

Revisión

Miocarditis aguda

I. OULEGO ERROZ^{1,3}, M.P. DE CASTRO PÉREZ², G. LÓPEZ BLANCO¹, C. OCAÑA ALCOBER³

¹Unidad de Cardiología Infantil. Complejo Asistencial Universitario de León. ²Residente de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de León. ³Instituto de Biomedicina de León. Universidad de León.

INTRODUCCIÓN

La miocarditis se define como una enfermedad inflamatoria del miocardio con degeneración del cardiomiocito que no tiene un origen isquémico. La mayoría de las miocarditis son causadas por agentes infecciosos. El diagnóstico no implica una etiología específica y se basa en los criterios inmunohistoquímicos e histopatológicos obtenidos mediante biopsia endomiocárdica (BEM)⁽¹⁾. Desde el punto de vista clínico, podemos definir la miocarditis como una disfunción miocárdica causada por la inflamación, de nueva aparición en un niño previamente sano con un corazón estructuralmente normal. El espectro clínico y la relación temporal con la infección previa son variables y van desde la miocarditis fulminante con un claro antecedente de enfermedad infecciosa a la miocarditis crónica persistente, que se presenta como una miocardiopatía dilatada (MCD) con insuficiencia cardiaca de instauración progresiva⁽²⁾. El dolor torácico similar a la cardiopatía isquémica es otra forma de presentación. Además, la miocarditis es una causa importante de arritmias y muerte súbita.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la miocarditis en niños es de 0,26 a 2 casos/100.000 pero, probablemente, está infraestimada debido a que muchos casos son asintomáticos o mínimamente sintomáticos⁽³⁻⁵⁾. Existen dos picos de incidencia en la infancia

temprana y adolescencia, siendo el pronóstico peor en los niños más pequeños. Existe una predominancia en el sexo masculino, sobre todo en adultos jóvenes. Se considera que la miocarditis causa alrededor del 1,8% de las muertes⁽⁶⁾ en edad pediátrica, hasta un 3-10%⁽⁷⁻¹⁰⁾ de las muertes súbitas cardiacas y que puede estar detrás de entre más del 20% de las muertes súbitas del lactante⁽¹¹⁾. Alrededor de un 10-14% de los casos de MCD tienen un origen viral aunque esta cifra probablemente está infraestimada^(3,4).

ETIOLOGÍA

A nivel mundial el agente causal más frecuente de miocarditis es el *Trypanosoma cruzi*, causante de la enfermedad de Chagas que es endémico en América Central y Sudamérica⁽¹²⁾. En Occidente la mayoría de los casos se deben a virus. En la década de los 70 y 80 del pasado siglo los enterovirus (*Coxsackie* serotipos 1-6) eran los agentes más importantes, habiendo sido desplazados primero por el adenovirus (serotipos 2 y 5) y, actualmente, por el parvovirus B19 y virus herpes 6⁽¹³⁾. El virus influenza (H1N1) da lugar a brotes de miocarditis fulminante, mientras que el SARS-CoV2 se ha convertido en una causa importante de miocarditis post-infecciosa desde el año 2020 (Fig. 1)⁽¹⁴⁾. Otros agentes causales de miocarditis incluyen bacterias, protozoos, enfermedades autoinmunes, errores innatos del metabolismo y toxinas⁽¹⁵⁾ (Tabla I).

Correspondencia: Dr. Ignacio Oulego Erroz. Complejo Asistencial Universitario de León. Altos de Nava, s/n. 24002 León.
Correo electrónico: ignacio.oulego@gmail.com

© 2021 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

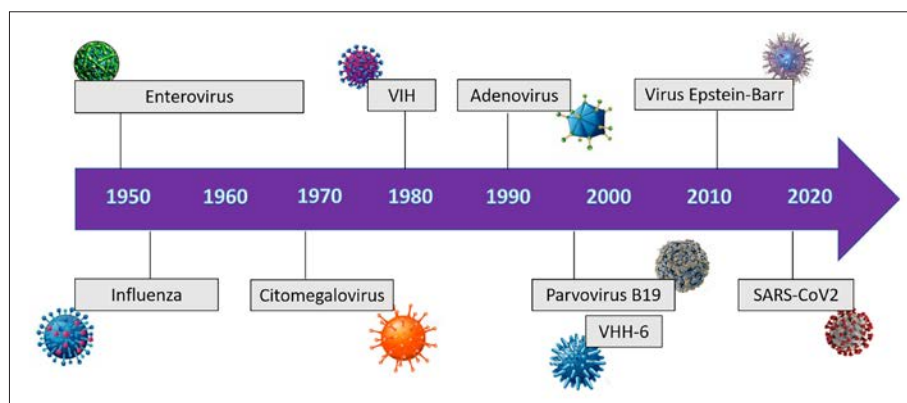


Figura 1. Evolución temporal de la etiología viral de la miocarditis aguda. Adaptado de Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LTJ, Rihal CS. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. Mayo Clin Proc. 2009; 84: 1001-9.

TABLA I. MECANISMOS Y CAUSAS DE MIOCARDITIS.

