las transaminasas (valores > 8 veces el valor normal) el tratamiento fue suspendido temporalmente, pudiéndose reintroducir en las dos semanas siguientes. En todos los casos la reintroducción fue bien tolerada y se completaron los 6 meses de tratamiento. En los otros 2 casos con elevación de transaminasas, al tratarse de un incremento poco importante (< 5 veces los valores

normales) en pacientes asintomáticos, se mantuvo una actitud expectante. Se realizaron controles analíticos durante el seguimiento que mostraron normalización de las transaminases y pudo completarse el tratamiento.

4.4 EVOLUCIÓN

Con una mediana de seguimiento de 47 meses (entre 7 y 140 meses), se produjo una resolución completa del cuadro con normalización de la FEVI y del DTDVI en 33/42 casos (78.5%). Fallecieron 4/42 pacientes (9.5%) y 5/42 (12.%) precisaron un trasplante cardíaco.

De los 33 casos que en el momento del debut presentaban una disfunción ventricular sistólica (FEVI<55%), 23/33 (69.7%) presentaron una recuperación completa de función ventricular. Ésta sucedió tras una mediana de 130 días (mínimo 1, máximo 1096 días).

Entre los pacientes que fallecieron (4 pacientes), en todos los casos la muerte se produjo en la fase aguda, entre los días 1 y 27 (mediana de 18 días).

Entre los pacientes que fueron trasplantados (5 pacientes), el trasplante se produjo a los 24 meses del inicio del cuadro, con un mínimo de 16 días y un máximo de 5.9 años después del episodio.

Al analizar algunas de las variables en relación al pronóstico, observamos los siguientes datos de interés:

4.4.1 Presentación clínica:

Los 2 pacientes que debutaron con trastornos del ritmo y los 10 pacientes con clínica de dolor precordial, presentaron una recuperación completa sin secuelas, frente a una mortalidad o necesidad de trasplante del 23% (3/13) en el grupo de insuficiencia cardíaca y del 35% (6/17) en el grupo con shock cardiogénico.

Tabla 7. Resumen de la evolución clínica en función de la forma de presentación clínica.

		Evolución clínica		Total
		Resolución completa	Fallecido o trasplantado	
Presentación clínica	Insuficiencia cardíaca	10	3	13
	Shock cardiogénico	11	6	17
	Dolor precordial	10	0	10
	Trastornos del ritmo	2	0	2
Total		33	9	42

En cuanto a la necesidad de asistencia mecánica (ECMO o Berlin-Heart®), esta se asoció a una peor evolución ($p=0.041$). De los 8 pacientes que la precisaron, 4/8 (50%) fallecieron (3/8, 37.5%) o precisaron trasplante (1/8, 12.5%). Por otro lado, de aquellos que no precisaron asistencia mecánica, 5/34 (14.7%) fallecieron (1/34, 3%) o precisaron un trasplante (4/34, 11.7%). Del grupo de asistencia mecánica, los 3 pacientes fallecidos lo hicieron tras limitación de las medidas de soporte por muerte encefálica. En 2/3 pacientes, el daño neurológico no fue secundario a complicaciones por el procedimiento, sino que estaba en relación al shock cardiogénico o a un episodio de parada cardiorrespiratoria previo al inicio de la asistencia mecánica.

4.4.2 Analítica:

Una mayor elevación de los marcadores de lesión miocárdica (troponinas o CK-MB) no se asoció a peor pronóstico. Los valores más elevados se observaron en el grupo de pacientes con dolor precordial que presentaron una curación del 100% (10/10 casos). Sin embargo, el péptido cerebral natriurético, a pesar de estar sólo disponible en 17/42 casos (40%), presentaba un valor más elevado en los pacientes que fallecieron o precisaron trasplante ($3715\text{pg/ml}\pm 2528$ vs $1365\text{pg/ml}\pm 1439$, $p=0.03$).

4.4.3 Electrocardiograma:

Se analizó la asociación entre cada una de las diferentes alteraciones con la presencia de una FEVI más baja al ingreso, una forma de presentación clínica más severa (shock cardiogénico), la necesidad de ECMO y la mortalidad o el trasplante. Sólo la presencia de ondas Q patológicas ($p=0.03$) y un QRS prolongado ($p=0.047$) fueron factores asociados a una forma de presentación clínica más severa. Ningún hallazgo se relacionó con una mayor mortalidad o necesidad de trasplante. Entre los pacientes con onda Q, 1/3 paciente falleció y los otros 2/3 se recuperaron, mientras que entre los que no la tenían fallecieron o precisaron trasplante 7/36 pacientes (33% vs 19.4%, $p=0.2$).

En cuanto a la elevación del ST, cuando esta se presentaba en ausencia de onda Q, se relacionaba con una mejor evolución, con una supervivencia del 100% ($p=0.03$). Se trataba del grupo de pacientes (10 casos) con un cuadro clínico de dolor precordial y con los valores más elevados de troponinas.

4.4.4 Ecocardiografía:

Una FEVI menor y la presencia de disfunción ventricular derecha de grado moderado o superior se asociaron a un peor pronóstico. Observamos que de los 23 casos con una FEVI < 35%, 9/23 (39.1%) fallecieron o precisaron trasplante, mientras que los 19 casos con una FEVI \geq 35%, todos evolucionaron a la curación completa ($p=0.02$). En cuanto a la función del ventrículo derecho, 7 pacientes presentaban disfunción severa al inicio. De estos, fallecieron o precisaron trasplante el 4/7 (57.1%), mientras que sólo lo hicieron 5/35 (14.3%) de los que tenían una función normal o levemente disminuida ($p=0.012$). Aunque los pacientes fallecidos o trasplantados tenían una mayor dilatación del ventrículo izquierdo (zscore de 4 ± 3.4 versus 2.4 ± 2.5) estas diferencias no alcanzaron significación estadística ($p=0.11$). Tampoco se halló ninguna asociación entre el grado de insuficiencia mitral y la evolución a largo plazo.

En cuanto al análisis de algunos parámetros de la función diastólica, el valor de la relación E/e' , que en varios estudios ha demostrado correlacionarse con las presiones de llenado⁶⁸, fue más elevado en el grupo de pacientes con mala evolución (E/e' mitral 16.6 ± 6.2 vs 12.1 ± 7.8 , $p=0.2$ y E/e' septal 15.3 ± 3.7 vs 14.1 ± 9.9 , $p=0.77$) aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas. Los valores de la e' mitral (7 ± 2 vs 9.8 ± 5 , $p=0.2$) y la e' septal (7.1 ± 1.4 vs 7.9 ± 3.8 , $p=0.65$) también eran más bajos en el grupo de pacientes trasplantados, pero estas diferencias tampoco alcanzaron significación estadística.

4.4.5 PCR vírica:

Para analizar el impacto de la PCR en la evolución, seleccionamos todos los casos con disfunción ventricular severa (23 casos con FEVI<35%) y los dividimos en dos grupos: pacientes con miocarditis aguda y PCR vírica positiva (grupo A) y pacientes con miocarditis aguda y PCR vírica negativa (grupo B). Descartamos de este análisis los 3/23 (13%) pacientes que ingresaron en muerte cerebral o que ésta fue diagnosticada durante los primeros días de ingreso, condicionando una limitación de las medidas terapéuticas. El motivo de esta exclusión es que el objetivo de este análisis es valorar la reversibilidad de la disfunción ventricular en función del resultado de la PCR vírica, y no valorar la severidad de la presentación clínica. Dentro del grupo A, fallecieron o precisaron trasplante 2/13 casos (15.4%) mientras que en el grupo B 4/7 (57.1%) presentaron una mala evolución ($p=0.052$). Al comparar estos dos grupos de pacientes, existe el sesgo de que en el grupo A, 7/13 casos (54%) recibieron tratamiento específico mientras que en el grupo B sólo lo recibieron 2/7 (28%).

4.4.6 Cardiorresonancia magnética:

La presencia de captación tardía de contraste es indicativa de necrosis o fibrosis, y ha sido descrita como un dato de mal pronóstico en pacientes adultos²⁵. Si comparamos la evolución de los pacientes en función de este hallazgo, observamos que en nuestra serie todos los pacientes que presentaban captación tardía (13 casos) evolucionaron a la curación, mientras que de aquellos con captación negativa (12 casos), 2/12 fallecieron o precisaron trasplante (curación 100% versus 83%, $p=0.12$). Estos datos difieren de lo reportado en la literatura. Una posible explicación se halla en la distribución no

homogénea de la función del VI en los dos grupos comparados, dado que la FEVI del grupo con captación tardía positiva era mayor que la del grupo con captación tardía negativa ($53\% \pm 14$ vs $36\% \pm 14$; $p=0.04$). Analizando las características clínicas de los dos grupos observamos que el grupo con captación positiva incluía los 10 pacientes con un cuadro clínico “infart-like”, con una FEVI mayor, de mayor edad al diagnóstico y con una evolución a la curación completa en todos los casos.

De todos los parámetros de la CRM analizados, el único que tuvo un valor pronóstico fue la FEVI, que era del $44\% \pm 16$ en los pacientes con buena evolución frente al $22\% \pm 7$ ($p=0.012$) en los pacientes fallecidos o trasplantados.

