

Enterovirus

C. Launes^{1,2}, C. Muñoz-Almagro^{1,2,3}

¹Instituto de Recerca Pediàtrica, Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona. ²CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP. ³Departamento de Medicina. Universitat Internacional de Catalunya.

Los *Enterovirus* son virus RNA de la familia *Picornaviridae*. Existen más de 100 tipos reconocidos y son importantes patógenos para el hombre, causando una alta carga de enfermedad en la edad infantil⁽¹⁾. Se asocian a una amplia diversidad en sus manifestaciones clínicas, desde fiebre sin foco, infección respiratoria o infección del sistema nervioso central y sepsis. En algunos casos, estas infecciones pueden ser graves e incluso mortales, especialmente en infecciones congénitas o de transmisión perinatal en recién nacidos prematuros^(2,3).

La clasificación taxonómica de los diferentes tipos de enterovirus ha ido variando a lo largo de los últimos años. Si bien, anteriormente se describían 5 géneros (*Coxsackie A*, *Coxsackie B*, *Poliovirus* y *Echovirus*), actualmente, basándose en las propiedades genómicas, los diferentes tipos de enterovirus quedan englobados dentro del nuevo género enterovirus que incluye también a los rinovirus. En el género enterovirus se agrupan trece especies, once denominadas como enterovirus (enterovirus A, B, C, D, E, F, G y H) y tres especies de rinovirus RV-A, RV-B y RV-C. De las 11 especies de enterovirus solo 4, EV-A, EV-B, EV-C y EV-D, producen infección en humanos⁽⁴⁾. El RNA de cadena simple codifica 4 proteínas de la cápside (VP1-VP4) y 7 no estructurales. Las proteínas de la cápside definen el subtipo de virus según la nueva clasificación taxonómica y, en gran medida (en especial la región VP1) la respuesta antigénica⁽⁵⁾. Muchos enterovirus conservan además la nomenclatura de anteriores clasificaciones (los *Coxsackie*, *Poliovirus* y *Echovirus*), aunque a partir del enterovirus genotipo 68, se sigue una nomenclatura numérica consecutiva según el orden en el que se fueron identificando los nuevos genotipos.

La transmisión de enterovirus es fecal-oral y su periodo de incubación se estima entre 3 a 10 días. La excreción en orofaringe suele ser más limitada (aproximadamente 15 días) mientras que en heces puede detectarse enterovirus durante unos 3 meses post infección⁽⁶⁾. Esta excreción prolongada y la posibilidad de contaminación del agua lo hacen extremadamente contagioso. A pesar de su similitud genética con rinovirus, una diferencia fundamental es que los enterovirus infectan el tracto entérico, mientras que los *Rinovirus* infectan principalmente el epitelio de nariz y garganta. Los primeros se replican a 37°C, mientras que los segundos crecen mejor a 33°C. Los enterovirus son estables bajo condiciones ácidas y, por tanto, son capaces de sobrevivir a la exposición al ácido gástrico. Por el contrario, los rinovirus son inestables al ácido y por esta razón se limitan a nariz y garganta. Sin embargo uno de los enterovirus emergentes, el EV-D68, tiene un comportamiento similar a los rinovirus ya que se replica mejor en vía respiratoria y es lábil ante medios ácidos, lo que explica, en parte, su comportamiento clínico como un virus respiratorio similar a los *Rinovirus*⁽⁷⁾.

Se estima que hasta el 50% de las infecciones por enterovirus pueden ser asintomáticas⁽⁸⁾ y, en el 95% de los casos sintomáticos, las manifestaciones son benignas y principalmente se producen en menores de 6 años. Dentro de los enterovirus de la especie A encontramos diferentes genotipos causantes

de la enfermedad boca-mano-pie, herpangina y cuadros catarrales (destacan CV-A6, CV-A16 y EV-A71). Entre los de la especie B destacan manifestaciones cutáneas (exantemas inespecíficos) así como faringoamigdalitis con exudados, meningitis aséptica y miocarditis (CV-B4, E6, EV-B5, CV-A9). Entre los de la especie C destacan los causantes de la conjuntivitis hemorrágica, meningitis y los poliovirus, causantes de la parálisis flácida aguda. Entre los de la familia D destacan los causantes de cuadros respiratorios y conjuntivitis hemorrágica (EV-68, EV-94). Aun así, no hay una asociación clara entre genotipos y clínica, y el mismo genotipo puede causar diferentes manifestaciones clínicas con frecuencia⁽⁹⁾.

Los errores de la polimerasa del virus durante la replicación viral⁽¹⁰⁾, así como la recombinación intra- o inter-especie de enterovirus⁽¹¹⁻¹³⁾, hace que exista esa gran diversidad genética y, además, que dentro de cada genotipo puedan aparecer diferentes subgenotipos con diferente virulencia. Ello, conjuntamente con la facilidad en la transmisibilidad del virus, ha condicionado la aparición de brotes importantes en diferentes regiones, destacando especialmente los brotes producidos por EV-D68 en norte-américa y el EV-A71 en sud-este asiático y recientemente en nuestra área geográfica.

Los enterovirus circulan con una estacionalidad marcada, causando infecciones durante la primavera y verano en nuestro medio. En las temporadas epidémicas hay una clara predominancia de algunos genotipos sobre el resto y según el genotipo predominante las manifestaciones clínicas pueden ser diferentes⁽¹⁴⁾.

El EV-D68 es causante de exacerbaciones respiratorias, principalmente en pacientes asmáticos. Algunos de los casos pueden llegar a ser muy graves, requiriendo soporte respiratorio invasivo, aunque la mayoría de los casos presentan una clínica respiratoria leve. Por otra parte, se han asociado brotes de parálisis flácida aguda con la circulación de este genotipo⁽¹⁵⁾. Destaca un brote en Europa en 2010 (Holanda y Alemania principalmente, aunque también se detectaron casos en nuestro país⁽¹⁶⁾) y un brote en 2014 en Estados Unidos y Canadá⁽¹⁵⁾.

El EV-A71 se asocia a manifestaciones cutáneas (enfermedad boca-mano-pie, principalmente), aunque diversos subgenotipos ocasionan con mayor frecuencia brotes de encefalitis de tronco, y encefalomielitis con disautonomía grave, que en caso de presentarse, suele asociarse a graves secuelas y mortalidad⁽¹⁷⁾. Desde finales de los 90 se han producido múltiples brotes en sud-este asiático, donde la infección se ha convertido en una endemia que cíclicamente afecta a países como China, Vietnam, Taiwán, Camboya, Australia o Singapur, entre otros. En esos países, la enfermedad se ha asociado a la circulación de los subgenotipos B4, B5 y C4. En Europa, recientemente han aparecido pequeños brotes en Alemania, Francia de la misma enfermedad, sin embargo dichas manifestaciones, aun siendo similares a las descritas en sud-este asiático, no parecen asociarse a la importación de los genotipos circulantes en ese medio, sino asociadas predominantemente a subgenotipos C1 y C2⁽¹⁸⁾.

En España la circulación de EV-A71 no es nueva y, entre 2010 y 2015 ya se describe la circulación de este genotipo⁽¹⁹⁾, sin estar asociada a manifestaciones severas neurológicas como las observadas durante el brote de 2016 que afectó, predominantemente, en Catalunya.