| Mecanismo | Tipo | Causas |
|--------------------|---------------------------------|--|
| Infecciosas | Virus | Adenovirus, enterovirus (Coxsackie B), parvovirus B19, hepatitis C/B, EBV, CMV, VHH-6, arbovirus, varicela, VRS, sarampión, rubéola, SARS-CoV2, VIH |
| | Bacterias | Estafilococo, estreptococo, <i>Borrelia</i> , <i>Clostridium</i> , micoplasma, turalemia, gonococo, rickettsias, <i>Salmonella</i> , micobacterias |
| | Protozoos | Chagas, toxoplasma, malaria, babesia |
| | Hongos | Aspergiliosis, <i>Actinomyces</i> , candidiasis, coccidiomicosis, <i>Cryptococcus</i> , histoplasmosis, <i>Nocardia</i> |
| | Parásitos | Esquistosoma, cisticercosis, equinococo, triquinosis |
| Inmunomediadas | Enfermedad del tejido conectivo | LES, esclerodermia, dermatomiositis, artritis reumatoide |
| | Autoinmunes | Miocarditis de células gigantes, sarcoidosis, Kawasaki, enfermedad celiaca, tiroiditis con tirotoxicosis, granulomatosis de Wegener, enfermedad inflamatoria intestinal |
| | Miocarditis eosinofílica | Reacciones de hipersensibilidad a antibióticos (betalactámicos, sulfamidas, isoniazida) y otros fármacos (clozapina, fenitoína, carbamacepina, diuréticos); síndromes hipereosinofílicos (reactivos a parásitos, enfermedad de Churg-Strauss, neoplasias, hipereosinofilia familiar) |
| Tóxicos | Fármacos | Antraciclina, checkpoint inhibitors, ciclofosfamida, etc. |
| | Venenos | Serpiente, escorpión, avispa, arsénico |
| | Tóxicos | Alcohol, cocaína, metales pesados |
| Imitan miocarditis | Errores innatos del metabolismo | Trastorno de la beta-oxidación, enfermedad de Barth, enfermedad de Pompe |
| | Cardiopatía | ALCAPA, fibroelastosis, taquiarritmopatía |
| | Malformación vascular | Aneurisma de la vena de Galeno |
| | Otras | Miocardopatía asociada a sepsis, asfixia perinatal, mixoma atrial, trastornos metabólicos (hipocalcemia, hipoglucemia), hipertiroidismo |

ALCAPA: origen anómalo de la coronaria izquierda de la arteria pulmonar; LES: lupus eritematoso sistémico.

PATOGENIA

La mayor parte de la información sobre la patogenia de la miocarditis proviene de modelos animales de miocarditis virales. Se describen tres fases en la patogenia de la enfermedad (Fig. 2)⁽²⁾. En la fase 1 (miocarditis aguda), con una dura-

ción de uno a siete días, existe viremia y se produce invasión del miocito por el virus, replicación viral y activación de la respuesta inmune local a través de los macrófagos que da lugar a liberación de citoquinas inflamatorias y necrosis celular. En la fase 2 (miocarditis subaguda), que dura entre 1-4 semanas se produce la infiltración por linfocitos, células

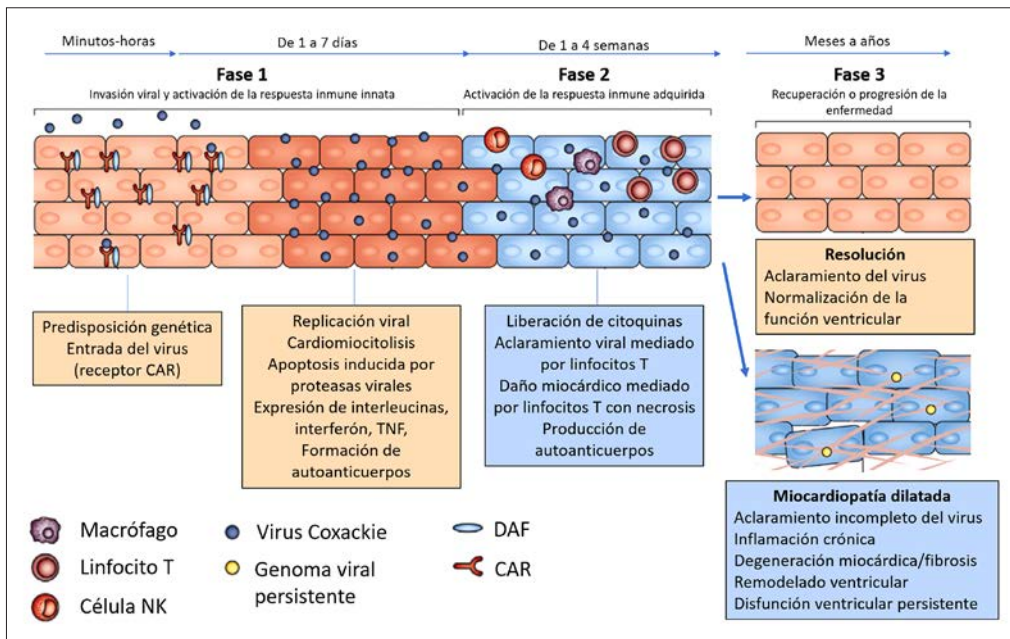


Figura 2. Patogénesis de la miocarditis aguda. Adaptado de Putschogel A, Auerbach S. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Myocarditis in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2020; 67: 855-74.

mononucleares y *NK* y comienza el aclaramiento del virus. En esta fase se forman autoanticuerpos cardiacos contra proteínas estructurales y contráctiles del cardiomiocito que son detectables en suero. La fase 3 (miocarditis crónica) dura de meses a años y puede dar lugar a la recuperación completa o por el contrario a formación de fibrosis y progresión a una MCD en la que el virus puede o no seguir siendo detectable. La persistencia de genoma viral se asocia a un mayor riesgo de progresión a MCD.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Debemos sospechar una miocarditis en cualquier niño con un fallo cardiaco, dolor torácico agudo o disnea de nueva instauración. Sin embargo, más del 50% de los niños con miocarditis ingresados en el hospital reciben un diagnóstico inicial de infección respiratoria. Ello quiere decir que los síntomas de la miocarditis son muchas veces inespecíficos, por lo que es necesario mantener un alto índice de sospecha. Aunque, los síntomas iniciales se superponen a los de la enfermedad viral (fiebre, síntomas catarrales, falta de apetito, cansancio, intolerancia al esfuerzo, vómitos o dolor abdominal), una taquicardia excesiva e inexplicada es una pista clínica de gran valor. La gravedad de los síntomas cardiológicos puede variar desde dolor torácico aislado o palpitaciones a *shock* cardiogénico fulminante, arritmias malignas y muerte súbita. La edad influye en el tipo de presentación. En el neo-

nato y lactante pequeño es más frecuente una presentación aguda con palidez, irritabilidad y dificultad respiratoria que puede confundirse con una sepsis. Es frecuente la disfunción ventricular grave y signos de isquemia miocárdica en el electrocardiograma (ECG). El niño mayor suele referir una clínica de infección viral en los 10-14 días previos seguida de astenia, malestar, intolerancia al esfuerzo, febrícula, dolor torácico o abdominal y, seguidamente, signos de insuficiencia cardiaca congestiva. Las arritmias son frecuentes.