4.4.7 Tratamiento:

Para comparar el posible impacto del tratamiento específico (inmunosupresor y tratamiento antiviral) sobre la evolución, comparamos los casos tratados (grupo A) con otros de características similares que no recibieron tratamiento. El grupo control (grupo B) lo integran aquellos casos que cumplían criterios para recibir tratamiento pero no lo hicieron, por tratarse de casos previos a la elaboración del nuevo protocolo (apartado 3.3 Tratamiento). Quedan, por tanto, excluidos de uno y otro grupo aquellos pacientes en los que se decidió interrumpir las medidas terapéuticas por muerte cerebral, como secuela del shock cardiogénico o de episodios de parada cardiorrespiratoria al ingreso o durante las horas previas. Las características de los pacientes de ambos grupos están expuestas en la tabla 8. La FEVI es discretamente menor en el grupo A (24.2% vs 26.1% , $p=0.53$) y el zscore del DTDVI es mayor (5 vs 4 , $p=0.42$), pero no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

La necesidad de asistencia mecánica, que en nuestro estudio se ha visto asociada a una peor evolución, fue más elevada en el grupo tratado, con diferencias cercanas a la significación estadística (55% vs 11%, $p=0.07$). Si que se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la velocidad de la onda e' mitral, que también era menor en el grupo A (5cm/s vs 7.5cm/s, $p=0.048$). Por otra lado, observamos en el grupo control (grupo B) una mayor proporción de pacientes con disfunción importante (grado moderado o superior) del ventrículo derecho (3/11,(27.%) en el grupo B vs 1/9 (11.1%) grupo A; $p=0.37$) sin alcanzarse diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 8. Comparación grupo tratado (A) con grupo no tratado (B).

Variable	Grupo A n=9	Grupo B n=11	valor p
edad (meses)	20 (± 11)	28 (± 57)	p 0.6
shock cardiogénico	6/9 (66.6%)	7/11 (63%)	p 0.9
ECMO	5/9 (55%)	1/11 (9%)	p 0.07
FEVI	24 (± 7.6)	26 (± 5.3)	p 0.53
disfunción VD	1/9 (11%)	3/11(27%)	p 0.37
E/e'	19.6 (± 9.9)	16.9 (± 5)	p 0.57
curación	8/9 (89%)	6/11 (54%)	P 0.095

Un mayor número de pacientes del grupo tratado necesitaron ECMO y tenían una FEVI más reducida. Un mayor número de pacientes del grupo no tratado tenían disfunción severa del ventrículo derecho. El porcentaje de pacientes curados fue muy superior en el grupo tratado. En ningún caso se observaron diferencias estadísticamente significativas. ECMO, oxigenación por membrana extracorpórea; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VD, ventrículo derecho.

Al comparar la evolución de ambos grupos a corto y medio plazo (primeros 30 días y al año de seguimiento) observamos que todos los pacientes tratados (grupo A) están vivos y libres de trasplante, mientras que en el grupo B 4/11 (36.3%) fallecieron (1 paciente) o precisaron trasplante (3 pacientes), hallándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0.043$). A largo plazo, y con un tiempo medio de seguimiento mayor en el grupo no tratado (82 meses, mínimo de 72 máximo de 140 meses, frente a 36 meses, mínimo de 12 y máximo de 125), observamos que en el grupo tratado 8/9 (88.9%) han evolucionado a una curación completa, y sólo uno fue trasplantado (1/9, 11.1%), mientras que en el grupo B fallecieron o precisaron trasplante durante el seguimiento 5/11 (45.4%, $p 0.095$).

Las características de los pacientes tratados (grupo A), están expuestas con más detalle en la tabla 6. Los pacientes con PCR positiva (7/9, 77.8%) recibieron tratamiento antiviral (6 IFN β y 1 valganciclovir) y corticoides. Los que tenían una PCR negativa en sangre y miocardio (2/9, 22.8%) recibieron tratamiento inmunosupresor con corticoides y micofenolato. El único paciente que precisó trasplante a largo plazo fue una niña con la PCR negativa (paciente número 22, trasplantada 5 años y medio después del episodio), mientras que todos los casos con PCR positiva que recibieron tratamiento antiviral, evolucionaron a la curación completa. Si comparamos la evolución de este subgrupo de casos (grupo A y PCR positiva) respecto a la de los casos no tratados con las mismas características (grupo B y PCR positiva), encontramos que del primer grupo 7/7 (100%) se curaron, mientras que del segundo grupo lo hicieron 5/7 (71%), sin que estas diferencias alcancen significación estadística ($p=0.10$).

4.5 ANÁLISIS MULTIVARIABLE

4.5.1 Análisis multivariable sobre la evolución clínica a largo plazo de los pacientes.

En la tabla 9 se exponen los resultados del análisis univariado con regresión logística (a la izquierda) y el multivariado (a la derecha) de cada factor de riesgo sobre la variable dependiente de evolución a largo plazo con los pacientes vivos versus los pacientes fallecidos o que requirieron trasplante.

Como se puede ver, de todas las variables seleccionadas como posibles factores predictores, sólo las variables de la FEVI (OR= 0.876 (IC 95%: 0.785 a 0.978; p= 0.001) , la necesidad de asistencia ventricular (OR= 5.8 (IC 95%: 1.081 a 31.112; p=0.041) y la disfunción severa del VD (OR= 8 (IC 95%: 1.361 a 47.024; p= 0.02) alcanzaron significación estadística en el análisis univariado. Al entrar estos tres parámetros en el análisis multivariado, la asistencia ventricular y la disfunción severa del VD dejaron de tener significación estadística quedando sólo la FEVI como factor de riesgo con un OR= 0.883 (IC 95%: 0.78 a 0.999; p= 0.007).

El modelo utilizado con las variables independientes FEVI, disfunción severa de VD y necesidad de asistencia ventricular presenta una significación estadística según el método de razón de verosimilitud estadísticamente significativo X^2 : 13,243, grados de libertad: 3; p= 0.004. El test de Hosmer y Lemeshow fue no significativo X^2 : 13.963, grados de libertad: 8 ; p= 0.083. El valor R² de Cox y Snell fue de 0.27 y el R² de Nagelkerke de 0.418. Finalmente la curva ROC del modelo mostró un área bajo la curva de 0.847 (IC 95: 0.72 a 0.965).

Tabla 9 . Resumen del análisis de los factores de riesgo para la evolución a largo plazo.

Variable	Univariado				Multivariado			
	OR	LI del IC 95%	LS del IC 95%	Valor de la p	OR	LI del IC 95%	LS del IC 95%	Valor de la p
Edad	0,995	0,983	1,006	0,338				
Edad <1 año	0,809	0,177	3,69	0,785				
Shock Cardiogénico	1,029	0,232	4,558	0,97				
Asistencia Ventricular	5,8	1,081	31,112	0,041	0,832	0,081	8,562	0,877
PCR positiva	0,85	0,193	3,739	0,829				
Valor de CKMB	1,005	0,995	1,014	0,35				
Fracción de Eyección	0,876	0,785	0,978	0,001	0,883	0,78	0,999	0,007
Zscore del VI	1,238	0,943	1,626	0,116				
Disfunción del VD	8	1,361	47,024	0,02	3,671	0,397	33,93	0,254
Hipertrofia PPVI o SIV	0,25	0,052	1,194	0,073				
QRS Ancho	1,462	0,309	6,921	0,633				
Angulo QRS-T ancho								
>100°	3,667	0,729	18,432	0,108				
Voltajes Bajos	0,418	0,075	2,338	0,297				
Ondas Q patológicas	1,875	0,15	23,396	0,637				
Alteración ST	0,227	0,025	2,062	0,132				
Afectación Cara Lateral	0,625	0,056	7,031	0,696				
Trastorno de Conducción	10,5	0,917	120,258	0,061				

4.5.2 Análisis multivariable sobre la necesidad de asistencia ventricular al debut.

En la tabla 10 se exponen los resultados del análisis univariado con regresión logística (a la izquierda) y el multivariado (a la derecha) de cada factor de riesgo sobre la variable necesidad de asistencia ventricular.

El análisis univariado de todas las variables seleccionadas como posibles factores predictores, sólo las variables de la FEVI (OR= 0.862 (IC 95%: 0.761 a 0.977; p= 0.001) y la disfunción severa del VD (OR= 26.667 (IC 95%: 3.529 a 201.478; p=0.001) obtuvieron significación estadística en el análisis univariado. Al entrar estos 2 parámetros en el análisis multivariado, tanto la FEVI como la disfunción severa del VD siguieron manteniendo significación estadística. En el caso de la FEVI con un OR= 0.866 (IC 95%: 0.74 a 0.999; p= 0.014) y la disfunción del VD con un OR= 14.016 (IC 95%: 1.545 a 127.125; p= 0,011).

El modelo utilizado con las variables independientes FEVI y disfunción severa del VD obtuvo una significación estadística según el método de razón de verosimilitud estadísticamente significativo χ^2 : 18.147, grados de libertad: 2; p= 0,000. El test de Hosmer y Lemeshow fue no significativo χ^2 : 6.537, grados de libertad: 8; p= 0,587. El valor R² de Cox y Snell fue de 0.351 y el R² de Negelkerke de 0.564. Finalmente, la curva ROC del modelo mostró un área bajo la curva de 0.901 (IC 95: 0,00 a 0,999).

Tabla 10. Resumen del análisis de los factores de riesgo para precisar asistencia ventricular.