Durante la primavera de 2016, en Catalunya se observaron más de 100 casos de encefalitis de tronco y encefalomiелitis⁽²⁰⁾. El brote afectó principalmente a niños menores de 2 años de edad, cuyas manifestaciones clínicas características eran: fiebre alta y aparición de irritabilidad y letargia en las primeras 48 horas, posterior aparición en 24-48 horas de mioclonías frecuentes durante el sueño y temblor intencional, y posteriormente, en torno al tercer día, aparición de ataxia troncular y, en una minoría, parálisis bulbar y/o debilidad/paresia principalmente de cuello y cintura escapular. Dichas manifestaciones fueron similares a las descritas en brotes del sudeste asiático, aunque destacó la ausencia de manifestaciones cutáneas en la gran mayoría de los niños, lo cual dificultó el diagnóstico de los primeros casos. Algunos niños también presentaron signos de disautonomía grave y edema pulmonar neurogénico, requiriendo ventilación mecánica invasiva y soporte inotrópico. En algunos casos la infección tuvo una evolución fatal con éxitus.

El diagnóstico de la enfermedad invasiva por *Enterovirus* es de certeza si se aísla por cultivo viral o se detecta material genético mediante técnicas de microbiología molecular en muestras invasivas (plasma o líquido cefalorraquídeo), también si se detecta en líquido vesicular, en el caso de que presenten un exantema de estas características. La detección del virus en muestras respiratorias y, especialmente en heces, debe ser tenida en cuenta con cautela, ya que como se ha comentado anteriormente, la excreción del virus puede ser sostenida especialmente en heces a lo largo de varias semanas y esa detección ser coincidente y no causal del cuadro clínico. Aun así, la tasa de detección del virus en muestras invasivas en determinadas entidades, como la encefalitis de tronco y la encefalomiелitis, es muy baja (entorno al 5%)⁽²¹⁾ y es recomendable que, ante un cuadro clínico compatible, se evalúen muestras respiratorias y de heces, así como se descarten otras etiologías⁽²²⁾. En este sentido es importante la realización de pruebas de neuroimagen (resonancia magnética) que apoyen el diagnóstico. Los hallazgos suelen ser lesiones inflamatorias en la parte posterior del tronco encefálico, mesencéfalo y astas anteriores medulares en caso de encefalomiелitis con parálisis flácida aguda⁽¹⁷⁾.

No existe un tratamiento etiológico para la infección por enterovirus. Se ha descrito actividad *in vitro* de diversos fármacos, como la fluoxetina, que podrían ser consideradas ante las manifestaciones neurológicas asociadas a EV-68 (parálisis flácida aguda)⁽²³⁾. En el caso de las manifestaciones neurológicas asociadas a EV-71 la Organización Mundial de la Salud publicó unas guías para su manejo, recomendando inmunoglobulinas en los casos de paresia o disautonomía⁽²²⁾. Cabe destacar que en algunos medios se han utilizado los glucocorticoides en casos de encefalomiелitis, asociándose su uso precoz en los primeros días de enfermedad a una muy evidente peor evolución en modelos animales y estudios observacionales en niños⁽²⁴⁾. Para los cuadros disautonómicos, el uso de milriona o sulfato de magnesio podrían, además de mitigar la sintomatología, tener un efecto protector ante el daño citotóxico y mediado por la inflamación; pero no existe evidencia científica que apoye su uso con esta finalidad.

Existen diversos estudios con vacunas en países asiáticos, pero la utilidad en nuestro medio sería limitada si los subgenotipos vacunales no son los circulantes en nuestro medio⁽²⁵⁾.

En nuestro país existe una red de vigilancia de enterovirus coordinada por el Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda pero que apenas incluye datos clínicos. Esto implicó que desde 2011 gracias a fondos de investigación diferentes centros de nuestro país coordinados desde Majadahonda integramos datos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos que nos ayuden a combatir esta infección. La Organización Mundial de la Salud recomienda la necesidad de establecer redes de vigilancia molecular epidemiológica de las infecciones por Enterovirus, puesto que permitiría la detección precoz de subgenotipos emergentes nuevos o ya conocidos que puedan asociarse a mayor virulencia⁽²⁶⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Pallansch M, Roos R. Enteroviruses: Polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields' virology*. 1. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- Jordán I, Esteva C, Esteban E, et al. Severe enterovirus disease in febrile neonates. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27: 399-402.
- Sawyer MH. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2001; 13: 65-9.

- International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). [consultado 13 de Marzo, 2017]. Recurso web disponible en: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>.
- Gao C, Ding Y, Zhou P, et al. Serological detection and analysis of anti-VP1 responses against various enteroviruses (EV) (EV-A, EV-B and EV-C) in Chinese individuals. *Sci Rep*. 2016; 6: 21979.
- Pallansch M, Roos R. Enteroviruses: Polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields' virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- Blomqvist S, Savolainen C, Råman L, et al. Human rhinovirus 87 and enterovirus 68 represent a unique serotype with rhinovirus and enterovirus features. *J Clin Microbiol*. 2002; 40: 4218-23.
- Pogka V, Labropoulou S, Emmanouil M, et al. Laboratory Surveillance of Polio and Other Enteroviruses in High-Risk Populations and Environmental Samples. *Appl Environ Microbiol*. 2017; 83. pii: e02872-16.
- Enteroviruses and parechoviruses. En: The Royal College of Paediatrics and Child Health, editors. *Manual of childhood infections, the blue book*, 1st ed. New York: Oxford University Press; 2011.
- Tee KK, Lam TT, Chan YF, et al. Evolutionary genetics of human enterovirus 71: origin, population dynamics, natural selection, and seasonal periodicity of the VP1 gene. *J Virol*. 2010; 84: 3339-50.
- Huang SW, Hsu YW, Smith DJ, et al. Reemergence of enterovirus 71 in 2008 in Taiwan: dynamics of genetic and antigenic evolution from 1998 to 2008. *J Clin Microbiol*. 2009; 47: 3653-62.
- Muslin C, Joffret ML, Pelletier I, et al. Evolution and emergence of enteroviruses through intra- and inter-species recombination: Plasticity and phenotypic impact of modular genetic exchanges in the 5' untranslated region. *PLoS Pathog*. 2015; 11: e1005266.
- Karrasch M, Fischer E, Scholten M, et al. A severe pediatric infection with a novel enterovirus A71 strain, Thuringia, Germany. *J Clin Virol*. 2016; 84: 90-5.
- Rodà D, Pérez-Martínez E, Cabrerizo M, et al. Clinical characteristics and molecular epidemiology of Enterovirus infection in infants ≤3 months in a referral paediatric hospital of Barcelona. *Eur J Pediatr*. 2015; 174: 1549-53.
- Holm-Hansen CC, Midgley SE, Fischer TK. Global emergence of enterovirus D68: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: e64-75.
- Launes C, Armero G, Anton A, et al. Molecular epidemiology of severe respiratory disease by human rhinoviruses and enteroviruses at a tertiary paediatric hospital in Barcelona, Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21: 799.e5-7.
- Teoh HL, Mohammad SS, Britton PN, et al. Clinical Characteristics and Functional Motor Outcomes of Enterovirus 71 Neurological Disease in Children. *JAMA Neurol*. 2016; 73: 300-7.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment – Enterovirus detections associated with severe neurological symptoms in children and adults in European countries, 8 August 2016. Stockholm: ECDC; 2016.
- Cabrerizo M, Tarragó D, Muñoz-Almagro C, et al. Molecular epidemiology of enterovirus 71, coxsackievirus A16 and A6 associated with hand, foot and mouth disease in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20: O150-6.
- Casas-Alba D, de Sevilla MF, Valero-Rello A, et al. Outbreak of brainstem encephalitis associated with enterovirus-A71 in Catalonia, Spain (2016): a clinical observational study in a children's reference centre in Catalonia. *Clin Microbiol Infect* 2016 (accepted) DOI 10.1016/j.cmi.2017.03.016 [Epub ahead of print].
- Launes C, Casas-Alba D, Fortuny C, et al. Utility of FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel during Outbreak of Brainstem Encephalitis Caused by Enterovirus in Catalonia in 2016. *J Clin Microbiol*. 2016; 55: 336-8.
- Cardosa J, Farrar J, Yeng C. A Guide to Clinical Management and Public Health Response for Hand, Foot and Mouth Disease (HFMD). Geneva, Switzerland: World Health Organization Western Pacific Region. 2011 [cited 2016 Oct 15]. <http://www.wpro.who.int/publications/docs/GuidancefortheclinicalmanagementofHFMD.pdf>.
- Tyler KL. Rationale for the evaluation of fluoxetine in the treatment of enterovirus D68-associated acute flaccid myelitis. *JAMA Neurol*. 2015; 72: 493-4.
- He Y, Yang J, Zeng G, et al. Risk factors for critical disease and death from hand, foot and mouth disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33: 966-70.
- Chong P, Liu CC, Chow YH, et al. Review of enterovirus 71 vaccines. *Clin Infect Dis*. 2015; 60: 797-803.
- World Health Organization. Enterovirus surveillance guidelines. WHO Regional Office for Europe; 2015. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/272810/EnterovirusSurveillanceGuidelines.pdf.