DIAGNÓSTICO

Los estudios complementarios se resumen en la tabla II. Las pruebas más útiles para establecer la sospecha de miocarditis son el ECG, la radiografía de tórax, la ecocardiografía y los marcadores bioquímicos de daño miocárdico. La prueba no invasiva más sensible es la resonancia magnética (RM) y con su uso ha decrecido la utilización de la BEM, aunque se sigue considerando el patrón oro.

Electrocardiograma

El ECG, aunque es anormal en la inmensa mayoría de los pacientes con miocarditis (93-100%), tiene una baja sensibilidad⁽¹⁶⁾. Lo más habitual es la taquicardia sinusal seguido de voltajes bajos (< 5 mm), Qs patológicas, ensanchamiento del QRS y aplanamiento o inversión del ST. En ocasiones puede observarse elevación del ST indicativo de isquemia

TABLA II. CRITERIOS DE LAKE LOUISE PARA EL DIAGNÓSTICO DE MIOCARDITIS POR RESONANCIA MAGNÉTICA.

Criterios de Lake Louise originales

En el contexto clínico de una sospecha de miocarditis, los hallazgos de la RM cardiaca apoyan el diagnóstico si dos de los siguientes están presentes:

1. Incremento de intensidad de señal en el miocardio global o regional en secuencias T2
2. Incremento de la ratio de realce precoz con gadolinio global entre el miocardio y el músculo esquelético en secuencia T1
3. Área de incremento de la señal en el realce tardío con gadolinio en T1 en una distribución no coronaria

Criterios de Lake Louise revisados

Los hallazgos de la RM cardiaca consistentes con miocarditis si se cumplen los siguientes criterios:

1. Incremento global o regional de la intensidad de señal en T2 o incremento en el tiempo de relajación miocárdico en T2 + uno de los dos siguientes:
2. Incremento global o regional del tiempo de relajación miocárdico en T1
3. Áreas de incremento de la señal en el realce tardío con gadolinio en un patrón de distribución no coronario

miocárdica. Las arritmias son frecuentes y variadas e incluyen la taquicardia supraventricular, los latidos ectópicos y arritmias ventriculares. Grados variables de bloqueo auriculoventricular pueden presentarse en niños. Algunos virus como el VRS pueden tener especial tropismo por el sistema de conducción. La mayoría de los bloqueos se resuelven espontáneamente, pero hasta un 22% se vuelven permanentes y pueden requerir la implantación de marcapasos.

Radiografía de tórax

Debido a la alta frecuencia de síntomas respiratorios e infección viral la radiografía de tórax se realiza frecuentemente en el paciente con miocarditis. Es frecuente observar grados variables de congestión pulmonar. La cardiomegalia es muy frecuente en la miocarditis viral aguda, pero los casos fulminantes muestran inicialmente una silueta cardiaca de tamaño normal. Puede existir derrame pleural o pericárdico.

Ecocardiografía

La ecocardiografía es esencial en el diagnóstico de miocarditis. En primer lugar permite descartar otras causas de disfunción ventricular aguda con "corazón aparentemente normal" en el lactante pequeño a destacar el origen anómalo de la coronaria izquierda de la arteria pulmonar (ALCAPA) o la coartación de aorta crítica. En la mayoría de los pacientes con miocarditis aguda se observa dilatación ventricular y reducción de la fracción de eyección (Fig. 3). La insuficiencia mitral es muy frecuente. En los casos de miocarditis aguda fulminante puede observarse una disfunción ventricular grave con dimensiones normales e, incluso, hipertrofia ventricular por la magnitud del edema miocárdico; un patrón muy similar a la miocardiopatía asociada a sepsis.



Figura 3. Ecocardiografía en la miocarditis aguda. Plano paraesternal eje largo. Se observa dilatación ventricular con adelgazamiento de las paredes y disminución de la función ventricular.

Marcadores bioquímicos

Los marcadores de inflamación como la proteína C reactiva o la VSG suelen estar elevados, pero su valor predictivo negativo es bajo. Los marcadores más utilizados son los péptidos natriuréticos y las troponinas⁽¹⁷⁾. Es importante entender que ambos destacan por su sensibilidad y valor predictivo negativo (si ambos son normales, la miocarditis es improbable), pero no son específicos de miocarditis y el

TABLA III. ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS EN EL PACIENTE CON DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA DE NUEVA APARICIÓN.

| |
|---|
| Estudios básicos |
| • Bioquímica básica (incluyendo calcio total e iónico, magnesio, perfil hepático y renal y ácido láctico) |
| • Hemograma y coagulación |
| • Radiografía de tórax |
| • ECG de 12 derivaciones |
| • Ecocardiograma |
| • Proteína C reactiva, VSG, troponinas, péptidos natriuréticos, CK y Ck-MB |
| • Estudios microbiológicos: serología y PCR de virus en suero, orina, heces, aspirado nasofaríngeo, aspirado traqueal |
| Estudios de 2º nivel (individualizados) |
| • Estudio metabólico (ácidos orgánicos en orina, aminoácidos en sangre, amonio, glucosaminoglucanos en orina carnitina/ acilcarnitinas, transquetolasa en glóbulos rojos, folato, transferrina, tiamina, selenio... |
| • Estudios endocrinológicos: hormonas tiroideas, PTH, niveles de vitamina D |
| • Autoinmunidad: ANA, anti-DNA |
| • Resonancia magnética cardiaca |
| • Biopsia de músculo liso |
| • Cateterismo cardiaco y biopsia endomiocárdica |
| • Holter-ECG y estudio electrofisiológico |
| • Estudios genéticos dirigidos (p. ej., enfermedad de Barth) |

grado de elevación inicial no guarda una relación directa con la gravedad clínica o el pronóstico. El BNP y el NT-proBNP son marcadores de estrés de pared y, por lo tanto, siempre están elevados en caso de afectación de la función cardiaca (valor predictivo negativo cercano al 100%), mientras que las troponinas son marcadores de muerte celular, por lo que su normalidad no excluye la miocarditis. Por ejemplo, ciertas causas de miocarditis como la miocarditis asociada a enfermedad de Kawasaki no suelen elevar los niveles de troponina o lo hacen mínimamente. Otros marcadores bioquímicos utilizados son la GPT o la CK.