Variable	Univariado				Multivariado			
	OR	LI del IC 95%	LS del IC 95%	Valor de la p	OR	LI del IC 95%	LS del IC 95%	Valor de la p
Edad	0,998	0,986	1,009	0,675				
Edad <1 año	5,25	0,562	49,08	0,096				
Shock Cardiogénico	0,72	0,147	3,52	0,683				
PCR positiva	2,111	0,433	10,284	0,348				
Valor de CKMB	1,004	0,994	1,014	0,469				
Fracción de Eyección	0,862	0,761	0,977	0,001	0,866	0,74	1,012	0,014
Zscore del VI	1,152	0,876	1,515	0,313				
Disfunción del VD	26,667	3,529	201,478	0,001	14,02	1,545	127,1	0,011
Hipertrofia PPVI o SIV	1,167	0,239	5,698	0,848				
QRS Ancho	1,462	0,309	6,921	0,633				
Angulo QRS-T ancho								
>100°	1	0,202	4,955	1				
Voltajes Bajos	0,194	0,021	1,76	0,092				
Ondas Q patológicas	0			0,244				
Alteración ST	0,273	0,03	2,508	0,198				
Afectación Cara Lateral	1	0,078	12,757	1				
Trastorno de Conducción	0			0,311				

5 DISCUSIÓN

La miocarditis aguda es una enfermedad grave que puede acarrear la muerte del paciente o dejar como secuelas una disfunción ventricular severa que implique la necesidad de un trasplante cardíaco. El diagnóstico puede ser complejo ya que las formas de presentación son muy variables y pueden simular otras enfermedades. Los cuadros clínicos más frecuentes son el shock cardiogénico, la insuficiencia cardíaca, el dolor precordial y los trastornos del ritmo. En nuestra experiencia, la forma más frecuente de presentación en el neonato y en el niño pequeño es el shock cardiogénico, con necesidad de soporte vasoactivo e incluso asistencia circulatoria en los casos más graves. En el niño mayor (>10 años) la forma de presentación más frecuente es un dolor precordial intenso, simulando un proceso isquémico y en el que es necesario descartar de forma precoz un infarto de miocardio. Este cuadro clínico tiene un pronóstico excelente con una recuperación completa de la función ventricular en la mayoría de casos²⁴.

El diagnóstico de certeza es histológico (presencia de un infiltrado inflamatorio con más de ≥ 14 células mononucleares y ≥ 7 linfocitos CD3 por mm^2)^{1-3,13}, lo que implica la realización de una BEM. Ésta es una técnica invasiva no exenta de riesgos, especialmente en los pacientes de menor edad¹⁰⁻¹¹. Por ello, resulta importante poder establecer un diagnóstico de sospecha mediante la realización de exploraciones complementarias no invasivas o mínimamente invasivas. El principal reto es realizar el diagnóstico diferencial con la miocardiopatía dilatada de otro origen: genética o familiar, metabólica o isquémica principalmente. Para ello, es de gran utilidad la historia clínica y familiar,

así como el resultado de distintas exploraciones complementarias. En cuanto a la historia clínica, lo más frecuente es un debut agudo o subagudo, en un paciente previamente sano, sin antecedentes patológicos de interés. Es frecuente que el cuadro clínico esté precedido por un cuadro de características virales. En nuestra serie estaba presente el antecedente de un cuadro infeccioso los días previos en 34/42 casos (80.9%), aunque es posible que en muchos de ellos dicho cuadro no tuviera ninguna relación con el episodio de miocarditis. En los niños, y especialmente en los lactantes, los cuadros de origen viral son muy frecuentes, por lo que dicha coincidencia puede ser meramente casual. Por otro lado, en pacientes con una miocardiopatía dilatada de cualquier origen, una infección banal, puede ser el desencadenante de una descompensación cardíaca.

Dentro de las exploraciones complementarias destacan:

5.1 ANALÍTICA:

Es frecuente que esté alterada aunque ningún hallazgo observado es específico de esta enfermedad. Es frecuente una elevación de la proteína C reactiva, aunque ésta suele ser discreta. Dicha elevación es más frecuente y más importante en el grupo de pacientes con dolor precordial. En nuestra serie, todos los pacientes con un cuadro clínico tipo “infart-like” tenían una proteína C elevada y presentaban los valores más altos comparado con el resto de los grupos, aunque los resultados no alcanzaron significación estadística. Las troponinas fueron el marcador analítico más sensible. Su sensibilidad fue mayor que la de la creatina cinasa 2, una isoforma presente en el tejido cardíaco y que ha sido ampliamente utilizada como marcador de lesión miocárdica. Otro dato importante es que los valores más elevados no implicaron un peor pronóstico. Este dato

puede resultar contradictorio a simple vista, ya que las troponinas son un marcador de lesión miocárdica y su grado de elevación se corresponde con la extensión de la lesión en el infarto de miocardio⁷⁰. Sin embargo, la falta de valor pronóstico de las troponinas ya ha sido descrito en varias publicaciones con pacientes adultos afectados de miocarditis aguda⁷¹. En nuestra serie, el grupo de pacientes que presentaba los valores más elevados de troponinas fueron aquellos con dolor precordial. Estos pacientes tienen un pronóstico excelente con una supervivencia del 100% y una recuperación completa de la función ventricular en todos los casos.

5.2 ELECTROCARDIOGRAMA:

Observamos que todos los pacientes con miocarditis aguda tenían alguna alteración en el ECG. Por ello, creemos que un ECG normal hace que sea poco probable el diagnóstico de miocarditis aguda, excepto en casos leves o subclínicos. Los cambios observados no eran específicos de miocarditis, pero algunos de ellos si que pueden ser sugestivos. La disminución generalizada de los voltajes estaba presente en 14/39 casos (35.9%). Dicha alteración es poco frecuente en pacientes con miocardiopatía dilatada de otro origen⁷² y posiblemente sea secundaria a la presencia de edema. Las alteraciones de la onda T y el incremento de la duración del QRS, observados en 18/39 (46.1%) y 16/39 (41%) respectivamente, son cambios electrocardiográficos inespecíficos descritos en pacientes con distintas miocardiopatías⁷². La presencia de una elevación marcada del ST (13/39 casos, 33.3%) o de ondas Q (3/39 casos 7.7%) junto a una elevación de troponinas obligan a realizar el diagnóstico diferencial con la patología isquémica. Una vez

descartada ésta hacen que el diagnóstico más probable sea el de miocarditis aguda. La mortalidad fue más elevada entre los pacientes con ondas Q, pero no se hallaron diferencias estadísticamente significativas, probablemente debido a la baja incidencia de este hallazgo en el ECG. Ninguna otra alteración se relacionó con una mayor mortalidad o necesidad de trasplante. Si que se observó una asociación entre la presencia de onda Q y el incremento de la duración del QRS con un cuadro clínico más grave, en forma de shock cardiogénico. En pacientes adultos, tanto el incremento de la duración del QRS¹⁵ como un ángulo QRS-T ancho (superior a 100º)¹⁶ han sido relacionados con una peor evolución. En nuestra muestra de pacientes el ángulo QRS-T ancho fue observado en 14/39 casos (36%) y no se asoció a una FEVI más baja, una forma de presentación más severa, una mayor necesidad de asistencia ventricular, ni con una mayor mortalidad o necesidad de trasplante.

Por otro lado, la elevación del segmento ST en ausencia de ondas Q patológicas (10/39 casos, 25.6%) estaba siempre asociado a un cuadro clínico de características más benignas (“infart-like”), con dolor precordial, elevación de troponinas, una FEVI más elevada y una recuperación completa en el 100% de los casos.

5.3 ECOCARDIOGRAFÍA:

Estaba alterado en la mayoría de los casos (40/42, el 95%). Los hallazgos más frecuentes fueron la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo seguida del incremento de grosor de la pared posterior o del septo interventricular y de la dilatación del ventrículo izquierdo. La disfunción severa del ventrículo derecho estaba presente sólo en 7/42 casos (16.6%). También es frecuente la disminución de las velocidades del Doppler

tisular (disminución del onda e' del septo y del anillo mitral), así como el incremento de la relación E/e', todo ello indicativo de la presencia de una disfunción diastólica con presiones de llenado ventricular elevadas⁶⁸. Todas estas alteraciones ecocardiográficas son poco específicas ya que también pueden estar presentes en otras patologías, como la miocardiopatía dilatada de cualquier origen.

En nuestra serie, la presencia de una FEVI más baja fue un factor de riesgo independiente en el análisis multivariado para requerir trasplante cardíaco o fallecer con una OR= 0.876 (IC 95%: 0.785 a 0.978; p= 0.001). En el análisis univariado de factores de riesgo, la disfunción del VD también era un factor predictor significativo (OR= 8 (IC 95%: 1.361 a 47.024; p= 0.02), aunque no lo fue con el análisis multivariado.

Para el análisis de la necesidad de asistencia ventricular, tanto la FEVI, con una OR= 0.866 (IC 95%: 0.74 a 0.999; p= 0.014) , como la disfunción severa del VD, con una OR= 14.016 (IC 95%: 1.545 a 127.125; p= 0,011), fueron factores independientes significativos en el análisis multivariado.

Al analizar la FEVI como una variable dicotómica con un punto de corte $\geq 35\%$ observamos que los pacientes con FEVI $\geq 35\%$ presentaban un mejor pronóstico. Este grupo de 19 pacientes presentó una supervivencia del 100% con una recuperación completa de la función cardíaca en todos los casos, sin necesidad de utilizar ningún tratamiento específico. Por el contrario, de los 23 casos con una FEVI $<35\%$, 9/23 (39.1%) fallecieron o precisaron trasplante (p=0.02).

A raíz de esta observación se decidió utilizar una FEVI $<35\%$ como punto de corte para seleccionar los pacientes tributarios de realizar una BEM e iniciar algún tratamiento específico.