Miocarditis víricas graves

J. Izquierdo Blasco

UCIP Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud de las cardiomiopatías, la miocarditis se define como una enfermedad inflamatoria del miocardio diagnosticada por criterios histológicos, inmunológicos e inmunohistoquímicos establecidos⁽¹⁾.

La incidencia real de miocarditis en la población pediátrica se desconoce. La mayoría de estudios están basados en grandes series de autopsias en las que se ha llegado al diagnóstico postmortem de miocarditis en un rango que oscila según los estudios entre el 0,1 y el 12%⁽²⁻⁵⁾ de las autopsias. Probablemente esté infradiagnosticada debido al alto porcentaje de casos asintomáticos y a la ausencia de pruebas diagnósticas suficientemente sensibles y específicas. Algunos estudios revelan que la miocarditis representa un 9% de las muertes súbitas⁽⁸⁾, mientras que en otros casos se presenta como una enfermedad que puede pasar inadvertida y resolverse espontáneamente, aunque frecuentemente evoluciona a miocardiopatía dilatada⁽⁷⁾.

Las infecciones víricas son la causa más frecuente de miocarditis en niños⁸ y pueden relacionarse con brotes estacionales. Existe un leve predominio en varones⁽¹⁰⁻¹²⁾. Algunos datos sugieren que dicho predominio puede ser debido a la acción de los estrógenos, los cuales en estudios en ratones han demostrado un efecto protector sobre los miocardiocitos disminuyendo también la respuesta inflamatoria, mientras que la testosterona produce el efecto contrario⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Actualmente no existen guías de práctica clínica en pediatría y por lo tanto el diagnóstico cómo el tratamiento de esta enfermedad son complejos y controvertidos. El objetivo de esta revisión es exponer la evidencia de la que se dispone en la actualidad respecto a las miocarditis víricas en la población pediátrica.

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo de daño miocárdico causado por la infección vírica ha sido fuente de debate en los últimos años. Durante tiempo, se asumía que el virus provocaba la lesión directa en el cardiomiocito. Actualmente, se ha descubierto que los procesos inflamatorios y autoinmunes secundarios a la infección vírica juegan un papel determinante en el daño y la remodelación del miocardio. Después de la viremia, se producen distintas fases y fenómenos que se solapan entre sí:

- *Susceptibilidad del huésped*: factores genéticos como el complejo principal de histocompatibilidad HLA-DQ locus, polimorfismos CD45, déficits de selenio y vitamina E o la exposición a mercurio se han postulado como predisponentes a que la infección vírica afecte el miocardio⁽¹⁵⁻²⁰⁾.
- *Entrada del virus en el tejido cardíaco*: actualmente, se conocen dos mecanismos de entrada en la célula cardíaca en función del virus que cause la infección. En el caso de los adenovirus y los enterovirus existe

un receptor (CAR) en la membrana de los cardiomiocitos que internaliza el virus dentro de la célula⁽²¹⁾. Por contra, el parvovirus B19 (PVB-19) y el Herpes virus 6 (HHV-6) tienen un tropismo mayor por las células endoteliales^(22,23), comprometiendo la perfusión tisular y provocando isquemia y disfunción sistólica. Esta variedad de mecanismos patógenos explicaría parte de la heterogeneidad de la presentación clínica.

- *Respuesta inmune innata*: la duración y el grado de la respuesta inmune innata a la infección tiene un papel crucial en el desarrollo de la miocarditis. Se produce un aumento de mediadores inflamatorios (óxido nítrico, receptores *toll-like*, factores del complemento, factor de necrosis tumoral (TNF)- α , interleucina 6, interferón- γ), macrófagos y células natural *killer* con un efecto dual: inhiben la replicación viral a la vez que provocan daño sobre las células miocárdicas e inhiben la contractilidad cardíaca⁽²⁴⁻²⁸⁾.
- *Daño viral directo*: los virus que evaden el sistema inmune innato, se replican en el interior de la célula y transcriben proteasas que generan lesión celular directa y pueden inducir apoptosis⁽²⁹⁻³¹⁾.
- *Respuesta inmune adaptativa*: los infiltrados inflamatorios que se observan en las biopsias miocárdicas muestran monocitos, macrófagos y linfocitos T. Algunos virus han mostrado tener epítopes en común con proteínas de los cardiomiocitos, con lo que mediante un mimetismo molecular se produce un ataque de los linfocitos T (CD4 más que CD8) contra las células infectadas por el virus⁽³²⁾.
- *Autoanticuerpos*: se ha investigado sobre numerosos autoanticuerpos en los pacientes con miocarditis, en particular sobre los anticuerpos contra los receptores β -1 adrenérgicos⁽³³⁾. Se ha evidenciado causalidad, transfiriendo plasma de ratas inmunizadas a ratas sanas y han desarrollado miocarditis⁽³⁴⁾, así como la eliminación de dichos anticuerpos mediante inmunoadsorción ha mejorado la función cardíaca⁽³⁵⁾.
- *Remodelado miocárdico*: si bien en algunos pacientes la reacción inflamatoria desaparece y mejora la función cardíaca, en otros –sobre todo aquellos con inflamación persistente– se produce fibrosis y remodelado del tejido miocárdico con disfunción y dilatación de las cavidades cardíacas⁽³⁶⁾.

ETIOLOGÍA

Se han identificado en torno a 20 virus distintos⁽³⁷⁾ como potenciales causantes de miocarditis (Tabla 1). Tradicionalmente, los adenovirus y enterovirus (coxsackie, echovirus, poliovirus) eran los virus más frecuentemente identificados⁽³⁸⁾. En la última década, el HHV-6 y sobre todo el PVB-19 son los agentes que más se detectan en los pacientes con miocarditis, frecuentemente presentándose como coinfección de ambos. Este cambio de tendencia probablemente se deba al avance de las técnicas diagnósticas de biología molecular y no a un aumento de los casos^(37,39). Otros virus que pueden causar miocarditis frecuentemente en nuestro medio son el citomegalovirus, virus Epstein-Barr, virus herpes simple y el virus influenza⁽⁴⁰⁾. El virus de la hepatitis C se ha identificado con agente causal en Japón⁽⁴¹⁾, y la prevalencia de miocarditis por

TABLA 1.