Resonancia magnética

La RM permite evaluar el edema (hiperintensidad en las secuencias en T2), la hiperemia (secuencias de realce precoz en T1) y la fibrosis (secuencias de realce tardío en T1) de forma no invasiva y precisa y en todo el miocardio (a diferencia de la biopsia que se obtiene habitualmente de la pared septal del ventrículo derecho)⁽¹⁸⁾. El uso de la RM está aumentando en los últimos años con el advenimiento de los criterios de Lake Louise, así como el creciente reconocimiento de las limitaciones y riesgos de la BEM. Según los criterios clásicos de Lake Louise, la presencia de dos de los tres siguientes hallazgos se considera diagnóstico de miocarditis: aumento

global o regional de señal en T2, incremento de la captación global en secuencias de realce precoz con gadolinio en T1 (en comparación con el músculo esquelético) y, al menos, un foco de lesión de distribución no coronaria en la secuencia de inversión-recuperación con gadolinio en T1. En la nueva versión de los criterios de Lake Louise se combina la presencia de un criterio de edema con un criterio de hiperemia o fibrosis, lo que aumenta el rendimiento diagnóstico (Tabla III)⁽¹⁹⁾. El mayor rendimiento de la RM se obtiene en los primeros 14 días (detección de edema), siendo la principal limitación en este sentido la necesidad de anestesia para su realización en el contexto de la inestabilidad hemodinámica, por lo que su uso en pediatría no se ha generalizado como en el adulto. La RM es muy útil para diferenciar la isquemia coronaria de la miocarditis en el contexto de dolor torácico agudo en el adolescente y adulto. Además, nos permite detectar en el seguimiento de los pacientes las complicaciones a largo plazo de la miocarditis como el desarrollo de insuficiencia cardiaca y MCD⁽²⁰⁾.

Estudios virales

Deben realizarse estudios de identificación viral (fundamentalmente PCR) en sangre, aspirado faríngeo y traqueal y cuando sea posible en la BEM. El rendimiento del aspirado

traqueal es bastante alto para el adenovirus, mientras que la PCR sanguínea tiene un menor rendimiento para la mayoría de los virus. La utilidad de la serología viral en estos pacientes sigue sin probarse⁽¹⁶⁾, debido a que en ocasiones la fase aguda de la infección viral ya se ha resuelto cuando se remite al paciente para el diagnóstico y tratamiento de miocarditis. Su valor es limitado por la alta prevalencia en la población general de los virus responsables.

Biopsia endomiocárdica

Sigue considerándose el patrón oro para el diagnóstico de miocarditis. Permite la detección de infiltrado inflamatorio y necrosis miocárdica que definen la enfermedad, además puede facilitar la identificación de los virus cardiotropos. El momento óptimo para su realización es entre las 3-6 semanas de enfermedad (aunque en este momento la detección de virus solo se logra en un 20-40%). Los principales problemas son la falta de sensibilidad (y por tanto de valor predictivo negativo) con un alto porcentaje de falsos negativos debido a la heterogeneidad de la afectación miocárdica y la necesidad de realizar múltiples muestras para aumentar el rendimiento. Los hallazgos histológicos utilizados para definir la miocarditis se conocen como Criterios de Dallas y clasifican la miocarditis según: la presencia de infiltrado inflamatorio y necrosis (miocarditis definitiva), la presencia de infiltrado sin necrosis (miocarditis borderline) o la ausencia de ambas (curación de la miocarditis). Los criterios clásicos de Dallas, basados únicamente en hallazgos histológicos, se han quedado obsoletos por su falta de sensibilidad y están siendo reemplazados por criterios inmunohistoquímicos. La presencia de > 14 leucocitos/mm² se considera indicativa de cardiomiopatía inflamatoria⁽¹⁾. La utilización de marcadores específicos de subpoblaciones leucocitarias aumenta la especificidad ($> 7,0$ linfocitos CD3+/mm² y/o $> 35,0$ macrófagos CD11b+ o Mac-1+/mm²)⁽²¹⁾, así como la mayor expresión de moléculas de clase 2 del antígeno leucocitario humano (HLA)⁽²²⁾. Los signos inmunohistológicos de inflamación se han correlacionado con el riesgo de muerte o trasplante durante un periodo de seguimiento de 10 años entre los pacientes con sospecha de miocarditis⁽¹⁾. El análisis por PCR viral en fase aguda permite confirmar el diagnóstico de miocarditis por enterovirus o adenovirus, ya que normalmente estos virus no se asocian a reactivaciones. La presencia persistente de genoma de enterovirus en la biopsia es un factor predictor de mortalidad⁽²³⁾, aunque para otros virus como el parvovirus B19 o el VHH-6 esto no se ha demostrado. La biopsia puede asociarse a complicaciones graves tanto derivadas de la anestesia (sedación e intubación con deterioro hemodinámico) como del procedimiento

(perforación cardíaca y arritmias) especialmente en el niño más pequeño. Además, no existe una buena relación entre la afectación histológica y el grado de afectación clínica. Por todo ello, la biopsia se realiza en un porcentaje variable de los casos de miocarditis (entre un 56-100% según las series) y algunos autores consideran que solo debería realizarse si va a cambiar el manejo terapéutico. En este sentido, la biopsia sigue siendo esencial en caso de sospecha de miocarditis de células gigantes (MCG) o miocarditis eosinofílica (ME) que tienen mal pronóstico y requieren tratamientos específicos. Otros autores han establecido que la biopsia debe realizarse en los siguientes casos: fallo cardíaco de nueva instauración con compromiso hemodinámico con o sin dilatación del ventrículo izquierdo, fallo cardíaco con dilatación ventricular de entre 2 semanas a 3 meses de duración y arritmias o bloqueo cardíaco que no responde al tratamiento en una o dos semanas⁽²⁴⁾. Si el paciente se traslada a la sala de cateterismo por otro motivo (asistencia en ECMO y realización de atrio-septostomía) es aconsejable aprovechar para realizar biopsia.