5.4 PCR:

En cuanto al estudio etiológico, las serologías han demostrado tener poco valor¹. Las IgG pueden ser el reflejo de infecciones pasadas y tanto las IgM como las IgG pueden ser negativas en la fase inicial de la enfermedad (periodo ventana). Desde el principio, en nuestro protocolo incluimos la determinación de PCR víricas en sangre y secreciones respiratorias. La posible utilidad de la PCR en sangre no ha sido descrita en pacientes adultos y sólo se hace referencia a ella en alguna publicación reciente en pacientes pediátricos¹⁸. En cuanto a la PCR en secreciones respiratorias la incluimos en nuestro protocolo a raíz de un estudio⁷³ que describía una muy buena concordancia entre el resultado de la PCR traqueal y el de la PCR en tejido miocárdico en pacientes con miocarditis aguda. Se trataba de una serie muy pequeña (7 pacientes) y a partir de esa experiencia recogimos muestras de secreciones respiratorias en todos nuestros pacientes: aspirado nasofaríngeo si el paciente estaba en respiración espontánea o traqueal si el paciente estaba intubado. En nuestro caso, la experiencia difiere de la descrita, ya que no hallamos una buena concordancia entre el resultado de la PCR en secreciones respiratorias y la obtenida en la BEM. Como dato interesante, podemos observar (tabla 4) que cuando el episodio de miocarditis aguda tiene lugar en el contexto de un cuadro respiratorio (VRS, virus de la gripe, parainfluenza 2) el resultado de la PCR en sangre y en miocardio fue negativo. Este hecho podría explicarse porque en estos casos, el daño miocárdico sea secundario a una reacción inmunológica desproporcionada y no a la acción del propio virus. En cuanto a la PCR en sangre, sí hallamos una muy buena concordancia entre ésta y el resultado de la PCR vírica de la

BEM. Se determinó la PCR en miocardio en los 14 casos en los que había muestra disponible y el resultado fue positivo en 8 y negativo en 6, con un elevado grado de coincidencia con el resultado de la PCR en sangre (tabla 4). Los 2 casos que mostraron discordancia fueron el paciente número 39, que presentaba una PCR positiva para CMV en sangre y negativa en miocardio, y el paciente número 10, que tenía una PCR negativa en sangre y positiva para PVB19 en miocardio. En el paciente 39 existe la posibilidad de que el resultado de la PCR en sangre fuera un falso positivo, aunque otra posible explicación es que la falta de coincidencia se debiera al hecho de que las muestras fueron obtenidas en momentos distintos. La muestra de sangre fue obtenida el primer día de ingreso y la de miocardio 2 meses después. El segundo caso, el paciente número 10, ingresó en nuestro centro varias semanas después del inicio del cuadro clínico. Creemos que la sensibilidad de la PCR en sangre es mayor durante los primeros días del episodio, durante la fase de viremia. También la PCR en miocardio puede negativizarse, pero algunos virus, como el PVB19, tienden a quedarse acantonados en tejidos por los que muestran tropismo. En estos casos, la PCR en miocardio puede persistir positiva en fases más tardías de la enfermedad, cuando la PCR en sangre ya se ha negativizado. Como contrapunto, habría que añadir que técnicamente no nos es posible distinguir si la concordancia entre el resultado de la PCR en sangre y miocardio es real (el virus está presente en ambos tejidos) o fruto de una contaminación, ya que en el tejido miocárdico existen vasos con células sanguíneas.

Por otro lado, observamos que la sensibilidad de la PCR en sangre fue más elevada en los pacientes más jóvenes. En el grupo de los neonatos, la PCR en sangre fue positiva en 5/6 (83%), en los niños menores de 2 años en 9/13 (69%) y fue negativa en todos

los pacientes de más de 10 años (10/10). Una posible explicación para entender este hecho podría ser la existencia de una viremia más intensa y prolongada en los pacientes de menor edad, debido a la inmadurez del sistema inmunológico. En el paciente número 18, de 9 días de vida, se aisló el enterovirus en sangre y en líquido cefalorraquídeo. Otro dato importante a tener en cuenta es que en los pacientes de menor edad, la miocarditis suele producirse en el contexto de una primoinfección mientras que en los más mayores, la enfermedad puede ser debida a una reactivación de un virus a nivel local. Este hecho también podría explicar las diferencias halladas en el resultado de la PCR en sangre en función de la edad.

Otras diferencias observadas en función del grupo de edad fue el agente etiológico aislado. El PVB19 fue el virus más prevalente (sólo o en coinfección con el HHV6) en todos los grupos de edad a excepción de los neonatos, en donde se aisló un enterovirus en 4/6 pacientes (66.6%). Éste (especialmente el coxackie del grupo B), junto al adenovirus, eran considerados hasta hace poco los principales responsables de la miocarditis aguda en pacientes pediátricos^{74,75}. En las series más recientes es el PVB19 el virus más frecuentemente implicado^{1,57,58,59}. En nuestra serie, el enterovirus fue el segundo en frecuencia, pero de los 5 casos diagnosticados sólo uno de ellos era un paciente fuera de la edad neonatal (paciente número 31, lactante de 10 meses). Este hecho podría ser explicado por la existencia de un mayor número de receptores CAR^{6,7} en el periodo neonatal. Dichos receptores presentes en los miocitos, son necesarios para la internalización del adenovirus y del enterovirus en el interior de la célula, y su densidad disminuye con la edad.

Por otro lado, la PCR en miocardio puede ser falsamente positiva. Varias publicaciones en pacientes adultos señalaron el posible origen viral de muchas de las miocardiopatías dilatadas consideradas idiopáticas hasta el momento. En una serie de 245 pacientes diagnosticados de miocardiopatía dilatada, se aisló genoma viral por PCR en el miocardio de 165 pacientes (67%), siendo el PVB19 el virus más frecuentemente aislado (126/245, 51%)¹⁹. Los autores concluyeron que muy probablemente, muchas miocardiopatías catalogadas como idiopáticas eran de origen viral. Posteriormente, estudios realizados en autopsias de pacientes sin miocardiopatía, demostraron que la presencia de una PCR positiva para PVB19 en miocardio no era sinónimo de infección activa: después de una infección, el virus podía quedar acantonado en varios tejidos en estado latente^{20,55,56}. Una carga viral elevada, la presencia de RNA viral o la de un infiltrado inflamatorio acompañante serviría para diferenciar una infección activa de otra en estado de latencia²¹. En nuestro entorno no nos es posible determinar la carga viral ni la presencia de RNA, pero un infiltrado inflamatorio acompañante y la coexistencia de una PCR positiva en sangre, apoyan el papel etiopatogénico del PVB19 en nuestros pacientes.

La utilidad diagnóstica de la PCR en sangre es de especial interés en los neonatos. Como hemos comentado, es en este grupo de edad en el que la PCR presenta una mayor sensibilidad. Y es precisamente en estos pacientes en los que la BEM comporta una mayor incidencia de complicaciones¹⁰⁻¹¹. Por ello, en un neonato, es de gran importancia poder establecer el diagnóstico de miocarditis aguda y determinar el agente etiológico sin necesidad de realizar una BEM. En nuestro protocolo recomendamos la realización de una BEM en los casos más graves que presenten una mala evolución, con el fin de

confirmar el diagnóstico y orientar el tratamiento (tratamiento inmunosupresor o antiviral en función del resultado de la BEM). De los 9 casos tratados, sólo uno recibió tratamiento de forma empírica sin realización de una BEM (paciente número 36). Se trataba de un neonato de 8 días de vida con un cuadro clínico de shock cardiogénico. Presentaba disfunción ventricular severa, elevación muy importante de las troponinas y la creatina cinasa 2, un ECG alterado con presencia de ondas Q y se había descartado el origen isquémico del cuadro mediante la realización de una coronariografía. El resultado de la PCR en sangre permitió establecer el diagnóstico de sospecha de miocarditis aguda por enterovirus. Ante el riesgo elevado de realizar una BEM, se decidió aplicar nuestro protocolo de tratamiento asumiendo dicho diagnóstico. Se mantuvieron las medidas de soporte vital con ventilación mecánica y tratamiento inotrópico y se adoptó una actitud expectante. Tras una semana de evolución, ante la ausencia de signos ecocardiográficos y clínicos de mejoría, se decidió iniciar el tratamiento según protocolo, con IFN β y corticoides. El paciente mejoró de forma lenta y progresiva, hasta presentar una total normalización de la función ventricular 14 meses después.

5.5 CARDIORRESONANCIA MAGNÉTICA:

Nuestra experiencia inicial con esta técnica en el diagnóstico de la miocarditis aguda fue publicada en el año 2013²⁶. En total se realizaron 34 CRM. En 27/34 (79.4%) la CRM fue la principal técnica diagnóstica, ya que al tratarse de casos con una buena evolución clínica, no se realizó una BEM. En los otros 7/34 (20.6%) se realizó CRM y BEM, y el diagnóstico se estableció por los hallazgos inmunohistoquímicos. La sensibilidad y especificidad de esta prueba no está descrita en la población pediátrica y no es posible

establecerla a partir de nuestra experiencia. Si analizamos los casos con CRM y BEM (7 pacientes) observamos que en 2/7 (28.5%) la CRM fue negativa y en otros 2/7 (28.5%) fue dudosa, siendo diagnóstica en los 3/7 (43%) restantes. Se trataba de una población de pacientes con insuficiencia cardíaca o shock cardiogénico y está descrito en pacientes adultos que la sensibilidad de la prueba varía en función de la forma de presentación clínica²³, siendo más baja en los pacientes con insuficiencia cardíaca y trastornos del ritmo. Por el contrario, la sensibilidad y especificidad es muy elevada en los pacientes adultos con dolor precordial (miopericarditis o presentación “infart-like”)²³ y nuestra experiencia²⁴ coincide con lo descrito en la literatura. En todos los pacientes que acudieron a nuestro centro con sospecha clínica de miocarditis aguda por dolor precordial intenso, alteraciones electrocardiográficas y elevación de los marcadores de lesión miocárdica (10 casos), la CRM fue diagnóstica, mostrando hallazgos específicos de la enfermedad. Dicha exploración permitió evitar la realización de un cateterismo urgente para descartar patología isquémica, por lo que la CRM está especialmente indicada en este grupo de pacientes. En pacientes con otras formas de presentación clínica (insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico o arritmias) una CRM negativa no descarta el diagnóstico de miocarditis y en función de la evolución debe valorarse la realización de una BEM.

