

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

Marzo de 2017

INFORMACIÓN DEL DOCUMENTO

AUTORES:

Apellido 1	Apellido 2	Nombre	Categoría profesional	Servicio
Fernández	Díaz	Eva	Facultativo especialista	Unitat de Cures Intensives Pediàtriques
Izquierdo	Blasco	Jaume	Facultativo especialista	Unitat de Cures Intensives Pediàtriques
Gómez	Serrano	Maria	Médico residente	Pediatría i les seves àrees específiques
Maestre	Querol	Almudena	Médico residente	Pediatría i les seves àrees específiques
Melendo	Pérez	Susana	Facultativo especialista	Unitat Patologia Infecciosa i Immunodeficiències Pediatria (Servei de Pediatria)
Fernández	Polo	Aurora	Farmacéutica especialista	Servei de Farmàcia
Castellote	Alonso	Amparo	Facultativo especialista	Servei Radiologia Pediàtrica
Gran	Ipiña	Ferran	Facultativo especialista	Servei de Cardiologia Pediàtrica
Soler	Palacín	Pere	Facultativo especialista	Unitat Patologia Infecciosa i Immunodeficiències Pediatria (Servei de Pediatria)
Balcells	Ramírez	Joan	Jefe de sección	Unitat de Cures Intensives Pediàtriques

BREVE RESUMEN DEL CONTENIDO:

Se presenta el protocolo de actuación consensuado entre los diferentes servicios y unidades implicados en el diagnóstico y el tratamiento de la miocarditis aguda de nuestro centro hospitalario.

GESTIÓN DE LAS MODIFICACIONES

Periodicidad prevista de revisión: cada 3 años o en caso de que aparezcan novedades significativas que obliguen a su modificación.

1. JUSTIFICACIÓN

La miocarditis es una causa común de fallo cardíaco agudo en niños.

La incidencia real de la miocarditis en la población general es difícil de cuantificar, siendo probablemente mayor a la registrada debido al alto porcentaje de casos asintomáticos y a la ausencia de pruebas diagnósticas suficientemente sensibles y específicas. Grandes series de autopsias no seleccionadas en la población general han indicado que entre un 1-9% presentaba miocarditis no diagnosticada previamente. Asimismo, se ha identificado la miocarditis como causa de muerte súbita de origen cardíaco en el 12-22% de menores de 40 años de edad, siendo la principal causa en la población por debajo de los 20 años, especialmente en edad pediátrica.

Estudios recientes han identificado la miocarditis como la causa conocida más frecuente de miocardiopatía dilatada en pacientes menores de 18 años, siendo ésta la causa más frecuente de trasplante cardíaco pediátrico.

Tanto el diagnóstico como el tratamiento en dicha patología es complejo y multidisciplinar, y no existen en la actualidad guías de práctica clínica disponibles en pediatría.

Exponemos a continuación el protocolo de actuación para el diagnóstico y manejo de esta entidad en nuestro centro.

2. OBJETIVO

Unificar el manejo de la miocarditis aguda en las diferentes unidades asistenciales de nuestro centro y adaptarlo a la evidencia científica actual.

3. ÁMBITO DE ACTUACIÓN

Unidad de Urgencias de Pediatría, Unidades de Hospitalización de Pediatría y Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitari Vall d'Hebron.

4. POBLACIÓN DIANA

Pacientes pediátricos con sospecha o diagnóstico confirmado de miocarditis aguda.

5. ACTIVIDAD

5.1. DEFINICIONES

Los términos de miocarditis, miocardiopatía inflamatoria y miocardiopatía dilatada pueden generar confusión. De acuerdo con la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), la Asociación Americana de Cardiología (AHA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) se definen de la siguiente manera:

Miocarditis: es una enfermedad inflamatoria del miocardio diagnosticada por criterios histológicos e inmunohistoquímicos:

- Criterios histológicos (criterios de Dallas): evidencia de infiltrado inflamatorio miocárdico asociado con degeneración y necrosis de origen no isquémico.
- Criterios inmunohistoquímicos: Infiltrado inflamatorio anormal definido como ≥ 14 leucocitos/ mm^2 incluyendo hasta 4 monocitos/ mm^2 con presencia de LT CD3+ ≥ 7 / mm^2 .

Miocardopatía inflamatoria (término que se intercambia en la práctica clínica con miocarditis aguda): se define como miocarditis asociada a disfunción cardíaca. Puede ser de origen idiopático, inflamatorio, autoinmune, infeccioso y/o por respuesta inmunológica post-viral.

Miocardopatía dilatada: Diagnóstico clínico caracterizado por dilatación y alteración de la contracción ventricular izquierda o biventricular no explicada por condiciones de llenado anómalas o enfermedad coronaria. Incluye idiopática, familiar/genética, viral y/o inmune.

5.2. ETIOLOGÍA

Las causas de miocarditis aguda son muy variables, siendo el desencadenante más frecuente la infección viral. Los virus que clásicamente se relacionaban con mayor frecuencia pertenecían al género *Enterovirus*, aunque esta tendencia ha ido variando en los últimos años tomando protagonismo virus como el parvovirus B19 o el adenovirus.

1. Infecciosa

1.1. Viral (RNA virus: Coxsachie A y B, Influenza A y B, virus respiratorio sincitial, Rubeola, Parotiditis, Hepatitis C, Dengue, Fiebre amarilla, VIH, rabia o DNA virus: adenovirus, parvovirus B19, citomegalovirus, Epstein Barr, varicella zóster, herpes simplex virus, virus herpes humano 6, viruela).