Tipo de virus	Familia	Virus	Subtipos cardiotrópicos
RNA	Picornavirus	Coxsackie A+B	CVB 1-6, A2, 5
		Echovirus	Echo 30
		Poliovirus	
	Orthomyxovirus	Hepatitis virus	B, C
		Influenza	A, B
		Parainfluenza	1-3
		H1N1	
		Respiratorio sincitial	
	Togavirus	Rubeola	
	Flavivirus	Dengue	
Fiebre amarilla			
DNA	Adenovirus		A1,2,3,5
	Eritrovirus	Parvovirus	1 (B19), 2,3
		Herpes virus 6	A, B
	Herpes virus	Citomegalovirus	
		Epstein-Barr	
		Varicela-zoster	
	Retrovirus	VIH	
	Rhabdovirus		

el virus de la inmunodeficiencia humana ha descendido drásticamente con la aplicación de la triple terapia antirretroviral^(42,43). El porcentaje de coinfección no es despreciable, situándose alrededor del 25% de los casos⁽³⁸⁾.

Entre los agentes víricos que causan miocarditis, debemos distinguir dos grupos. Por un lado, las primoinfecciones, como los adenovirus y enterovirus que acceden al huésped a través del tracto respiratorio o gastrointestinal y secundariamente atacan el miocardio. Por contra, el parvovirus B-19 (PVB-19) inicialmente infecta la célula progenitora eritroide en la médula ósea, pudiendo causar afectación cardíaca en una primera fase o bien quedando latente en médula ósea y reactivándose en forma de miocarditis meses o años más tarde⁽⁴⁴⁾. El HHV-6 también puede quedar latente y reactivarse tiempo después, incluso integrarse en los cromosomas humanos⁽⁴⁵⁾.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica de la miocarditis vírica varía desde la ausencia de síntomas o un cuadro clínico compatible con una virasis común, pasando desapercibida, hasta un compromiso hemodinámico grave o muerte súbita. Los síntomas más frecuentes son disnea (72%), dolor torácico (32%) y arritmias (18%)⁽⁴⁶⁾. Los neonatos y lactantes suelen presentar disminución de la ingesta, irritabilidad, fiebre, mal aspecto general y shock cardiogénico. Los escolares acostumbra a presentar un cuadro pseudogripal o un episodio similar a una gastroenteritis aguda, progresando algunos de ellos a insuficiencia cardíaca congestiva con letargia, dolor abdominal y mal estado general. Los adolescentes frecuentemente sufren dolor torácico. Las miocarditis por PVB-19 se presentan típicamente con dolor torácico, alteraciones en el ST y aumento de las enzimas miocárdicas ya que su tropismo por las células endoteliales causa isquemia miocárdica⁽⁴⁷⁾.

Las arritmias, incluyendo taquicardia supraventricular o ventricular, bloqueo auriculoventricular o extrasistolia pueden presentarse en cualquier edad. Dada la inespecificidad de los síntomas, a menudo los pacientes con miocarditis consultan varias veces en urgencias hasta que se realiza el diagnóstico correcto⁽⁴⁸⁾.

Desde el punto de vista clinicopatológico, se pueden clasificar las miocarditis de la siguiente forma⁽⁴⁰⁾:

- *Miocarditis aguda fulminante*: disfunción ventricular de predominio izquierdo de inicio súbito, tras un cuadro vírico en las dos o tres semanas previas. Presentan compromiso hemodinámico grave, requiriendo frecuentemente ventilación mecánica, soporte vasopresor y soporte circulatorio mecánico. La biopsia miocárdica suele mostrar infiltrado linfocítico y necrosis⁽⁴⁹⁾. A pesar de la gravedad del cuadro, un alto porcentaje de los pacientes a los que se les da soporte, incluyendo la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), y eventualmente sobreviven al episodio, presenta una recuperación completa de la función cardíaca⁽⁵⁰⁾.
- *Miocarditis subaguda*: se presentan con disfunción ventricular izquierda moderada y suele evolucionar a miocardiopatía dilatada.
- *Miocarditis crónica activa*: se presentan con disfunción ventricular izquierda moderada y pueden evolucionar a miocardiopatía restrictiva. En la biopsia miocárdica se identifican zonas de inflamación activa y tejido cicatricial.
- *Miocarditis crónica persistente*: se observa dilatación del ventrículo izquierdo, con función cardíaca variable. En las biopsias repetidas, persisten zonas con infiltrado linfocítico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de miocarditis suele ser tardío y requiere un alto índice de sospecha. A continuación, están resumidas las distintas exploraciones complementarias útiles para el mismo.

Exploraciones de primer nivel

- *Electrocardiograma*: frecuentemente es anormal, pero sin patrones específicos ni sensibles. Clásicamente, los pacientes pueden presentar taquicardia sinusal con complejos QRS de bajo voltaje. Pueden presentar alteraciones en el ST y arritmias auriculares o ventriculares, incluso bloqueos auriculoventriculares⁽¹⁰⁾.
- *Radiografía de tórax*: es típica la cardiomegalia, con derrame pleural y/o pericárdico y signos de edema agudo de pulmón.
- *Marcadores bioquímicos*: el aumento de troponina T es un indicador bastante sensible para miocarditis (más que la creatina-quinasa MB), aunque poco específico⁽⁵¹⁾. Es habitual el aumento de péptido natriurético B⁽⁴²⁾ y de la aspartato aminotransferasa⁽⁵³⁾. No existe evidencia de que los nuevos marcadores cardíacos aporten información diagnóstica o pronóstica adicional.
- *Ecocardiografía*: suele evidenciar disminución de la función ventricular izquierda con insuficiencia de las válvulas auriculoventriculares por dilatación de las cavidades cardíacas. La función del ventrículo derecho no acostumbra a estar tan afectada. Es frecuente el derrame pericárdico y anomalías segmentarias de la contractilidad. La ecocardiografía es útil también para monitorizar la evolución.
- *Serologías*: en comparación con la biopsia endomiocárdica, la sensibilidad es del 9% y la especificidad del 77%. El valor predictivo positivo es del 25% y el negativo del 49%, por lo que tienen poca relevancia en el diagnóstico de miocarditis⁽⁵⁴⁾.
- *Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre periférica*: es útil para detectar precozmente el virus que puede estar causando la miocarditis⁽⁵⁵⁾.

Exploraciones de segundo nivel

- *Biopsia miocárdica*: es el *gold standard* y la tendencia actual es realizarla cada vez más frecuentemente y más precozmente porque condiciona el tratamiento. Las recomendaciones de clase I de cuándo hacerla son⁽⁵⁶⁾:
 - Insuficiencia cardíaca de <2 semanas de evolución en pacientes con ventrículo izquierdo normal o dilatado con compromiso hemodinámico.
 - Insuficiencia cardíaca de 2 semanas a 3 meses de evolución en pacientes con ventrículo izquierdo dilatado, arritmias ventriculares o bloqueo auriculoventricular de alto grado que no han respondido al tratamiento médico en 1 o 2 semanas.