De los criterios clásicos el que demostró una mayor sensibilidad fue el aumento de señal en T2. La captación tardía de contraste, que refleja la presencia de necrosis o fibrosis ha sido descrita como un factor de mal pronóstico en pacientes adultos²⁵. En nuestra serie no observamos este hecho. Nuestra población de pacientes es más heterogénea que la de las series publicadas, con pacientes con distintas formas de

presentación clínica. Los pacientes con dolor precordial son los que tenían la FEVI más elevada, a pesar de presentar captación tardía de gadolinio. Es posible que con un mayor número de pacientes pediátricos de características similares, pueda demostrarse que la presencia de captación tardía de contraste y la extensión de la misma, tengan implicaciones pronósticas.

5.6 BIOPSIA ENDOMIOCÁRDICA Y ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO:

En nuestro entorno es poco frecuente que centros pediátricos realicen una BEM en pacientes con sospecha de miocarditis aguda. Los motivos argüidos son principalmente los 3 siguientes:

- a. Los pacientes pediátricos son los que presentan un mayor número de complicaciones graves con la BEM^{10,11}.
- b. La BEM, a pesar de ser la técnica diagnóstica “gold estándar”, era considerada una exploración muy poco sensible. Cuando se utilizan los criterios histológicos (criterios diagnósticos de Dallas¹²), y debido a la naturaleza parcheada de la enfermedad, deben obtenerse hasta 17 muestras del lado derecho del septo interventricular para obtener una sensibilidad del 80%^{3,76}.
- c. No se ha demostrado la utilidad de ningún tratamiento más allá de las medidas de soporte vital.

Por todo ello, son muchos los expertos que continúan realizando un diagnóstico clínico y no consideran que la confirmación histológica aporte beneficios claros para el

paciente. En nuestro centro, la BEM es una técnica que realizamos de forma frecuente ya que forma parte del seguimiento rutinario de los pacientes trasplantados. Desde el año 2008, momento en que realizamos el primer trasplante cardíaco pediátrico, hemos realizado más de 300 BEM sin que se haya producido ninguna complicación grave en ningún paciente. La técnica se realiza siempre de la misma manera, obteniendo las muestras del lado derecho del septo interventricular. En los pacientes con miocarditis aguda hemos realizado 11 BEM y en la primera de ellas se produjo una complicación fatal, produciéndose una perforación de la pared libre del ventrículo izquierdo y el fallecimiento del paciente (número 1). Se trataba de la primera BEM de la serie (año 2007), realizada en una etapa previa a la adquisición de experiencia con dicha exploración tras la puesta en marcha del programa de trasplante. Además, es la única BEM en la que se obtuvieron muestras de la pared libre del ventrículo izquierdo. Por otro lado, el paciente era un neonato de 3.1kg de peso y en la elaboración del protocolo (figura 3), las indicaciones de la BEM fueron establecidas para pacientes mayores de 6 meses y 8 kg de peso, individualizando la toma de decisiones en los pacientes de menor edad y peso. Creemos que con el abordaje actual, con la obtención de la muestra del lado derecho del septo interventricular, la BEM es un procedimiento seguro en manos expertas.

En cuanto al segundo argumento, el de la baja sensibilidad, creemos que actualmente la situación es distinta, ya que con las técnicas inmunohistológicas^{2,3,13}, ésta se incrementa de forma importante. Algunos autores han señalado que cuando la muestra se obtiene de la pared libre del ventrículo izquierdo la sensibilidad es mayor que cuando se obtiene del lado derecho del septo interventricular¹⁴. También está

descrito el incremento de la sensibilidad de la BEM cuando se realiza guiada por CRM⁷⁷. En nuestra serie todas las muestras, a excepción de la primera, se obtuvieron del lado derecho del septo interventricular por considerarlo el lugar más seguro. Tras nuestra experiencia, creemos que se trata de un prueba con una elevada sensibilidad ya que en todos los pacientes con una alta sospecha de miocarditis aguda en los que se realizó la BEM, el resultado fue positivo.

En cuanto al tercer argumento, la falta de un tratamiento específico que justifique la realización de una técnica invasiva, hay que destacar que en los últimos años han aparecido experiencias favorables en pacientes adultos con inmunosupresión^{37,40} o con IFN β ⁵²⁻⁵⁴. Incluso las guías de expertos recomiendan iniciar tratamiento en determinadas circunstancias^{3, 35}. Nuestros primeros resultados fueron publicados en el 2018⁷⁸ y se trata de la primera serie de pacientes pediátricos tratados con IFN β . En todo caso, la mayoría de autores coinciden en que es necesario la realización de la BEM previamente al inicio de cualquier tratamiento.

El principal reto, incluso después de realizar la BEM, consiste en establecer el diagnóstico diferencial con la miocardiopatía dilatada de otro origen (genético, familiar, metabólico, isquémico). No existe en la literatura información acerca de la especificidad de la BEM, pero está descrito que en la displasia arritmogénica, en fases de agudización, puede estar presente un infiltrado linfocitario acompañante^{79,80}. También está descrito que hasta un 30% de los pacientes con miocardiopatía dilatada, en fase de descompensación, pueden presentar un infiltrado inflamatorio⁸². Aunque éste suele ser difuso y de baja intensidad, algunos de estos pacientes cumplirían el criterio inmunohistológico (presencia de un infiltrado inflamatorio con ≥ 14 células

mononucleares y ≥ 7 linfocitos CD3 por mm^2) para el diagnóstico de miocardiopatía inflamatoria. Nuestro grupo comparó las muestras de miocardio, obtenidas mediante BEM, de 5 pacientes con miocardiopatía familiar (historia clínica sugestiva juntamente con el hallazgo de una mutación patogénica en el estudio genético) con las de los 11 pacientes diagnosticados de miocarditis aguda a través de la BEM (tabla 5). Para realizar este estudio comparativo, se descartaron los otros 3 pacientes con miocarditis aguda cuyas muestras fueron obtenidas por otros medios (cirugía o necropsia) y de otra procedencia anatómica (pared libre del ventrículo izquierdo). Algunos pacientes presentaban cambios inmunohistológicos totalmente superponibles y si utilizamos los criterios diagnósticos de miocarditis aguda^{2,3,13}, 3/5 (60%) pacientes con miocardiopatía de origen genético cumplían dichos criterios. El grupo de pacientes diagnosticados de miocarditis aguda presentaba un infiltrado inflamatorio más importante (tabla 5) y algunos hallazgos, como el edema, se observó sólo en algunos pacientes con miocarditis aguda. La necrosis también era más frecuente en este grupo, mientras que la hipertrofia de fibras sólo se observó en algunos (3/5, 60%) de los pacientes con miocardiopatía dilatada. Ante estos hallazgos se nos plantean dos escenarios distintos:

- a. algunos de nuestros pacientes con una miocardiopatía de origen familiar tuvieron además una miocarditis aguda que les descompensó.
- b. Los criterios inmunohistológicos de miocarditis aguda considerados como la prueba “gold estándar”, son sensibles pero no lo bastante específicos, y algunos hallazgos son superponibles a los observados en pacientes con miocardiopatía dilatada sin miocarditis aguda.

La segunda opción nos parece la más probable. La incidencia de miocarditis aguda es baja y parece poco probable que varios pacientes presenten de forma simultánea dos enfermedades poco frecuentes. Por otro lado, nos parece más plausible que en pacientes con una miocardiopatía de causa genética, en una situación de agudización, pueda aparecer un infiltrado inflamatorio de baja intensidad, sin que éste tenga un papel etiopatogénico.

Por todo lo expuesto, creemos que el diagnóstico de miocarditis aguda es un diagnóstico de probabilidad. Ninguna exploración complementaria, ni siquiera la BEM, ofrece datos patognomónicos. El diagnóstico debe establecerse ante un conjunto de hallazgos sugestivos en la historia clínica y en las exploraciones complementarias no invasivas. La BEM debe realizarse en pacientes seleccionados, y en esos casos, un infiltrado inflamatorio con $\geq 15-20$ linfocitos CD3 por mm^2 , la presencia de necrosis y edema, así como el aislamiento de una PCR vírica en miocardio apoyarían el diagnóstico de miocarditis aguda. La fibrosis intersticial leve se observa con frecuencia en ambos grupos. La hipertrofia de fibras, aunque creemos que es un hallazgo poco específico, sólo la hemos observado en los pacientes con miocardiopatía dilatada. En los casos dudosos, es recomendable el estudio familiar y el test genético. En algunos casos el diagnóstico puede establecerse sin necesidad de realizar la BEM. Un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca aguda, acompañado de un síndrome febril los días previos, el aislamiento de una PCR positiva en sangre (especialmente para enterovirus en los neonatos y PVB19 en niños pequeños) con elevación de troponinas y alteración del ECG, hace que el diagnóstico de miocarditis aguda sea el más probable. Ante un cuadro clínico de dolor precordial intenso con elevación del ST y de las troponinas en un niño mayor

(>10 años) o en un adolescente, la CRM es una prueba muy sensible y específica y en estos pacientes no sería necesario la realización de una BEM.