TRATAMIENTO

No existe un consenso sobre el mejor tratamiento en la miocarditis aguda. Debe tenerse en cuenta la presentación clínica y la fase evolutiva de la enfermedad. La base del tratamiento es el soporte de la disfunción cardíaca y sus consecuencias (fallo respiratorio, insuficiencia renal, etc.). El tratamiento inmunomodulador se aplica frecuentemente, pero las evidencias sobre su eficacia son escasas. En el algoritmo de la figura 4 se resume el tratamiento de la miocarditis.

Tratamiento de soporte

El tratamiento de soporte debe adaptarse al estado clínico del paciente. En el niño con miocarditis y compromiso hemodinámico agudo o arritmias debe realizarse en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. En estos casos es prudente contactar desde el principio con un centro con capacidad de realizar soporte circulatorio mecánico y valorar el traslado del paciente. El tratamiento inicial del *shock* puede guiarse por el algoritmo de Grady que clasifica a los pacientes en 4 grupos según el estado de la perfusión (frío o caliente) y la volemia (seco o húmedo) (Fig. 5). La administración de volumen puede ser necesaria en la estabilización inicial, pero debe realizarse en menor cantidad que otros tipos de *shock* (5-10 cc/kg de cristaloides o 5 cc/kg de coloides) por el riesgo de edema pulmonar. En caso de hipotensión con riesgo de colapso cardiovascular debe utilizarse noradrenalina (evidencia como vasopresor de elección en las guías de

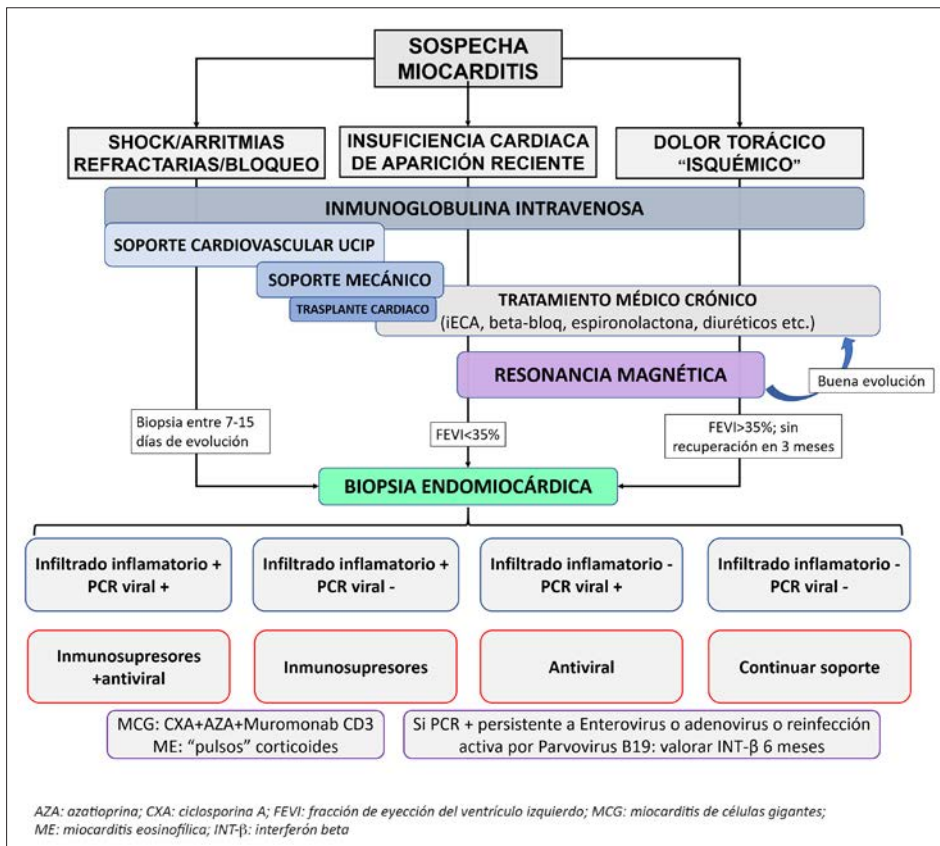


Figura 4. Algoritmo de manejo en la miocarditis aguda.