Es aconsejable realizarla tras un periodo mínimo de 24-72 horas de estabilización hemodinámica. En caso de requerir implantación de mar-

capasos o ECMO y realizar descompresión de cavidades izquierdas se recomienda realizar biopsia. En cuanto al rendimiento del lugar dónde realizar la biopsia, los estudios son heterogéneos. Datos recientes sugieren que la sensibilidad para detectar virus es similar en ambos ventrículos⁽⁵⁷⁾ aunque los cambios de remodelado miocárdico se detectan mejor en el ventrículo izquierdo⁽⁵⁸⁾. Se recomienda la obtención de al menos 3 o 4 muestras cada una de 1-2 mm de tamaño, que deben fijarse inmediatamente en formalina tamponada al 10% a temperatura ambiente para el examen microscópico. Se deben obtener otras dos muestras y congelarse inmediatamente en nitrógeno líquido a -80°C para realizar PCRs víricas⁽⁵⁹⁾. El riesgo de complicaciones de la biopsia cardiaca en pacientes pediátricos oscila en torno al 3,3%⁽⁶⁰⁾.

Clásicamente se utilizaba la clasificación de Dallas como criterios diagnósticos. Dicha clasificación tiene una baja sensibilidad y únicamente tiene en cuenta criterios histológicos, sin tener en consideración aspectos inmunohistoquímicos ni microbiológicos. Tampoco determina estadios evolutivos ni pronósticos⁽⁶¹⁾. Actualmente se utilizan los criterios inmunohistoquímicos 1 con una sensibilidad mucho mayor y valor pronóstico⁽³⁶⁾: infiltrado inflamatorio anormal definido como ≥ 14 leucocitos/mm² incluyendo hasta 4 monocitos/mm² con presencia de LT CD3+ ≥ 7 /mm².

Algunos virus pueden quedar latentes en el miocardio sin producir nunca clínica de miocarditis. Esto puede ocurrir con el PVB-19 y el HHV-6⁽⁶²⁾, aunque cuando la biopsia es positiva en niños acostumbra a ser primoinfección. La positividad de la PCR en sangre periférica para el mismo virus, o encontrar en la biopsia un número elevado de copias y/o la presencia de ácido ribonucleico (RNA) mensajero podría indicar reactivación del virus⁽⁶³⁾.

- **Resonancia magnética cardiaca (RMc):** se recomienda realizarla en pacientes sintomáticos, clínicamente estables, con sospecha de miocarditis en los que el resultado de la RMc puede modificar el manejo del paciente⁽⁶⁴⁾. Permite visualizar la globalidad del miocardio en comparación con la biopsia cardiaca –útil en casos de lesiones parcheadas– y puede detectar desde cambios inflamatorios precoces hasta remodelado tardío y necrosis. No obstante, no reemplaza la biopsia ni debe retrasar su realización. Clásicamente se utilizan los criterios *Lake Louise* (LLc) para la valoración mediante RMc⁽⁶⁴⁾. En el contexto clínico de miocarditis, los hallazgos serán consistentes con miocarditis si se encuentran al menos dos de los 3 criterios siguientes:

- Edema intersticial o intracelular. Vemos un aumento de señal del miocardio regional o global en secuencias potenciadas en T2 que indica edema y sugiere inflamación activa.
- Hiperemia. Difusión del gadolinio al espacio intersticial por disfunción endotelial. Se visualiza un aumento de señal del miocardio en T1 en la secuencia de captación temprana después de la administración de gadolinio
- Necrosis o fibrosis. Se produce una afectación habitualmente subepicárdica de la pared inferolateral o del septo interventricular, sin seguir una distribución vascular coronaria con aumento de señal en el estudio de captación tardía de gadolinio. El aumento de señal del miocardio en la secuencia potenciada en T2 debe ser superior a 2 con respecto al músculo esquelético y la señal del miocardio post contraste debe ser superior a 4 veces la señal del miocardio precontraste.

Si únicamente encontramos captación tardía de gadolinio, será consistente con daño miocárdico causado por inflamación. Se recomienda repetir la RMc en 1 o 2 semanas si no encontramos ningún criterio pero la clínica era reciente y existe una alta sospecha de miocarditis o si únicamente uno de los criterios es positivo. Además, la presencia de disfunción ventricular izquierda o de derrame pericárdico reforzaría el diagnóstico de miocarditis.

Estos criterios tienen una sensibilidad del 63% y especificidad del 89%⁽⁶⁵⁾. Formas poco severas de miocarditis pueden no ser detectadas por RM, dado que la secuencia T1 post contraste temprano a menudo queda artefactada por el movimiento, solo el 40% de miocarditis muestran edema miocárdico en T2 y la captación tardía puede no verse en miocarditis

leves. Además tanto la señal en T2 como la captación tardía tienen la limitación de que son de evaluación cualitativa (visual) o semicuantitativa. Para superar estas limitaciones, las nuevas técnicas de mapeo T1 (*T1 mapping*) y T2 (*T2 mapping*) nos permitirán valorar la señal de manera más fiable, detectando fibrosis microscópica y edema miocárdico, lo que mejorará el rendimiento diagnóstico aumentando la sensibilidad y especificidad por encima del 90%⁽⁶⁶⁾.

La utilidad de la RMc para indicar el lugar donde realizar la biopsia miocárdica ha mostrado buenos resultados si se realiza en la región donde se visualiza edema en las imágenes potenciadas en T2⁽⁶⁷⁾, mientras que el rendimiento empeora si se realiza en zonas de captación tardía de gadolinio⁽⁶⁸⁾.

TRATAMIENTO

No existen guías de práctica clínica consensuadas para el tratamiento específico de la miocarditis y de hecho el 73% mejoran espontáneamente con tratamiento convencional para la insuficiencia cardiaca⁽⁶⁹⁾.