5.7 TRATAMIENTO:

A pesar de tratarse de una enfermedad grave y potencialmente letal, es bien conocido que la mayoría de los casos pueden recuperarse de forma espontánea. La mayor mortalidad se da en la fase aguda, por lo que las medidas de soporte vital, incluido la asistencia circulatoria en los casos más graves, son el aspecto más importante del tratamiento²⁹. En nuestra serie el tipo de asistencia circulatoria más utilizado fue la ECMO. Se trata de una asistencia fácilmente disponible que permite actuar con celeridad. Estaría dentro del grupo de los sistemas de asistencia mecánica de corta duración y es especialmente útil en aquellas patologías en las que se espera que la recuperación del paciente se produzca en pocos días o semanas. Cuando se utiliza la canulación periférica (preferiblemente cervical) es necesario buscar algún sistema de drenaje que permita vaciar las cavidades izquierdas y disminuir la presión telediastólica del ventrículo izquierdo para facilitar la recuperación. En nuestro centro, desde julio de 2015, esto lo logramos a través de una atrioseptostomía y colocación de un stent en el tabique interauricular. La necesidad de ECMO se asoció a una peor evolución, con una mortalidad o necesidad de trasplante mayor en este grupo de pacientes (4/8, 50% vs 5/34, $p=0.041$). Todos los fallecimientos en el grupo de pacientes con ECMO se produjeron por limitación de las medidas de soporte tras el diagnóstico de muerte cerebral. Ésta se produjo como consecuencia del bajo gasto o episodios de parada cardiorrespiratoria previa al inicio del soporte de la asistencia mecánica. Por ello, es

fundamental evitar que esto suceda, tratando de iniciar el soporte con asistencia mecánica antes de que se produzca el colapso hemodinámico. Actualmente, en nuestro centro, una FEVI muy baja ($FEVI < 35\%$) juntamente con la necesidad de dosis elevadas de soporte inotrópico o la disfunción orgánica persistente a pesar de soporte inotrópico, constituyen una indicación para iniciar la asistencia mecánica. Con estos criterios, los últimos 3 pacientes de la serie que precisaron ECMO, evolucionaron a la recuperación completa de la función miocárdica sin secuelas neurológicas.

A pesar de un tratamiento de soporte adecuado, algunos pacientes fallecen o no se recuperan y precisan un trasplante de corazón. El porcentaje de pacientes que presentan una mala evolución varía en función de las series, la forma de presentación y la gravedad del cuadro clínico. Posiblemente, más del 80% de los pacientes con miocarditis aguda se van a recuperar de forma espontánea, sin necesidad de administrar ningún tratamiento específico^{17,81}. Si seleccionamos aquellos pacientes con disfunción ventricular al ingreso ($FEVI < 50\%$), alrededor del 50-60% se recuperarán de forma espontánea¹. El porcentaje de recuperación es menor entre aquellos que presentan una disfunción más severa. En nuestra serie, todos los pacientes con una $FEVI \geq 35\%$ se recuperaron de forma espontánea, por lo que en estos casos no sería necesario realizar una BEM ni plantear un tratamiento específico. Por otro lado, en nuestra experiencia inicial (pacientes diagnosticados entre abril de 2007 y enero de 2015), y coincidiendo con lo descrito en la literatura^{1,58,59,81}, el 45% de los que presentaban una $FEVI < 35\%$ falleció o precisó trasplante. Además, la mayoría de los pacientes con disfunción ventricular severa que evolucionaron de manera favorable presentaban algún signo de mejoría ecocardiográfica durante las dos primeras semanas de ingreso. Por ese motivo, en

nuestro protocolo sólo contemplamos iniciar un tratamiento específico en los casos más graves (ver figura 3). Ha sido descrito el uso de varios tratamientos, aunque los más empleados han sido los corticoides, tanto de forma aislada como en combinación con otros fármacos inmunosupresores. Los pocos estudios randomizados existentes y los metanálisis de la literatura concluyen que el uso de éstos no cambia de forma significativa la evolución de estos pacientes^{37,38}. La miocarditis aguda puede ser secundaria a distintos mecanismos etiopatogénicos y el tratamiento más útil para un paciente puede no serlo para otro e incluso para el mismo paciente en una fase distinta de la enfermedad. En un estudio no randomizado y retrospectivo, Frustaci et al³⁹ describió que los pacientes que se beneficiaban del tratamiento inmunosupresor eran aquellos con una PCR vírica negativa en el miocardio. Por el contrario, aquellos con una PCR positiva no mejoraban e incluso empeoraban, concluyendo que el tratamiento inmunosupresor puede empeorar el pronóstico de la enfermedad en determinados pacientes. El mismo autor demostró posteriormente en un estudio prospectivo randomizado, la utilidad de la inmunosupresión en pacientes con miocardiopatía inflamatoria y PCR vírica negativa⁴⁰.

Por ese motivo, las guías más recientes para pacientes adultos¹⁻³, consideran que antes del inicio de cualquier tratamiento es necesario disponer del resultado de la BEM. Ésta sirve para confirmar el diagnóstico y orientar el tratamiento. La población pediátrica constituye un grupo especial de pacientes, y las recomendaciones para adultos no siempre deben aplicarse a esta población. Los riesgos de la BEM son mayores en los niños, sobre todo cuando se trata de pacientes menores de 6 meses y/o de menos de 8kg de peso¹⁰⁻¹¹. También existe más riesgo de complicaciones graves en los

pacientes más críticos. En nuestra serie, 9 pacientes recibieron un tratamiento específico, y en 8 de ellos la BEM sirvió para determinarlo. El otro paciente (número 36) fue tratado de forma empírica sin realización de BEM. Se trataba de un neonato de 8 días de vida y 3.1kg de peso. El caso ya ha sido comentado previamente, y la decisión de iniciar el tratamiento se tomó ante la presencia de un cuadro clínico muy grave con una sospecha diagnóstica clara de miocarditis aguda y una PCR en sangre positiva para enterovirus. Por ese motivo, aunque creemos que la BEM debe realizarse antes de iniciar un tratamiento específico (especialmente cuando se decide inmunosuprimir al paciente debería saberse el resultado de la PCR en miocardio) pueden existir algunas excepciones. En nuestra opinión, la más clara sería la de un paciente en edad neonatal, con un cuadro clínico de shock cardiogénico, en el que las exploraciones complementarias sugieran de forma clara el diagnóstico de miocarditis (elevación de troponinas, alteración del ECG, disfunción severa en la ecocardiografía, CRM sugestiva, si se dispone de ella), en el que se haya podido descartar el origen isquémico (coronariografía normal o en su defecto visualización de flujo coronario por ecocardiografía) y en el que la PCR en sangre sea positiva para un virus cardiotropo.

Respecto a que tratamiento utilizar en cada caso, en nuestro protocolo, éste se decide en función de la BEM (ver figura 4). Para tratar a los pacientes con PCR vírica negativa en miocardio, nos basamos en un estudio randomizado en pacientes adultos⁴⁰ que demostraba una mejor evolución en los pacientes tratados. Los investigadores utilizaban como tratamiento inmunosupresor metilprednisolona y azatioprina. Este último fármaco está en desuso en nuestro entorno, y aunque inicialmente fue muy utilizado como inmunosupresor en pacientes trasplantados, en los últimos años, la mayoría de

los centros lo han substituido por el micofenolato, un fármaco con un perfil similar pero que ha demostrado una mayor efectividad y menor toxicidad⁶⁴. Por ese motivo, decidimos utilizarlo juntamente con los corticoides en este grupo de pacientes.

En cuanto a los pacientes con inflamación y PCR vírica positiva en miocardio, el fármaco antiviral se decidió en función de lo que estaba descrito en la literatura para cada uno de los virus hallados. En el caso de los virus herpes simple I y II y del HHV6, el tratamiento indicado es el aciclovir. En el caso del CMV se usa el ganciclovir durante 15 días, cambiando a valganciclovir por vía oral si la PCR en sangre es negativa. La experiencia descrita en pacientes adultos con el uso del IFN β ⁵² para el tratamiento de la miocardiopatía por enterovirus y adenovirus, así como su posible utilidad en el caso del PVB19⁵⁴, nos indujo a utilizarlo en nuestros pacientes. Posteriormente, un estudio randomizado en pacientes adultos con miocardiopatía vírica⁵³ (pacientes con una miocardiopatía idiopática de más de 6 meses de evolución y una PCR vírica positiva en miocardio) demostró una mejoría en los pacientes tratados con IFN β , si bien es cierto que dicha mejoría fue bastante discreta. La gran mayoría de los pacientes incluidos en este estudio tenían una PCR positiva para PVB19, y el aislamiento de genoma viral fue el único criterio diagnóstico. Es posible que algunos de estos pacientes tuvieran una miocardiopatía de otro origen (genético o familiar) y que el aislamiento de una PCR para PVB19 fuera un hallazgo casual^{20,55,56}. En este caso, el tratamiento con IFN β no aportaría ningún beneficio. Creemos que en nuestros pacientes, la presencia de un cuadro clínico agudo o subagudo, con un infiltrado inflamatorio en el miocardio y una PCR vírica positiva, en coexistencia con una PCR positiva en sangre, sugieren el papel etiopatogénico del PVB19. Además, y a diferencia de lo que está descrito en pacientes

adultos, en nuestro protocolo añadimos tratamiento concomitante con corticoides en aquellos pacientes con PCR vírica positiva e inflamación. En pediatría, forma parte de nuestra práctica clínica habitual el uso concomitante de corticoides en el contexto de una infección vírica grave. Un metaanálisis reciente avala su utilidad en enfermedades como la encefalitis herpética⁶³. Además, el mecanismo patogénico del PVB19, aunque no del todo conocido, es múltiple. El PVB19, puede provocar la muerte celular por un mecanismo mediado principalmente por la proteína NS1, que provocaría la detención del ciclo de división celular y la activación de la apoptosis por acción de diversas caspasas⁸. Por otro lado, se sabe que muchas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad (eritema, artralgias)⁸ son mediadas por inmunocomplejos, y que la misma respuesta inmunológica puede desencadenar una miocardiopatía inflamatoria tras la infección⁶⁰. Por todo ello, creemos que el IFN β , que impide la replicación viral⁵³, asociado a un potente antiinflamatorio como los corticoides, es un tratamiento más eficaz que el uso aislado de IFN β .