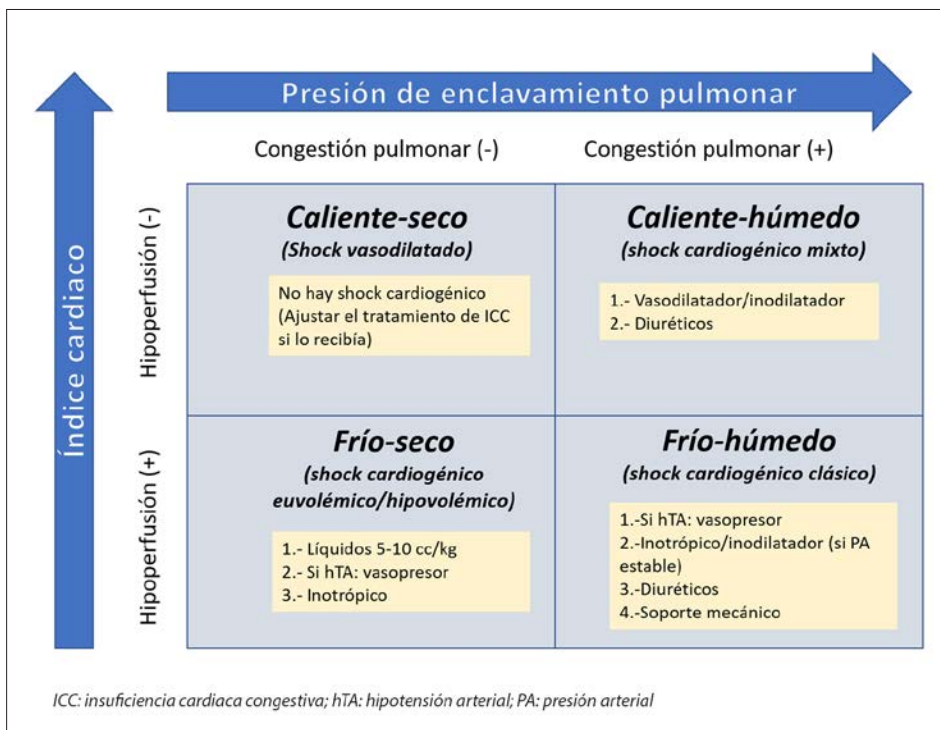


Figura 5. Esquema de Grady para el manejo inicial del shock cardiogénico.

adultos) que aumenta rápidamente la resistencia vascular y la perfusión coronaria con menor riesgo de arritmias. Otra alternativa son las dosis altas de adrenalina ($> 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Una vez estabilizada la presión arterial y restablecida la perfusión la base del tratamiento en el *shock* cardiogénico es disminuir la postcarga ventricular. Para ello suele utilizarse milrinona que además tiene un efecto inotrópico positivo⁽²⁵⁾. También pueden utilizarse vasodilatadores directos como nitroglicerina o nitroprusiato aunque en niños existe menos experiencia. Alternativamente puede usarse dobutamina o dosis bajas de adrenalina ($0,05\text{-}0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), pero es importante evitar en lo posible la administración de catecolaminas que aumentan el consumo de oxígeno miocárdico, producen daño celular y aumentan el riesgo de arritmias y mortalidad. La administración de diuréticos es fundamental para disminuir la precarga y la congestión pulmonar y debe ser precoz una vez que la presión arterial se haya estabilizado. Debe considerarse la instauración de ventilación mecánica, ya que la presión positiva disminuye la postcarga ventricular y mejora el gasto cardíaco. Sin embargo, la intubación es una maniobra de alto riesgo. Si se realiza deben evitarse fármacos cardiodepresores (propofol, tiopental, midazolam a dosis altas) que pueden precipitar una parada cardíaca. Una alternativa es la instauración de ventilación no invasiva. En pacientes con disfunción ventricular, pero sin datos de shock (o cuando el *shock* se ha revertido) debe iniciarse el tratamiento crónico del fallo cardíaco basado en el uso de iECAs/ARA-II combinado con betabloqueantes (carvedilol o metoprolol) con o sin espironolactona y utilizando diuréticos (tiazidas o de asa), únicamente para tratar los síntomas de congestión. El uso de digoxina está desaconsejado. Para el tratamiento de las arritmias supraventriculares pueden utilizarse betabloqueantes (evitar en el paciente con inestabilidad hemodinámica) o procainamida. Las arritmias ventriculares pueden tratarse con lidocaína o amiodarona. El bloqueo AV sintomático debe tratarse con un marcapasos temporal y, en caso de no recuperación pasada 7-10 días, debe valorarse la implantación de un marcapasos definitivo en función de la repercusión clínica.

Tratamiento inmunomodulador

El tratamiento inmunomodulador en la miocarditis es controvertido⁽²⁶⁾. La mayoría de los centros utilizan dosis altas de inmunoglobulina ($2 \text{ g}/\text{kg}$) intravenosa administradas precozmente (en las primeras 48 horas) apoyándose en estudios pequeños que indican una mayor recuperación de la función ventricular. La combinación de prednisona/azatioprina ha demostrado mejorar la función ventricular en el subgrupo de pacientes con datos de inflamación miocár-

dica linfocítica crónica con estudios virales negativos⁽²⁷⁾. En general la administración de inmunosupresores se reserva a pacientes con síntomas persistentes tras una biopsia sin evidencia de infección viral activa. Algunos autores han utilizado los AINEs en casos de miocarditis con disfunción leve, especialmente si se acompaña de derrame pericárdico, pero esta práctica está en desuso. La plasmaféresis se ha utilizado de forma anecdótica en pacientes con títulos elevados de autoanticuerpos cardíacos en los que ha fracasado el tratamiento convencional. Algunas formas de miocarditis requieren mención especial en cuanto al tratamiento. La MCG es un trastorno de base autoinmune que se da en personas jóvenes y suele debutar como miocarditis fulminante y característicamente se acompaña de arritmias refractarias o bloqueo cardíaco idiopático. Para su diagnóstico es fundamental la BEM. Sin tratamiento la mortalidad o necesidad de trasplante es prácticamente del 100%. En caso de sospecha deben administrarse pulsos de metilprednisolona (no alteran la biopsia) y tras confirmación histológica ciclosporina + azatioprina +/- muromonab CD-3, lográndose bajo este régimen supervivencias libres de trasplante a los 5 años alrededor del 80%. La ME es una forma de reacción de hipersensibilidad (habitualmente a fármacos) que cursa con fallo biventricular agudo, infarto (afectación coronaria) y arritmias con una mortalidad superior al 50%. Son pistas para el diagnóstico la presencia de *rash* y la eosinofilia. El 10% de los casos se da en niños < 16 años. Tiene una buena respuesta a los pulsos de corticoides (metilprednisolona $10\text{-}30 \text{ mg}/\text{kg}$).

