



Preguntas y respuestas

Etiología y biopatogenia de la miocarditis

Etiology and biopathogenesis of myocarditis

Miguel A. Ramírez Marrero* y Manuel de Mora Martín

Servicio de Cardiología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de septiembre de 2012

Aceptado el 17 de septiembre de

2012

Introducción

La miocarditis es una inflamación del miocardio causada por diferentes agentes infecciosos y no infecciosos. Supone una entidad de difícil diagnóstico, dada la falta de especificidad de la sintomatología y las pruebas diagnósticas rutinarias, y debe estar considerada dentro del diagnóstico diferencial del paciente con insuficiencia cardiaca, ya que es una de las causas destacadas de miocardiopatía dilatada. A pesar de los importantes avances de los últimos años, aún no se han establecido pautas terapéuticas específicas en la miocarditis que difieran del propio tratamiento estándar de la insuficiencia cardiaca.

Definición

La miocarditis fue definida en 1995 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una enfermedad inflamatoria del músculo cardíaco, estableciéndose el diagnóstico mediante criterios histológicos, inmunológicos e inmunohistoquímicos¹. Esta inflamación puede aparecer ante cualquier tipo de lesión del miocardio. Sin embargo la

miocarditis clásica es el resultado de la exposición a agentes infecciosos, a fármacos o como resultado de una respuesta autoinmune.

Los criterios clásicos de Dallas se basan en criterios histopatológicos, y para el diagnóstico de miocarditis se requiere la presencia de infiltrado linfocítico junto a necrosis de miocitos². Su complejidad técnica, la falta de reproducibilidad y los avances en las técnicas de diagnóstico no invasivo, como la resonancia cardiaca, han hecho que estos hayan sido criticados durante años, de tal forma que, por consenso, la biopsia miocárdica, a pesar de continuar siendo el *gold standard* para el diagnóstico de miocarditis, queda reservada para pacientes con sospecha de miocarditis y situación de inestabilidad hemodinámica.

Epidemiología

La incidencia de la miocarditis está aumentando en la actualidad, justificada en gran medida por el avance de las técnicas moleculares, que desplazan a los estrictos criterios clásicos basados en la presencia de celularidad³. Se estima que oscila entre el 8 y el 10 por 100.000, cifra que probablemente sea

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mianrama@yahoo.es (M.A. Ramírez Marrero).

1889-898X/\$ – see front matter © 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2012.09.002>

Tabla 1 – Etiología de las miocarditis**Infecciosa**

Virus: enterovirus, adenovirus, echovirus, herpes virus (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpes virus-6), virus de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la influenza A, parvovirus B₁₉

Bacterias: *Corynebacterium diphtheria*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus A*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Mycoplasma*

Rickettsias: *Coxiella burnetti*, *Rickettsia typhi*

Espiroquetas: *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira*, *Treponema pallidum*

Hongos: *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Actinomyces*

Protozoos: *Trypanosoma cruzii*, *Toxoplasma gondii*

Helminetos: *Echinococcus granulosus*, *Trichinella spiralis*

Reacción de hipersensibilidad

Vacuna de la viruela, toxina tetánica, penicilina, ampicilina, cefalosporinas, tetraciclinas, sulfonamidas, benzodiacepinas, clozapina, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, diuréticos del asa y tiazídicos, metildopa

Tóxicos

Etanol, anfetaminas, catecolaminas, cocaína, fenitoína, antracilinas, trastuzumab, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, arsénico, cobre, hierro

Agentes físicos

Radiación, golpe de calor, hipotermia

Enfermedades sistémicas y autoinmunes

Enfermedad celíaca, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerosis sistémica, síndrome de Schurg-Strauss, síndrome hipereosinófilo, miocarditis linfocítica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, dermatomiositis, miocarditis de células gigantes, sarcoidosis, arteritis de Takayasu, granulomatosis de Wegener, diabetes mellitus, tirototoxicosis, cáncer, púrpura trombocitopénica

mayor al existir casos no identificados: silentes, muerte súbita, complejidad diagnóstica. Su prevalencia en series necrópsicas no seleccionadas oscila entre el 1 y el 5%, y el 9,6% en pacientes con insuficiencia cardiaca. Representa del 10 al 40% de los pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática.

Etiología

La etiología de la miocarditis incluye agentes infecciosos (virus, bacterias, protozoos, hongos) y no infecciosos (tóxicos, enfermedades sistémicas, agentes físicos), pero a menudo no se alcanza a identificar el agente causal (tabla 1).

Agentes infecciosos**Infección por virus**

La causa más frecuente de miocarditis es la infección por virus, y de forma tradicional los enterovirus son los agentes más frecuentemente identificados. Estudios recientes observan un mayor espectro de agentes víricos en detrimento del coxsackie, incluyendo a los adenovirus, los parvovirus y los citomegalovirus.

La distribución del virus implicado difiere según la geografía. En una serie de 245 biopsias en Berlín predominó el parvovirus B19 (34%), seguido del herpesvirus (8%), mientras que en una serie norteamericana de 624 biopsias predominó el adenovirus (23%), seguido del enterovirus (14%), y en 61 biopsias en Japón destacó el virus de la hepatitis C (30%).