En nuestra serie, de los 9 casos tratados, 7 recibieron tratamiento antiviral (IFN β en 6 casos, ganciclovir en uno) y corticoides. Los otros 2 recibieron tratamiento inmunosupresor (metilprednisolona y micofenolato), al tener una PCR vírica negativa en sangre y miocardio. Los 7 que recibieron tratamiento antiviral y corticoides presentaron una mejoría progresiva de la función ventricular y todos ellos evolucionaron a la curación. Se trata de una serie corta de pacientes para poder extraer conclusiones definitivas, pero algunos de los casos resultan muy ilustrativos. Los pacientes número 23 y 26 fueron remitidos a nuestro centro para valorar trasplante. Ambos ingresaron con la sospecha diagnóstica de miocarditis aguda secundaria a PVB19 y presentaban una

FEVI al ingreso del 30 y 17% respectivamente. Tras 77 y 50 días de evolución respectivamente, ninguno había presentado signos clínicos ni ecocardiográficos de mejoría. La BEM confirmó el diagnóstico en ambos pacientes, y a los pocos días del inicio del tratamiento hubo una mejoría tanto clínica como ecocardiográfica. El paciente número 33 presentó un shock cardiogénico que precisó ECMO. La BEM confirmó el diagnóstico de miocarditis aguda por PVB19 y HHV 6 y se inició tratamiento con IFN β y corticoides. El paciente mejoró de forma progresiva, normalizándose la función cardíaca a los pocos meses. El tratamiento se mantuvo durante 6 meses tal como establecemos en nuestro protocolo. A los 5 meses de finalizar el tratamiento, dicho paciente, presentó un nuevo cuadro de shock cardiogénico con una BEM positiva para PVB19. Se reinició el tratamiento, mostrando de nuevo una buena respuesta con mejoría progresiva y recuperación completa. Los dos casos tratados con inmunosupresión (corticoides y micofenolato) mejoraron de forma progresiva. Uno de ellos (paciente número 28) presentó un empeoramiento coincidiendo con una reducción de la dosis de metilprednisolona y mejoró al incrementarla de nuevo, evolucionando a la curación, y manteniéndose estable tras la suspensión del tratamiento. La paciente número 22 presentaba una FEVI del 17% que mejoró hasta el 44% al finalizar el tratamiento. A los dos años de haberlo suspendido, la paciente presentó un empeoramiento progresivo sin respuesta a ningún tratamiento. Un año después fue incluida en lista de trasplante y se trasplantó con éxito al mes de su inclusión en la lista.

Por todo lo previamente descrito, creemos que el tratamiento específico y orientado en función del resultado de la BEM puede ser útil en un grupo seleccionado de pacientes.

6 CONCLUSIONES

1. La disfunción severa del ventrículo izquierdo (FEVI<35%) es el único factor de riesgo independiente asociado a una peor evolución clínica, con mayor mortalidad y mayor riesgo de trasplante.
2. La disfunción severa del ventrículo izquierdo (FEVI<35%) y la disfunción severa del ventrículo derecho son factores de riesgo independientes asociados a una mayor necesidad de asistencia circulatoria.
3. La biopsia endomiocárdica es una prueba diagnóstica segura cuando se realiza en pacientes mayores de 6 meses y de 8kg de peso y las muestras se obtienen del lado derecho del septo interventricular. La realización de la BEM debe reservarse para casos seleccionados: los que precisen asistencia circulatoria y aquellos con FEVI<35% sin signos de recuperación espontánea. Los criterios histológicos son sensibles pero poco específicos. La BEM debe considerarse siempre antes de iniciar un tratamiento específico.
4. El tratamiento específico guiado por los resultados de la BEM en pacientes que presentan una mala evolución, mejora la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la evolución clínica del paciente a corto plazo, sin presentar efectos secundarios relevantes.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Dominguez F, Kühl U, Pieske B, Garcia-Pavia P, Tschöpe C. Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Feb;69(2):178-87.
2. Biesbroek PS, Beek AM, Germans T, Niessen HW, van Rossum AC. Diagnosis of myocarditis: Current state and future perspectives. *International Journal of Cardiology* 191 (2015) 211–219.
3. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Heliö T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM. Current state 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. *European Heart Journal* (2013) 34, 2636–2648.
4. Simpson KE, Canter CE. Acute myocarditis in children. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 9(6), 771–783 (2011).
5. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*. 2009;119:1085–1092.
6. Noutsias M, Fechner H, de Jonge H, Wang X, Dekkers D, Houtsmuller AB, Pauschinger M, Bergelson J, Warraich R, Yacoub M, Hetzer R, Lamers J, Schultheiss HP, Poller W. Human Coxsackie-Adenovirus Receptor Is Colocalized With Integrins $\alpha_v\beta_3$ and $\alpha_v\beta_5$ on the Cardiomyocyte Sarcolemma and Upregulated

- in Dilated Cardiomyopathy Implications for Cardiotropic Viral Infections. *Circulation*. 2001 Jul 17;104(3):275-80.
7. Esfandiarei M, McManus BM. Molecular Biology and Pathogenesis of Viral Myocarditis. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2008. 3:127–55.
 8. Qiu J, Söderlund-Venermo M, Young NS. Human Parvoviruses. *Clin Microbiol Rev.* 2017 Jan;30(1):43-113.
 9. Simpson KE, Cunningham MW, Lee CK, Ward K, Tong A, Danon S, Simon C, Delaney JW, Canter CE. Autoimmunity Against the Heart and Cardiac Myosin in Children With Myocarditis. *J Card Fail.* 2016 Jul;22(7):520-8.
 10. Zhorne D, Petit CJ, Ing FF, Justino H, Jefferies JL, Dreyer WJ, Kearney D, Crystal MA. A 25- year experience of endomyocardial biopsy safety in infants. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013 Nov 1;82(5):797-801.
 11. Mills KI, Vincent JA, Zuckerman WA, Hoffman TM, Canter CE, Marshall AC, Blume ED, Bergersen L, Daly KP. Is Endomyocardial Biopsy a Safe and Useful Procedure in Children with Suspected Cardiomyopathy? *Pediatr Cardiol.* 2016 Oct;37(7):1200-10.
 12. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, FenoglioJJ Jr, Olsen EG, Schoen FJ. Myocarditis: a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol.* 1987;1:3–14.
 13. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O’Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task

- Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93:841–842.
14. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, Hill S, Mahrholdt H, Voehringer M, Schieber M, Klingel K, Kandolf R, Böhm M, Sechtem U. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation*. 2010;122:900-909.
15. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Böhm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *European Journal of Heart Failure* (2011) 13, 398–405.
16. Chen S, Hoss S, Zeniou V, Shauer A, Admon D, Zwas DR, Lotan C, Keren A, Gotsman I. Electrocardiographic Predictors of Morbidity and Mortality in Patients With Acute Myocarditis: The Importance of QRS-T Angle. *J Card Fail*. 2018 Jan;24(1):3-8.
17. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bültmann B, Müller T, Lindinger A, Böhm M. Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis. *Circulation* 2008;118:639-648.
18. Simpson KE, Storch GA, Lee CK, Ward KE, Danon S, Simon CM, Delaney JW, Tong A, Canter CE. High Frequency of Detection by PCR of Viral Nucleic Acid in the Blood of Infants Presenting with Clinical Myocarditis. *Pediatr Cardiol*. 2016 Feb;37(2):399-404.
19. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, Poller W, Kandolf R, Schultheiss HP. High prevalence of viral

- genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2005 Feb 22;111(7):887-93.
20. Koepsell SA, Anderson DR, Radio SJ. Parvovirus B19 is a bystander in adult myocarditis. *Cardiovasc Pathol*. 2012 Nov-Dec; 21 (6):476-81.
21. Verdonschot J, Hazebroek M, Merken J, Debing Y, Dennert R, Brunner-La Rocca HP, Heymans S. Relevance of cardiac Parvovirus B19 in myocarditis and dilated cardiomyopathy: review of the literature. *Eur J Heart Fail*. 2016 Dec;18(12):1430-1441.
22. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy JP, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P; International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 28;53(17):1475-8.
23. Francone M, Chimenti C, Galea N, Scopelliti F, Verardo R, Galea R, Carbone I, Catalano C, Fedele F, Frustaci A. CMR Sensitivity Varies With Clinical Presentation and Extent of Cell Necrosis in Biopsy-Proven Acute Myocarditis *J Am Coll Cardiol Img* 2014;7:254–63.
24. Martinez-Villar M, Gran F, Sabaté-Rotés A, Tello-Montoliu A, Castellote A, Figueras-Coll M, Ferrer Q, Roses-Noguer F. Acute Myocarditis with Infarct-like Presentation in a Pediatric Population: Role of Cardiovascular Magnetic Resonance. *Pediatr Cardiol*. 2018 Jan;39(1):51-56.
25. Grün S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, Kispert EM, Hill S, Ong P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Mahrholdt H. Long-term follow-

- up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 1;59(18):1604-15.
26. Gran F, Vega L, Castellote A, Albert D, Creus A, Sánchez-De-Toledo J. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of myocarditis in children. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013 Jun;66(6):500-1.
27. Sachdeva S, Song X, Dham N, Heath DM, DeBiasi RL. Analysis of clinical parameters and cardiac magnetic resonance imaging as predictors of outcome in pediatric myocarditis. *Am J Cardiol* 2015;115:499-504.
28. Hinojar R, Nagel E, Puntmann VO. T1 mapping in myocarditis –headway to a new era for cardiovascular magnetic resonance. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(8):871-4.
29. Hsu KH, Chi NH, Yu HY, et al. Extracorporeal membranous oxygenation support for acute fulminant myocarditis: analysis of a single center's experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40:682-688.
30. Monti L, Moro C, Occhi L, et al. Beta blockers for haemodynamically stable acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16 (Suppl 1):P277.
31. Anguita-Sánchez M, Castillo-Domínguez JC, Mesa-Rubio D, et al. Should Angiotensin-converting enzyme inhibitors be continued over the long term in patients whose left ventricular ejection fraction normalizes after an episode of acute myocarditis? *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1199-1201.
32. Yuan Z, Shioji K, Kihara Y, Takenaka H, Onozawa Y, Kishimoto C. Cardioprotective effects of carvedilol on acute autoimmune myocarditis: antiinflammatory effects associated with antioxidant property. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286:H83-90.