Tratamiento antiinfeccioso y otros tratamientos coadyuvantes

Algunos autores recomiendan el uso de agentes antiinfecciosos si se ha identificado un germen causal y estos pueden aplicarse precozmente para reducir la replicación viral. No obstante, la eficacia es dudosa. De forma empírica se puede utilizar una combinación de foscarnet (activo contra varios virus causantes de miocarditis) y azitromicina en niños con sospecha de infección por *Mycoplasma* ($> 3\text{-}4$ años con síntomas respiratorios). En el caso de que se haya identificado un virus por PCR u otro germen puede intentarse un tratamiento antiinfeccioso dirigido (Tabla IV). En casos de miocarditis con persistencia de genoma enteroviral, adenoviral o en casos de reinfección activa por parvovirus B19 (RNA positivo en la biopsia), el tratamiento con interferón-beta durante 6 meses ha demostrado mejorar la recuperación de la función ventricular. En la infección crónica por VHH-6 con sintomatología persistente se ha recomendado el uso de ganciclovir/valganciclovir durante 6 meses⁽²⁸⁾.

TABLA IV. TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN LA MIOCARDITIS AGUDA SEGÚN EL AGENTE CAUSAL.

| Virus | Fármacos | Pauta de administración |
|---|----------------------|---|
| Adenovirus | Cidofovir | Dos pautas disponibles: <ul style="list-style-type: none"> • 5 mg/kg (i.v.) una vez a la semana, durante 2 semanas, y posteriormente la misma dosis en semanas alternas • 1 mg/kg (i.v.) 3 días a la semana durante 2 semanas, y posteriormente la misma dosis en semanas alternas <p><i>Con la administración de probenecid 1,25 g/m²/dosis 3 h antes y 3 y 8 h después. Hiperhidratación</i></p> |
| Citomegalovirus | Ganciclovir | Niño: 10 mg/kg/día/12 h. Adulto: 10 g/kg/día/12 h (i.v.) Duración: un mínimo de 15 días y con confirmación de negativización de PCR a CMV en sangre periférica durante 2 semanas consecutivas |
| Herpes simplex 1-2 | Aciclovir | Dosis i.v.: < 12 años: 750-1.500 mg/m ² /día/8 h > 12 años: 15-50 mg/kg/día/8 h sin sobrepasar dosis anterior Dosis v.o.: < 2 años: 200 mg/4 h (5 dosis, omitiendo dosis nocturna) 2 años: 400 mg/4 h (5 dosis, omitiendo dosis nocturna) Duración: 14 días |
| Virus herpes humano 6 Virus Epstein Barr | Foscarnet | 180 mg/kg/día/8 h (i.v.) durante 4 semanas Duración: 14 días |
| Virus respiratorio sincitial Virus parinfluenzae | Ribavirina | Ribavirina intravenosa: 25-35 mg/kg/día (i.v.) el primer día repartidos en 3 dosis y luego 15-25 mg/kg/día (i.v.) repartidos cada 8 horas Duración: 7 días |
| Virus influenza A y B | Oseltamivir | Niños (1-12 años): 10 mg/kg/día/12 h (v.o.) Dosis media: 150 mg/día Tratamiento adultos o niños > 40 kg: 150 mg; niños 23-40 kg: 120 mg; 15-23 kg: 90 mg; < 15 kg: 60 mg; < 1 año: 4-6 mg/kg Duración: 5 días |
| VIH VHA y VHB | No tratamiento agudo | Consultar con especialista |
| Enterovirus Parvovirus B19 | Interferón beta | Interferón beta (s.c.): pacientes < 20 kg: 4 millones de unidades 3 veces por semana durante 6 meses. Las primeras tres dosis serán de 2 millones de unidades. Pacientes ≥ 20 kg: 8 millones de unidades 3 veces por semana durante 6 meses. Las primeras tres dosis serán de 4 millones de unidades Se deberán controlar los efectos adversos habituales como la aparición de síndrome gripal y el aumento de transaminasas |

Adaptado de Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la miocarditis aguda en pediatría Servei de Cardiologia Pediàtrica Unitat de Cures Intensives Pediàtriques Servei de Farmàcia Hospitalària Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria (Servei de Pediatria) Servei de Radiologia Pediàtrica Hospital Universitari Vall d'Hebron. <https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files>

Soporte circulatorio mecánico

Alrededor del 20-30% de los niños con miocarditis grave o fulminante requieren para su estabilización la implantación de soporte circulatorio mecánico⁽²⁹⁾. La ECMO veno-arterial es la modalidad más utilizada en niños con miocarditis. Puede dar tiempo a la recuperación o servir de puente a un trasplante si el paciente desarrolla un fallo cardíaco avanzado. La supervivencia de los pacientes con miocarditis soportados en ECMO es entre el 60-80%⁽³⁰⁾. Si se prevé que la recuperación

o tiempo en lista de espera va a ser superior a 2-4 semanas es necesaria la implantación de una asistencia ventricular.

PRONÓSTICO

La mortalidad de la miocarditis depende de muchos factores y oscila entre el 1-25%, según las series y alrededor del 10-30% evolucionan a una miocarditis dilatada⁽²⁾.

Tradicionalmente se consideraba que los casos de miocarditis fulminante tenían más probabilidad de recuperación completa⁽³¹⁾. Sin embargo, los datos recientes contradicen esta afirmación. La miocarditis fulminante tiene mayor mortalidad en fase aguda. Los factores de mal pronóstico en la miocarditis son: menor edad, mayor disminución de la fracción de eyección, BNP persistentemente elevado, necesidad de soporte mecánico > 2 semanas o persistencia de genoma viral en el miocardio entre otros. Alrededor del 5% de los trasplantes cardiacos están causados por una miocarditis confirmada histológicamente, pero probablemente esta cifra está infraestimada si tenemos en cuenta que la miocarditis es responsable de alrededor de un tercio de las miocardiopatías dilatadas⁽³²⁾. Se debe evitar el ejercicio físico intenso al menos durante 6 meses si la función ventricular y los marcadores de función cardiaca se han recuperado y no hay evidencia de arritmias⁽³³⁾.