Un metaanálisis demostró que pacientes con sospecha de miocarditis o miocardiopatía presentaron 4 veces más probabilidad de identificación de infección por virus, y que la persistencia del genoma del virus en el miocardio se asoció a peor pronóstico y deterioro de la función ventricular.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es otro agente causal importante, y su prevalencia ha aumentado en la actualidad. En pacientes asintomáticos con infección por VIH, la incidencia anual de miocardiopatía dilatada se estima en 15,9 por 1.000. No obstante, es difícil establecer la causa, al estar involucrada no solo la infección viral por sí misma, sino también factores inmunológicos, efectos de la terapia antirretroviral e infecciones oportunistas.

Infección por agentes bacterianos

Cualquier agente bacteriano puede ser causa de miocarditis mediante activación de la respuesta inflamatoria, invasión directa del germen y/o liberación de toxinas.

La enfermedad de Lyme, causada por *Borrelia burgdorferi*, produce afectación cardiaca en el 10% de los casos, y el síntoma más frecuente es la aparición de bloqueo auriculoventricular. La miocarditis es menos frecuente y la identificación de espiroquetas en la biopsia miocárdica sugiere daño directo del germen.

Otros agentes bacterianos involucrados son la infección por *Clostridium*, tuberculosis o difteria.

Infección por protozoos y parásitos

La enfermedad de Chagas, causada por *Trypanosoma cruzii*, continúa siendo una de las causas más frecuentes de miocardiopatía dilatada en el mundo, sobre todo en Sudamérica. La OMS estima que existen 18 millones de infectados. Se diferencian 3 fases de la enfermedad: aguda, latente y crónica. En la fase inicial puede aparecer miocarditis aguda con insuficiencia cardiaca y derrame pericárdico. La fase latente generalmente es asintomática y pueden aparecer alteraciones electrocardiográficas que predicen peor pronóstico. El 30% de los casos desarrolla miocardiopatía progresiva, y en una fase crónica avanzada de la enfermedad aparece miocardiopatía dilatada biventricular e insuficiencia cardiaca.

La triquinosis es la infección por *Trichinella spiralis*. La afectación cardiaca es muy infrecuente, dado que el parásito rara vez se enquistaba en el miocardio. La miocarditis por triquinosis suele ser paucisintomática e incluso inadvertida.

La equinococosis, causada por *Echinococcus granulosus*, produce afectación cardiaca de forma infrecuente; aparece el quiste hidatídico, generalmente a nivel intramiocárdico del septo o pared lateral de ventrículo izquierdo. Su ruptura es la complicación más grave, y puede aparecer pericarditis, embolismo o shock anafiláctico.

Reacciones de hipersensibilidad a fármacos/vacunas. Tóxicos

Numerosos fármacos se han relacionado con la aparición de miocarditis, por efecto directo tóxico o por inducir reacción de hipersensibilidad.

Las respuestas por hipersensibilidad generalmente se asocian a síntomas del estado general, rash cutáneo y eosinofilia, en relación con el inicio de un nuevo fármaco o su exposición tras un período prolongado. Se suele encontrar infiltrado de eosinófilos o linfocitos en la biopsia miocárdica durante la fase aguda. En ocasiones ello conduce a la aparición de cambios crónicos, identificándose fibrosis histológica y miocardiopatía dilatada o restrictiva.

Generalmente cursa con buen pronóstico tras el cese del fármaco. Una entidad infrecuente y de mal pronóstico es la miocarditis necrosante eosinofílica.

La vacuna de la viruela se ha relacionado con la aparición de miopericarditis, con una incidencia estimada de 7,8 casos por millón de habitantes.

Fármacos relacionados con la aparición de miocarditis son la clozapina, los antidepresivos tricíclicos y las fenotiazinas mediante mecanismo de hipersensibilidad, y las antracilinas, la zidovudina, la fenitoína y las anfetaminas mediante toxicidad directa.

Agentes físicos

Determinados agentes físicos pueden ser causa de miocarditis, como la radioterapia en pacientes oncológicos, el golpe de calor y la hipotermia.

La *terapia con radiación* puede conducir a una amplia variedad de complicaciones cardíacas tras un período prolongado de su exposición. Puede causar pericarditis, derrame y evolucionar a pericarditis constrictiva, vasculitis y fibrosis de la arteria coronaria, produciendo estenosis coronaria típicamente ostial e isquemia miocárdica, alteración valvular o anomalías del sistema de excitación-conducción cardíaco. El daño se relaciona con la dosis acumulada total y la de masa miocárdica expuesta. Ocasionalmente se producen complicaciones agudas tras la irradiación, apareciendo pericarditis aguda y disfunción sistólica ligera y transitoria; no obstante, las alteraciones cardíacas se producen típicamente en meses o años tras su exposición. El miocardio se afecta de forma infrecuente, y aparece fibrosis con o sin fibrosis endocárdica o fibroelastosis. En estos casos es frecuente el desarrollo progresivo de disfunción sistólica hasta la miocardiopatía dilatada.