- **Terapia médica convencional:** es el tratamiento fundamental. Ante la sospecha clínica de miocarditis se debe iniciar tratamiento de soporte de forma precoz. A menudo será necesario soporte inotrópico y disminución de la postcarga. Son recomendables milrinona o levosimendán que se pueden asociar a dobutamina o adrenalina⁽⁷⁰⁾. La presión positiva en la vía aérea (preferentemente en forma de cánulas nasales de alto flujo^(71,72)) disminuye la postcarga del ventrículo izquierdo. En caso de precisar intubación traqueal, la sedoanalgesia tiene un riesgo incrementado de causar hipotensión y colapso cardiovascular⁽⁷³⁾. Una vez estabilizado el paciente, se puede plantear hacer la transición a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y betabloqueantes (de elección carvedilol). Estas medicaciones pueden evitar el remodelado cardiaco⁽⁷⁴⁾. El carvedilol, además disminuye el estrés oxidativo⁽⁷⁵⁾. La anticoagulación podría estar recomendada en caso de fracción de eyección muy deprimida o en el caso de arritmias auriculares⁽⁷⁶⁾. El uso de digoxina se desaconseja⁽⁷⁷⁾ y se recomienda abstención de actividad deportiva durante 6 meses⁽⁷⁸⁾.
- **Inmunoglobulinas inespecíficas:** a pesar de que su uso está ampliamente extendido, la evidencia en su favor es escasa. Si bien, algunos estudios revelan mejoría de la función ventricular izquierda con su empleo⁽⁷⁹⁾, una revisión Cochrane desaconseja su uso en pediatría⁽⁸⁰⁾.
- **Inmunoadsorción:** al conocerse varios autoanticuerpos contra proteínas de los miocardiocitos, se ha sugerido esta terapia que hace tiempo que se aplica en otras patologías autoinmunes^(81,82). En algunos estudios ha demostrado mejorar la función sistólica del ventrículo izquierdo^(83,84), pero las guías actuales no dan recomendación sobre su uso.
- **Antagonistas del TNF:** no se ha encontrado beneficio clínico e incluso los datos indican que puede resultar perjudicial^(85,86).
- **Antivíricos:** la persistencia en miocardio del virus empeora gravemente el pronóstico^(87,88). Parece plausible que el empleo de fármacos antivíricos sea útil. Así algunos autores proponen su uso⁽⁶⁹⁾ (Tabla 2). Se ha descrito también el uso de pleconaril sin encontrar evidencia concluyente que apoye su uso.
- **Interferón-β:** los interferones son citoquinas que actúan como defensa natural contra diversas infecciones víricas impidiendo su replicación en las células infectadas, por lo que se postuló que su administración exógena podría ser beneficiosa. En adultos, en estudios controlados con placebo se ha demostrado que el tratamiento con interferón-β es seguro y que elimina el virus en el tejido miocárdico tras 6 meses de tratamiento en miocarditis causadas por adenovirus y enterovirus, además de mejorar la clase funcional de la *New York Classe Association* (NYHA) y disminuir la dilatación ventricular, especialmente en aquellos pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 45%^(89,91). En infecciones por PVB-19, disminuyó la carga viral en la biopsia, aunque sin desaparecer completamente, pero con mejoría de la clínica; se produce un efecto positivo en la función de las células endoteliales y se suprime su transcripción quedando el virus latente⁽⁹²⁾. De forma similar, en infecciones por HHV-6 el virus no se elimina completamente, dado que se integra en los cromosomas de las células infectadas.

TABLA 2.

Virus	Tratamiento antivirico propuesto
Adenovirus	Interferón-β Cidofovir
Citomegalovirus	Ganciclovir/valganciclovir Foscarnet Cidofovir
Herpes simple 1-2	Aciclovir
Virus herpes humano 6	Foscarnet Valganciclovir/ganciclovir
Virus Epstein Barr	Ganciclovir/valganciclovir Foscarnet Cidofovir
Virus respiratorio sincitial	Ribavirina
Virus parainfluenzae	Ribavirina
Virus influenza A y B	Oseltamivir
VIH	Terapia antirretroviral
Virus hepatitis C	Inhibidores de la proteasa, polimerasa y NS5A
Enterovirus	Interferón-β
Parvovirus B19	Interferón-β

- *Inmunosupresores*: en pacientes adultos con miocardiopatía inflamatoria a los que se les ha negativizado el virus en la biopsia miocárdica, estudios aleatorizados con controles han demostrado que el tratamiento durante 6 meses con prednisona y azatioprina es seguro y mejora la función ventricular izquierda^(87,93). Otro estudio con controles históricos sugiere que la mejoría con prednisona y azatioprina es independiente de la presencia de virus en la biopsia miocárdica⁽⁹⁴⁾. En pacientes pediátricos un estudio también muestra mejoría de los parámetros ecocardiográficos tras iniciar tratamiento con prednisolona a los 3 meses del diagnóstico de miocarditis durante un mes⁽⁹⁵⁾. Finalmente, la revisión Cochrane concluye que los corticoides podrían mejorar la función cardiaca, pero no reduce la mortalidad⁽⁹⁶⁾.

Soprote circulatorio mecánico

- *ECMO*: en pacientes con shock cardiogénico por miocarditis graves que presentan disfunción multiorgánica, arritmias de difícil manejo o parada cardiorrespiratoria, se recomienda inicio de soporte con ECMO de forma precoz⁽⁴⁹⁾. Se emplea como puente a la recuperación, puente a la decisión o puente al trasplante cardiaco. En torno a una 60-80% de los casos presentan recuperación de la función cardiaca y son dados de alta^(97,98). Los pacientes con mayor disfunción multiorgánica al inicio del soporte son los que presentan mayor mortalidad⁽⁴⁹⁾. Lo más habitual es la canulación periférica, pero es habitual que no se consiga una descompresión efectiva de las cavidades izquierdas con el consiguiente riesgo de distensión ventricular y edema pulmonar. La primera opción será la atrioseptostomía percutánea con balón o la colocación de una cánula venosa en aurícula izquierda mediante esternotomía media⁽⁴⁹⁾.
- *Dispositivos de asistencia ventricular*: si bien pueden usarse como puente a la recuperación⁽⁹⁸⁾, lo más frecuente es que se empleen como puente al trasplante cardiaco en aquellos pacientes que no presentan recuperación de la función cardiaca, habitualmente tras un periodo previo en ECMO. El modelo empleado más habitualmente en pacientes pediátricos es el *Berlin Heart EXCOR™*. En torno al 70% sobreviven hasta el trasplante⁽⁹⁹⁾.
- *Trasplante cardiaco*: está indicado cuando no hay una recuperación de la función cardiaca y el resto de tratamientos fracasan. La miocarditis representa en torno al 8% de las indicaciones de trasplante cardiaco pediátrico⁽¹⁰⁰⁾ y el riesgo de rechazo y la mortalidad tras el trasplante es mayor que en el resto de indicaciones⁽¹⁰¹⁾.

EVOLUCIÓN Y FACTORES PRONÓSTICO

Existe poca información respecto a la historia natural de la miocarditis en niños. Algunos estudios hablan de una resolución histológica del 73% a los 6 meses y una supervivencia sin necesidad de trasplante cardiaco del 70% a los 5 años. Los pacientes con miocarditis aguda fulminante que sobreviven a la fase aguda tienen un pronóstico excelente y tienen más probabilidades de recuperación completa de la función cardiaca⁽¹⁰²⁾.

Se ha evidenciado que una clase funcional de la NYHA III o IV, infiltrados inflamatorios en la biopsia⁽³⁶⁾, disfunción sistólica del ventrículo⁽¹⁰³⁾ derecho, un complejo QRS > 120 ms⁽¹⁰⁴⁾, una elevada captación tardía de gadolinio en la RMc⁽¹⁰⁵⁾ y la ausencia de tratamiento con betabloqueantes⁽³⁶⁾ aumenta el riesgo de muerte o de necesidad de trasplante cardiaco.