CONCLUSIONES

La miocarditis aguda en edad pediátrica se presenta con múltiples síntomas y tiene una distribución de edad bimodal. La sospecha requiere una evaluación completa, siendo de especial utilidad la ecocardiografía y los marcadores de daño miocárdico. La RM cardiaca es la prueba más sensible para diagnosticar la miocarditis aguda. El inicio precoz del tratamiento, especialmente los casos de presentación fulminante, es esencial para mejorar el pronóstico. El tratamiento fundamental es el soporte de la función cardiovascular y el tratamiento crónico de la insuficiencia cardiaca. La inmunoglobulina se utiliza frecuentemente pudiendo acelerar la recuperación de la función ventricular. La BEM está indicada en pacientes con miocarditis fulminante con compromiso hemodinámico o aquellos cuya condición no responde al tratamiento inicial. Los pacientes con inflamación crónica o determinadas formas especiales de miocarditis como la MCG se benefician del tratamiento inmunosupresor. Un porcentaje importante de niños con miocarditis desarrollarán una MCD y eventualmente requerirán trasplante cardiaco.

BIBLIOGRAFÍA

- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996; 93: 841-2.
- Putschoegl A, Auerbach S. Diagnosis, Evaluation, and treatment of myocarditis in children. *Pediatr Clin North Am*. 2020; 67: 855-74.
- Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1647-55.
- Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1639-46.
- Wu M-H, Wu E-T, Wang C-C, Lu F, Chen H-C, Kao F-Y, et al. Contemporary postnatal incidence of acquiring acute myocarditis by age 15 years and the outcomes from a nationwide birth cohort. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2017; 18: 1153-8.
- Weber MA, Ashworth MT, Risdon RA, Malone M, Burch M, Sebire NJ. Clinicopathological features of paediatric deaths due to myocarditis: an autopsy series. *Arch Dis Child*. 2008; 93: 594-8.
- Meyer L, Stubbs B, Fahrenbruch C, Maeda C, Harmon K, Eisenberg M, et al. Incidence, causes, and survival trends from cardiovascular-related sudden cardiac arrest in children and young adults 0 to 35 years of age: a 30-year review. *Circulation*. 2012; 126: 1363-72.
- Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, Dufloy J, Yeates L, Lam L, et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults. *N Engl J Med*. 2016; 374: 2441-52.
- Gajewski KK, Saul JP. Sudden cardiac death in children and adolescents (excluding Sudden Infant Death Syndrome). *Ann Pediatr Cardiol*. 2010; 3: 107-12.
- Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res*. 2001; 50: 399-408.
- Dettmeyer R, Baasner A, Schlamann M, Padosch SA, Haag C, Kandolf R, et al. Role of virus-induced myocardial affections in sudden infant death syndrome: a prospective postmortem study. *Pediatr Res*. 2004; 55: 947-52.
- Bonney KM, Luthringer DJ, Kim SA, Garg NJ, Engman DM. Pathology and pathogenesis of Chagas heart disease. *Annu Rev Pathol*. 2019; 14: 421-47.
- Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LTJ, Rihal CS. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84: 1001-9.
- Jain S, Nolan SM, Singh AR, Lovig L, Biller R, Kamat A, et al. Myocarditis in multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus disease 2019. *Cardiol Rev*. 2020; 28: 308-11.
- Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, Moslehi JJ, Pang PS, Sabe MA, et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141: e69-92.
- Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 779-92.

17. Sagar S, Liu PP, Cooper LT. Myocarditis. *Lancet Lond Engl*. 2012; 379: 738-47.
18. Dasgupta S, Iannucci G, Mao C, Clabby M, Oster ME. Myocarditis in the pediatric population: A review. *Congenit Heart Dis*. 2019; 14: 868-77.
19. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 1475-87.
20. Małek ŁA, Kaminska H, Barczuk-Falecka M, Ferreira VM, Wójcicka J, Brzewski M, et al. Children with acute myocarditis often have persistent subclinical changes as revealed by cardiac magnetic resonance. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2020; 52: 488-96.
21. Escher F, Kühl U, Lassner D, Stroux A, Westermann D, Skurk C, et al. Presence of perforin in endomyocardial biopsies of patients with inflammatory cardiomyopathy predicts poor outcome. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16: 1066-72.
22. Das BB. Role of endomyocardial biopsy for children presenting with acute systolic heart failure. *Pediatr Cardiol*. 2014; 35: 191-6.
23. Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, Olsen EG, Bowles NE, Cunningham L, et al. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1994; 89: 2582-9.
24. Anderson L, Pennell D. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008; 29: 1696; author reply 1696-7.
25. Levi D, Alejos J. An approach to the treatment of pediatric myocarditis. *Paediatr Drugs*. 2002; 4: 637-47.
26. Huang X, Sun Y, Su G, Li Y, Shuai X. Intravenous Immunoglobulin Therapy for Acute Myocarditis in Children and Adults. *Int Heart J*. 2019; 60: 359-65.
27. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013; 34: 2636-48, 2648a-2648d.
28. Domínguez F, Kühl U, Pieske B, García-Pavia P, Tschöpe C. Update on myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: reemergence of endomyocardial biopsy. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. 2016; 69: 178-87.
29. Canter CE, Simpson KE. Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era. *Circulation*. 2014; 129: 115-28.
30. Wilmot I, Morales DLS, Price JF, Rossano JW, Kim JJ, Decker JA, et al. Effectiveness of mechanical circulatory support in children with acute fulminant and persistent myocarditis. *J Card Fail*. 2011; 17: 487-94.
31. McCarthy RE 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med*. 2000; 342: 690-5.
32. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2006; 296: 1867-76.
33. Tunuguntla H, Jeewa A, Denfield SW. Acute Myocarditis and Pericarditis in Children. *Pediatr Rev*. 2019; 40: 14-25.