El *golpe de calor* se produce por un fallo en el centro termorregulador tras la exposición a temperatura ambiental elevada. Las alteraciones electrocardiográficas de la repolarización son frecuentes y puede aparecer edema agudo de pulmón, disfunción ventricular transitoria y shock cardiogénico. Los hallazgos necrópsicos revelan dilatación de cavidades derechas, hemorragias a nivel del subendocardio y subepicardio, y ocasionalmente a nivel intramiocárdico del septo. Los hallazgos histológicos muestran degeneración y necrosis de las fibras musculares y edema intersticial.

La *hipotermia* también puede producir daño miocárdico. Se caracteriza por la aparición de bradicardia sinusal, alteraciones de la conducción, fibrilación auricular y ventricular, disfunción ventricular transitoria y colapso circulatorio. Es característica la aparición de la onda de Osborn en el electrocardiograma. Los hallazgos histopatológicos son similares a los encontrados en la hiperpirexia, y no son atribuidos per se a la temperatura, sino a la situación de colapso circulatorio, hemoconcentración, alteración microvascular y reducción del metabolismo celular que la acompañan.

Enfermedades sistémicas y autoinmunes

Ciertas enfermedades autoinmunes pueden producir miocarditis, como la enfermedad celíaca, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Schurg-Strauss o la enfermedad inflamatoria intestinal.

La *miocarditis de células gigantes* es una enfermedad rara de carácter autoinmune que se manifiesta como insuficiencia cardíaca con frecuencia rápidamente letal y se diagnostica por la presencia en la biopsia de células gigantes multinucleares. Se presenta en adultos jóvenes y se asocia a elevada mortalidad y trasplante cardíaco.

Biopatogenia

La fisiopatología de la miocarditis en humanos no está totalmente establecida. Modelos experimentales de ratones con miocarditis por enterovirus sugieren que el curso de la miocarditis viral presenta 3 etapas⁴. En la primera de ellas se produce la internalización del virus en el miocito a través de receptores específicos, alguno de ellos comunes a diferentes virus, como el virus del grupo coxsackie y algunos adenovirus, que comparten un mismo receptor transmembrana (CAR, *coxsackie-adenovirus-receptor*). El receptor CAR aumenta la vulnerabilidad del corazón a infecciones virales al permitir la introducción del genoma viral en el miocito. En ausencia de la expresión del CAR, la infección viral es incapaz de producirse. Un estudio encontró mayor expresión de este receptor en corazones explantados de pacientes con miocardiopatía dilatada en comparación con pacientes sanos. En las células de mamíferos, el receptor CAR no funciona de forma aislada sino mediante correceptores para alcanzar la célula huésped. Los virus coxsackie del grupo B utilizan como correceptor la proteína DAF, el CD₅₅ (*deflecting decay accelerating factor*) y los adenovirus de determinadas integrinas ($\alpha_{V\beta 3}$ y $\alpha_{V\beta 5}$).

Tras la internalización del virus, su propia replicación conduce a la necrosis del miocito y a la exposición de antígenos intracelulares como la miosina, y la activación del sistema inmune del huésped, con migración de células *natural killer* y macrófagos seguido de linfocitos T. Esta fase aguda de la miocarditis presenta unos días de duración, tras la cual se produce una segunda fase subaguda de daño miocárdico, de pocas semanas de duración, mediante respuesta autoinmune, interviniendo la activación de linfocitos T específicos contra antígenos del virus que producen daño a las propias células del huésped por mimetismo molecular. La liberación de anticuerpos contra la proteína del virus y la activación de citoquinas,

factor de necrosis tisular alfa (TNF- α) e interleucina 1 (IL-1) y 6 (IL-6) pueden agravar el daño miocárdico y conducir a un deterioro de la contractilidad ventricular.

Esta respuesta inmune en la mayoría de los casos suele desaparecer tras la eliminación del virus, con normalización de la función ventricular. Sin embargo, en modelos murinos se ha observado la persistencia de esta respuesta autoinmune, independientemente de la detección del genoma del virus en la biopsia miocárdica, produciendo un remodelado ventricular y el desarrollo de miocardiopatía dilatada, característicos de la fase crónica.

Conclusiones

La miocarditis sigue siendo en la actualidad una de las principales causas de desarrollo de miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardiaca a escala mundial. En lo referente a los agentes causales, siguen predominando los infecciosos, especialmente virus, observándose hoy día un cambio en su distribución demográfica. La biopatogenia de la miocarditis sigue siendo cuestionada en el ser humano, y existen

modelos establecidos en modelos experimentales con animales. Los avances en técnicas moleculares permitirán una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la inflamación del miocardio y la aparición de nuevas dianas terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Richardson P, McKenna W, Bristow M, 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.
2. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis, a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol*. 1987;1:3-14.
3. Liu PP, Schultheiss HP. Myocarditis. En: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editores. *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1775-92.
4. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *JACC*. 2012;59:779-92.