FUTURAS ÁREAS DE INVESTIGACIÓN

La mayoría de la población es seropositiva para virus que pueden causar miocarditis⁽¹⁰⁶⁾ pero solo un ínfimo porcentaje desarrolla la enfermedad. El estudio sobre los factores predisponentes del huésped que confieren susceptibilidad o protección podrían verter luz sobre nuevos tratamientos para la miocarditis vírica. Nuevas estrategias diagnósticas, como nuevos protocolos en la RMc o el estudio de biomarcadores como el RNA mensajero, son prometedoras pero requieren validación.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Carniel E, Sinagra G, Bussani R, et al. Fatal myocarditis: morphologic and clinical features. *Ital Heart J*. 2004; 5: 702-6.
- Kyto V, Saraste A, Voipio-Pulkki LM, et al. Incidence of fatal myocarditis: a population-based study in Finland. *Am J Epidemiol*. 2007; 165: 570-4.
- Weber MA, Ashworth MT, Risdone RA, et al. Clinicopathological features of paediatric deaths due to myocarditis: an autopsy series. *Arch Dis Child*. 2008; 93: 594-8.
- Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of sudden death in young Australians. *Med J Aust*. 2004; 180: 110-2.
- Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other nonischemic causes of sudden cardiac death. *Heart*. 2006; 92: 316-20.
- Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy. *JAMA*, 2006; 296: 1867-76.
- Whitton JL, Feuer R. Myocarditis, microbes and autoimmunity. *Autoimmunity*. 2004; 37: 375-86.
- 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: 269-75.
- Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J*. 2007; 28: 1326-33.
- Magnani JW, Danik HJ, Dec Jr GW, et al. Survival in biopsy proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors. *Am Heart J*. 2006; 151: 463-70.
- Lyden DC, Olszewski J, Feran M, et al. Coxsackievirus B-3- induced myocarditis. Effect of sex steroids on viremia and infectivity of cardiocytes. *Am J Pathol*. 1987; 126: 432-8.
- Schwartz J, Sartini D, Huber S. Myocarditis susceptibility in female mice depends upon ovarian cycle phase at infection. *Virology*. 2004; 330: 16-23.
- Frisancho-Kiss S, Coronado MJ, Frisancho JA, et al. Gonadectomy of male BALB/c mice increases Tim-3(+) alternatively activated M2 macrophages, Tim-3(+) T cells, Th2 cells and Treg in the heart during acute coxsackievirus-induced myocarditis. *Brain Behav Immun*. 2009; 23: 649-57.
- Lozano MD, Rubocki RJ, Wilson JE, et al. Human leukocyte antigen class II associations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Myocarditis Treatment Trial Investigators. *J Card Fail*. 1997; 3: 97-103.
- Tchilian EZ, Gil J, Navarro ML, et al. Unusual case presentations associated with the CD45 C77G polymorphism. *Clin Exp Immunol*. 2006; 146: 448-54.
- Beck MA, Levander OA, Handy J. Selenium deficiency and viral infection. *J Nutr*. 2003; 133(5 Suppl 1): 1463S-1467S.

18. Ilback NG, Wesslen L, Fohlman J, et al. Effects of methyl mercury on cytokines, inflammation and virus clearance in a common infection (coxsackie B3 myocarditis). *Toxicol Lett.* 1996; 89: 19-28.
19. Cooper LT, Rader V, Ralston NV. The roles of selenium and mercury in the pathogenesis of viral cardiomyopathy. *Congest Heart Fail (Greenwich, Conn).* 2007; 13: 193-9.
20. Tracy S, Hofling K, Pirruccello S, et al. Group B coxsackievirus myocarditis and pancreatitis: connection between viral virulence phenotypes in mice. *J Med Virol.* 2000; 62: 70-81.
21. Bergelson JM, Cunningham JA, Droguett G, et al. Isolation of a common receptor for Coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5. *Science (New York, NY).* 1997; 275: 1320-3.
22. Bultmann BD, Klingel K, Sotlar K, et al. Fatal parvovirus B19-associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease: an endothelial cell-mediated disease. *Hum Pathol.* 2003; 34: 92-5.
23. Kuhl U, Pauschinger M, Bock CT, et al. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003; 108: 945-50.
24. Huang CH, Vallejo JG, Kollias G, et al. Role of the innate immune system in acute viral myocarditis. *Basic Res Cardiol.* 2009; 104: 228-37.
25. Lowenstein CJ, Hill SL, Lafond-Walker A, et al. Nitric oxide inhibits viral replication in murine myocarditis. *J Clin Invest.* 1996; 97: 1837-43.
26. Szalay G, Sauter M, Hald J, et al. Sustained nitric oxide synthesis contributes to immunopathology in ongoing myocarditis attributable to interleukin-10 disorders. *Am J Pathol.* 2006; 169: 2085-93.
27. Hardarson HS, Baker JS, Yang Z, et al. Toll-like receptor 3 is an essential component of the innate stress response in virus-induced cardiac injury. *Am J Physiol.* 2007; 292: H251-H258.
28. Fuse K, Chan G, Liu Y, et al. Myeloid differentiation factor-88 plays a crucial role in the pathogenesis of Coxsackievirus B3-induced myocarditis and influences type I interferon production. *Circulation.* 2005; 112: 2276-85.
29. Lamphear BJ, Yan R, Yang F, et al. Mapping the cleavage site in protein synthesis initiation factor eIF-4 gamma of the 2A proteases from human Coxsackievirus and rhinovirus. *J Biol Chem.* 1993; 268: 19200-3.
30. Xiong D, Yajima T, Lim BK, et al. Inducible cardiac-restricted expression of enteroviral protease 2A is sufficient to induce dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2007; 115: 94-102.
31. Chau DH, Yuan J, Zhang H, et al. Coxsackievirus B3 proteases 2A and 3C induce apoptotic cell death through mitochondrial injury and cleavage of eIF4G1 but not DAP5/p97/NAT1. *Apoptosis.* 2007; 12: 513-24.
32. Kearney MT, Cotton JM, Richardson PJ, et al. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: mechanisms, manifestations, and management. *Postgrad Med J.* 2001; 77: 4-10.
33. Caforio AL, Mahon NJ, Tona F, et al. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail.* 2002; 4: 411-7.
34. Jahns R, Boivin V, Hein L, et al. Direct evidence for a 1-adrenergic receptor directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 2004; 113: 1419-29.
35. Chen J, Larsson L, Haugen E, et al. Effects of autoantibodies removed by immunoadsorption from patients with dilated cardiomyopathy on neonatal rat cardiomyocytes. *Eur J Heart Failure.* 2006; 8: 460-7.
36. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation.* 2008; 118: 639-48.
37. Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT, et al. Diagnosis and Treatment of Viral Myocarditis. *Mayo Clinic Proceedings.* 2009; 84: 1001-9.
38. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2005; 111: 887-93.
39. Calabrese F, Carturan E, Thiene G. Cardiac infections: focus on molecular diagnosis. *Cardiovasc Pathol.* 2010; 19: 171-82.
40. Maisch B, Pankuweit S. Standard and etiology-directed evidence-based therapies in myocarditis: state of the art and future perspectives. *Heart Fail Rev.* 2013; 18: 761-95.
41. Matsumori A, Shimada T, Chapman NM, et al. Myocarditis and heart failure associated with hepatitis C virus infection. *J Card Fail.* 2006; 12: 293-8.
42. Herskowitz A, Wu TC, Willoughby SB, et al. Myocarditis and cardiotropic viral infection associated with severe left ventricular dysfunction in late-stage infection with human immunodeficiency virus. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24: 1025-32.
43. Pugliese A, Isnardi D, Saini A, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients with cardiac involvement. *J Infect.* 2000; 40: 282-4.
44. Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, et al. Viral myocarditis—diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12: 670-80.
45. Domínguez F, Kuhl U, Pieske B, et al. Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016; 69: 178-87.
46. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID): first epidemiological results. *Herz.* 2000; 25: 279-85.
47. Kandolf R. Virus etiology of inflammatory cardiomyopathy. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004; 129: 2187-92.
48. Durani Y, Egan M, Baffa J, et al. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am J Emerg Med.* 2009; 11: 212-21.
49. Teele SA, Allan CK, Laussen PC, et al. Management and outcomes in pediatric patients presenting with acute fulminant myocarditis. *J Pediatr.* 2011; 58: 638-43. e1.
50. Rajagopal SK, Almond CS, Laussen PC, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for the support of infants, children, and young adults with acute myocarditis: A review of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Crit Care Med.* 2010; 38: 382-7.
51. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 1354-9.
52. Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Heart.* 2012; 98: 835-40.
53. Freedman SB, Haladyn JK, Floh A, et al. Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic evaluation. *Pediatrics.* 2007; 120: 1278-85.
54. Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J.* 2011; 32: 897-903.
55. Pathak N, Das BK. Polymerase chain reaction as a diagnostic tool in human viral myocarditis. *J Pract Cardiovasc Sci.* 2015; 1: 168-75.
56. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007; 28: 3076-93.
57. Chimenti C, Frustaci A. Contribution and risks of left ventricular endomyocardial biopsy in patients with cardiomyopathies: A retrospective study over a 28-year period. *Circulation.* 2013; 128: 1531-41.
58. Escher F, Lassner D, Kuhl U, et al. Analysis of endomyocardial biopsies in suspected myocarditis—diagnostic value of left versus right ventricular biopsy. *Int J Cardiol.* 2014; 177: 76-8.
59. Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol.* 2012; 21: 245-74.
60. Daly KP, Marshall AC, Vincent JA, et al. Endomyocardial biopsy and selective coronary angiography are low-risk procedures in pediatric heart transplant recipients: results of a multicenter experience. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31: 398-409.
61. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation.* 2006; 113: 593-5.
62. Dennert R, Velthuis S, Schalla S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and endomyocardial biopsy-proven high PVB19 viral load. *Antivir Ther.* 2010; 15: 193-201.
63. Kuhl U, Lassner D, Dorner A, et al. A distinct subgroup of cardiomyopathy patients characterized by transcriptionally active cardiotropic erythrovirus and altered cardiac gene expression. *Basic Res Cardiol.* 2013; 108: 372.
64. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 1475-87.
65. Gutberlet M, Spors B, Thoma T, et al. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology.* 2008; 246: 401-9.
66. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, et al. T1 mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013; 6: 1048-58.