33. Bahk TJ, Daniels MD, Leon JS, Wang K, Engman DM. Comparison of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade for the prevention of experimental autoimmune myocarditis. *Int J Cardiol.* 2008;125:85-93.
34. Matsumori A, Igata H, Ono K, et al. High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity. *Jpn Circ J.* 1999;63:934-940.
35. Lazaros G, Oikonomou E, Tousoulis D. Established and novel treatment options in acute myocarditis, with or without heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017 Jan;15(1):25-34.
36. Costanzo-Nordin MR, Reap EA, O'Connell JB, Robinson JA, Scanlon PJ. A nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbates Coxsackie B3 murine myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6:1078–1082.
37. Lu C, Qin F, Yan Y, Liu T, Li J, Chen H. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016 Aug;17(8):631-7
38. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995; 333:269–275.
39. 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.

40. 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.
41. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Klassen TP. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 May 20;(5):CD004370
42. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, Beiser AS, Wessel DL, Takahashi M, Baker AL, Perez-Atayde AR, Newburger JW. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation.* 1994 Jan;89(1):252-7
43. Bhatt GC, Sankar J, Kushwaha KP. Use of intravenous immunoglobulin compared with standard therapy is associated with improved clinical outcomes in children with acute encephalitis syndrome complicated by myocarditis. *Pediatr Cardiol.* 2012 Dec;33(8):1370-6.
44. Kuhl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation.* 2005;112:1965–1970.
45. Fohlman J, Pauksen K, Hyypia T, Eggertsen G, Ehrnst A, Ilbäck NG, Friman G. Antiviral treatment with WIN 54954 reduces mortality in murine coxsackievirus B3 myocarditis. *Circulation.* 1996 Nov 1;94(9):2254-9.
46. Makarov VA, Riabova OB, Granik VG, Wutzler P, Schmidtke M. Novel (biphenyloxy) propylisoxazole derivatives for inhibition of human rhinovirus 2 and coxsackievirus B3 replication. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Apr;55(4): 483-8.

47. Gkouziouta A, Lazaros G, Karavidas A, et al. Pathogen-driven treatment strategy in new onset dilated cardiomyopathy. Impact on ventricular function and clinical outcome. *Int J Cardiol.* 2016; 209: 15-16.
48. Snell LM, McGaha TL, Brooks DG. Type I Interferon in Chronic Virus Infection and Cancer. *Trends Immunol.* 2017 Aug;38(8):542-557.
49. Teijaro JR. Type I interferons in viral control and immune regulation. *Curr Opin Virol.* 2016 Feb;16:31-40.
50. McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, Wack A, O'Garra A. Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol.* 2015 Feb;15(2):87-103.
51. Yao HL, Song J, Sun P, Song QQ, Sheng LJ, Chi MM, Han J. Gene expression analysis during recovery process indicates the mechanism for innate immune injury and repair from CoxsackievirusB3-induced myocarditis. *Virus Research* 213 (2016) 314–321.
52. Kühl U, Pauschinger M, Schwimbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP. Interferon- β 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. Schultheiss HP, Piper C, Sowade O, Waagstein F, Kapp JF, Wegscheider K, Groetzbach G. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: Effects of interferon-b treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* (2016) 105:763–773.
54. Schmidt-Lucke C, Spillmann F, Bock T, Kuhl U, Van Linthout S, Schultheiss HP, Tschöpe C. Interferon beta modulates endothelial damage in patients with

- cardiac persistence of human parvovirus B19 infection. *J Infect Dis* 2010;201:936–945.
55. Stewart GC, Lopez-Molina J, Gottumukkala RV, Rosner GF, Anello MS, Hecht JL, Winters GL, Padera RF, Baughman KL, Lipes MA. Myocardial parvovirus B19 Persistence. Lack of Association With Clinicopathologic Phenotype in Adults With Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4:71-78.
56. Schenk T, Enders M, Pollak S, Hahn R, Huzly D. High prevalence of human parvovirus B19 DNA in myocardial autopsy samples from subjects without myocarditis or dilative cardiomyopathy. *J Clin Microbiol* 2009;47:106–110.
57. Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. *N Engl J Med* 2010;362:1248–9.
58. Vigneswaran TV, Brown JR, Breuer J, Burch M. Parvovirus B19 myocarditis in children: an observational study. *Arch Dis Child*. 2016 Feb;101(2):177-80.
59. Molina KM, Garcia X, Denfield SW, Fan Y, Morrow WR, Towbin JA, Frazier EA, Nelson DP. Parvovirus B19 myocarditis causes significant morbidity and mortality in children. *Pediatr Cardiol* 2013;34:390–397.
60. Streitz M, Noutsias M, Volkmer R, Rohde M, Brestrich G, Block A, Klippert K, Kotsch K, Ay B, Hummel M, Kuhl U, Lassner D, Schultheiss HP, Volk HD, Kern F. NS1 specific CD8 T-cells with effector function and TRBV11 dominance in a patient with parvovirus B19 associated inflammatory cardiomyopathy. *PLoS One* 3:e2361. 2008.

61. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1914–31.
62. Banwell B, Reder AT, Krupp L, Tenenbaum S, Eraksoy M, Alexey B, Pohl D, Freedman M, Schelensky L, Antonijevic I. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2006 Feb 28;66(4):472-6
63. Ramos-Estebanez C, Lizarraga KJ, Merenda A. A systematic review on the role of adjunctive corticosteroids in herpes simplex virus encephalitis: is timing critical for safety and efficacy? *Antivir Ther* 2014;19(2):133-9.
64. Hollis IB, Reed BN, Moranville MP. Medication management of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *Pharmacotherapy.* 2015 May;35(5):489-501.
65. Schwartz P J , Garson A, Paul T, Stramba-Badiale M, Vetter VL, Villain E, Wren C. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. *European Heart Journal* (2002) 23, 1329–1344.
66. Saarel EV, Granger S, Kaltman JR, Minich LL, Tristani-Firouzi M, Kim JJ, Ash K6, Tsao SS, Berul CI, Stephenson EA, Gamboa DG, Trachtenberg F, Fischbach P, Vetter VL, Czosek RJ6, Johnson TR, Salerno JC, Cain NB, Pass RH, Zeltser I, Silver ES, Kovach JR, Alexander ME. Electrocardiograms in Healthy North American Children in the Digital Age. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018 Jul;11(7):e005808.
67. Lopez L,. Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K , Younoszai AK, Lai WW, Geva T. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements

- Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:465-95.)
68. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, Abudiab MM, Schutt RC, Kumar A, Sato K, Harb S, Gude E, Remme EW, MSC, Andreassen AK, MD, Ha JW, MD, Xu J, PHD, Klein AK, Nagueh SF. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Apr 18;69(15):1937-1948.
69. Martin AB¹, Webber S, Fricker FJ, Jaffe R, Demmler G, Kearney D, Zhang YH, Bodurtha J, Gelb B, Ni J. Acute myocarditis. Rapid diagnosis by PCR in children. *Circulation*. 1994 Jul;90(1):330-9.
70. Hjort M, Lindahl B, Baron T, Jernberg T, Tornvall P, Eggers KM. Prognosis in relation to high-sensitivity cardiac troponin T levels in patients with myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries. *Am Heart J* 2018 Jun;200:60-66.
71. Mewton N, Derris A, Bresson D, Zouaghi O, Croisille P, Flocard E, Douek P, Bonnefoy-Cudraz E. Myocardial biomarkers and delayed enhanced cardiac magnetic resonance relationship in clinically suspected myocarditis and insight on clinical outcome. *J Cardiovasc Med* 2014, 15:000–000.
72. Everitt MD. The basic electrocardiogram and lethal arrhythmias in children with dilated cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Oct;32(10):1000-1.
73. Akhtar N, Ni J, Stromberg D, Rosenthal GL, Bowles NE, Towbin JA. Tracheal aspirate as a substrate for polymerase chain reaction detection of viral genome in childhood pneumonia and myocarditis. *Circulation*. 1999 Apr 20;99(15):2011-8.

74. Fujioka S, Koide H, Kitaura Y, Deguchi H, Kawamura K, Hirai K. Molecular detection and differentiation of enteroviruses in endomyocardial biopsies and pericardial effusions from dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Am Heart J* 1996;131(4):760-765.
75. Martin AB, Webber S, Fricker FJ, Jaffe R, Demmler G, Kearney D, Zhang YH, Bodurtha J, Gelb B. Acute myocarditis. Rapid diagnosis by PCR in children. *Circulation* 1994;90(1):330-339.
76. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation*. 2006;113:593–595.
77. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, Vogelsberg H, Fritz P, Dippón J, Bock CT, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*. 2006 Oct 10;114(15):1581-90.
78. Gran F, Martínez-Villar M, Soler-Palacín P, Fernández-Polo A, Betrián P, Albert DC. Immunosuppressive Therapy and Interferon-1b in Acute Myocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(11):1106-1107.
79. Tanawuttiwat T, Sager SJ, Hare JM, Myerburg RJ. Myocarditis and ARVC/D: variants or mimics?. *Heart Rhythm*. 2013 Oct;10(10):1544-8.
80. Pieroni M, Dello Russo A, Marzo F, Pelargonio G, Casella M, Bellocci F, Crea F. High prevalence of myocarditis mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy differential diagnosis by electroanatomic mapping-guided endomyocardial biopsy. *Am Coll Cardiol*. 2009 Feb 24;53(8):681-9.

81. Ghelani SJ1, Spaeder MC, Pastor W, Spurney CF, Klugman D. Demographics, Trends, and Outcomes in Pediatric Acute Myocarditis in the United States, 2006 to 2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:622-627.
82. Kühl U, Schultheiss HP. Myocarditis. Early Biopsy Allows for Tailored Regenerative Treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(20): 361–8.