67. Aletras AH, Kellman P, Derbyshire JA, et al. ACUT2E TSE-SSFP: A hybrid method for T2-weighted imaging of edema in the heart. *Magn Reson Med*. 2008; 59: 229-35.
68. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation*. 2004; 109: 1250-8.
69. Kuhl U, Schultheiss HP. Myocarditis: Early biopsy allows for tailored regenerative treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2012; 109: 361-8.
70. May LJ, Patton DJ, Fruitman DS. The evolving approach to paediatric myocarditis: a review of the current literature. *Cardiol Young*. 2011; 21: 241-51.
71. Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR, et al. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: 377-82.
72. Naughton MT, Rahman MA, Hara K, et al. Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1995; 91: 1725-31.
73. Bohn D, Benson L. Diagnosis and management of pediatric myocarditis. *Paediatr Drugs*. 2002; 4: 171-81.
74. Ellis CR, Di Salvo T. Myocarditis: basic and clinical aspects. *Cardiol Rev*. 2007; 15: 170-7.
75. Li YC, Ge LS, Yang PL, et al. Carvedilol treatment ameliorates acute coxsackievirus b3-induced myocarditis associated with oxidative stress reduction. *Eur J Pharmacol*. 2010; 640: 112-6.
76. Gunthard J, Stocker F, Bolz D, et al. Dilated cardiomyopathy and thromboembolism. *Eur J Pediatr*. 1997; 156: 3-6.
77. 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: 934-40.
78. Maron BJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, et al. Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1340-5.
79. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, Beiser AS, Wessel DL, Takahashi M, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation*. 1994; 89: 252-7.
80. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, et al. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; Issue 5.: CD004370.
81. Felix SB, Staudt A, Landsberger M, et al. Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 646-52.
82. Bygren P, Freiburghaus C, Lindholm T, et al. Goodpasture's syndrome treated with staphylococcal protein A immunoadsorption. *Lancet*. 1985; 2: 1295-6.
83. Mobini R, Staudt A, Felix SB, et al. Hemodynamic improvement and removal of autoantibodies against β 1-adrenergic receptor by immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy. *J Autoimmun*. 2003; 20: 345-50.
84. Herda LR, Trimpert C, Nauke U, et al. Effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin G substitution on cardiopulmonary exercise capacity in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2010; 159: 809-16.
85. Mann DL, McMurray JJV, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004; 109: 1594-602.
86. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003; 107: 3133-40.
87. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation*. 2003; 107: 857-63.
88. Kuhl U, Pauschinger M, Seeberg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation*. 2005; 112: 1965-70.
89. Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al. Interferon-beta 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.
90. Schultheiss HP, Piper C, Sowade O, et al. The effect of subcutaneous treatment with interferon-beta-1b over 24 weeks on safety, virus elimination and clinical outcome in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Circulation*. 2008; 118: 2312.
91. Schultheiss HP, Piper C, Sowade O, et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: Effects of interferon-beta treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol*. 2016; 105: 763-73.
92. Schmidt-Lucke C, Spillmann F, Bock T, et al. Interferon beta modulates endothelial damage in patients with cardiac persistence of human parvovirus B19 infection. *J Infect Dis*. 2010; 201: 936-45.
93. 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.
94. Camargo PR, Okay TS, Yamamoto L, et al. Myocarditis in children and detection of viruses in myocardial tissue: implications for immunosuppressive therapy, *Int J Cardiol*. 2011; 148: 204-48.
95. Aziz KU, Patel N, Sadullah T, et al. Acute viral myocarditis: role of immunosuppression: a prospective randomised study. *Cardiol Young*. 2010; 20: 509-15.
96. Chen HS, Wang W, Wu SN, et al. Corticosteroids for viral myocarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; Issue 10: CD004471.
97. Bohn D, Macrae D, Chang AC. Acute viral myocarditis: mechanical circulatory support. *Pediatr Crit Care Med*. 2006; 7 (Suppl): S22-4.
98. Jones CB, Cassidy JV, Kirk R, et al. Successful bridge to recovery with 120 days of mechanical support in an infant with myocarditis. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28: 202-5.
99. Morales DL, Almond CS, Jaquiss RD, et al. Bridging children of all sizes to cardiac transplantation: the initial multicenter North American experience with the Berlin Heart EXCOR ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30: 1-8.
100. Canter CE, Naftel DC. Recipient characteristics. In: Fine R, Webber S, Harmon W, Olthoff K, Kelly D, eds. *Pediatric Solid Organ Transplantation*. 2nd ed. Malden, Mass: Blackwell; 2007. chap. 31.
101. Pietra BA, Kantor PF, Bartlett HL, et al. Early predictors of survival to and after heart transplantation in children with dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2012; 126: 1079-86.
102. McCarthy III RE, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med*. 2000; 342: 690-5.
103. Mendes LA, Picard MH, Dec GW, et al. Ventricular remodeling in active myocarditis: Myocarditis Treatment Trial. *Am Heart J*. 1999; 138(2, pt 1): 303-8.
104. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, et al. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13: 398-405.
105. Mewton N, Dernas A, Bresson D, et al. Myocardial biomarkers and delayed enhanced cardiac magnetic resonance relationship in clinically suspected myocarditis and insight on clinical outcome. *J Cardiovasc Med*. 2015; 16: 696-703.
106. Kim KS, Hufnagel G, Chapman NM et al. The group B coxsackieviruses and myocarditis. *Rev Med Virol*. 2001; 11: 355-68.