1.2. Bacteriana (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella* spp, *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium tuberculosis complex*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella* spp, *Actinomyces* spp, *Nocardia* spp). Espiroquetas (*Borrellia* spp, *Leptospira* spp). Rickettsia (*Coxiella Burnetti*, *R. rickettsii*, *R. tsutsugamuschi*).

1.3. Fúngica (*Aspergillus* spp, *Blastomyces dermatidis*, *Candida* spp, *Coccidioides* spp, *Cryptococcus* spp, *Histoplasma* spp, *Mucor* spp, *Sprothrix schenckii*).

1.4. *Parásitos (Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii, Entamoeba spp, Leishmania spp, Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus, Taenia solium).*

2. Inmunomediada

1. Enfermedad del suero (toxina tetánica, penicilina, cefaclor, colchicina, isoniazida, furosemida, lidocaína, fenitoína, tiazidas y amitriptilina).
2. Aloantígenos (postrasplante).
3. Autoantígenos (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Kawasaki, polimiositis, miastenia gravis, diabetes mellitus, enfermedad de Wegener, sarcoidosis,...).

3. Tóxica

1. Farmacológico (anfetaminas, antraciclinas, ciclofosfamida, etanol, catecolaminas, trastuzumab).
2. Metales pesados (cobre, hierro, plomo raramente).
3. Hormonas y vitaminas (feocromocitoma, déficit de vitamina B1).
4. Agentes físicos (radiación, shock eléctrico).
5. Miscelánea (venenos de escorpión, araña o avispa, monóxido de carbono, inhalantes, arsénico).

5.3. CLÍNICA

La presentación clínica de esta entidad es muy heterogénea pudiendo variar según la edad y el estado nutricional del paciente, la virulencia del microorganismo y la extensión de daño miocárdico. Debido a que la causa viral es la más frecuente, a menudo existen antecedentes de síndrome febril o cuadro viral los días previos.

Las formas clínicas más frecuentes incluyen:

1. Asintomática.
2. Insuficiencia cardíaca aguda (signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva)
3. Shock cardiogénico.
4. Arritmias y trastornos de la conducción (arritmias supraventriculares, ventriculares, bradiarritmias).
5. Dolor precordial de características similares al síndrome coronario agudo (intensidad moderada-severa, opresivo, constante, sin cambios con los movimientos respiratorios...)
6. Miocardiopatía dilatada de nueva presentación sin otra causa aparente.
7. Síncope o muerte súbita.

Debemos sospecharla ante clínica de fallo agudo cardíaco, shock cardiogénico, arritmias o miocardiopatía dilatada en pacientes sin antecedentes cardiológicos previos, especialmente si es precedido de síndrome febril o cuadro viral.

5.4. DIAGNÓSTICO

5.4.1 EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La miocarditis es una patología de difícil diagnóstico. La biopsia miocárdica se considera el “patrón oro” pero es una prueba poco accesible, no libre de potenciales complicaciones graves y restringida a casos seleccionados.

Es por ello que su diagnóstico se basa habitualmente en criterios clínicos y en técnicas no invasivas, especialmente la resonancia magnética cardíaca.

A. Anamnesis:

Importante interrogar sobre antecedentes cardiológicos personales y familiares; así como viajes, tratamientos farmacológicos previos, estado vacunal, contacto con enfermedades infecciosas o historia de infecciones recientes.

B. Exploración física

La exploración física es tan variada como sus formas de presentación clínica. Los signos clínicos incluyen fiebre, alteración del ritmo cardíaco o signos de insuficiencia cardíaca congestiva.

C. Exploraciones complementarias de primer nivel:

1. **Radiografía de tórax:** puede mostrar signos de congestión pulmonar con o sin cardiomegalia (es más frecuente la disfunción ventricular sin dilatación de cavidades). Algunos casos pueden cursar con patología respiratoria concomitante con anomalías en el parénquima pulmonar y/o con derrame pleural (*Mycoplasma pneumoniae*, gripe).

2. **Electrocardiograma de 12 derivaciones/Holter/test de estrés:** habitualmente alterado, aunque los signos son poco específicos y sensibles. El hallazgo más habitual es taquicardia sinusal y alteración del segmento ST (depresión o elevación simulando patología isquémica). Otros

hallazgos que pueden ser sugestivos son el bloqueo auriculoventricular, el bloqueo de rama, la fibrilación auricular, una onda R poco elevada, un QRS amplio, voltaje bajo o taquicardia ventricular. La disminución del voltaje es un signo de mal pronóstico.

3. **Ecocardiografía transtorácica:** útil tanto en el diagnóstico de exclusión de otras cardiopatías (miocardiopatía hipertrófica o restrictiva) como para la valoración inicial y monitorización de la función cardíaca. Un hallazgo habitual es la hipocinesia global. La existencia de derrame pericárdico proporciona evidencia adicional de miocarditis.

El progreso ecocardiográfico a miocardiopatía dilatada está asociado con mal pronóstico. La disfunción sistólica ventricular se asocia de manera independiente a mayor mortalidad y necesidad de trasplante.

4. Estudio analítico *urgente* en sangre:

- a. Hemograma, bioquímica, coagulación y gasometría.
- b. CK-MB, troponina I, Pro-BNP, LDH.

5. Estudio analítico *programado* en sangre:

- a. Estudio de metabolopatías (status redox, aminoácidos plasmáticos en plasma, carnitina libre, ligada y total).
- b. Estudio hormonal (TSH, T4L, T3L), cortisol, ferritina y cobre.
- c. En casos seleccionados puede estar indicado el almacenamiento de sangre en EDTA para estudio genético, previo consentimiento informado.

6. Estudio microbiológico (previo a la administración de inmunoglobulina inespecífica):

- a. PCR en sangre a enterovirus, adenovirus, parvovirus B19, citomegalovirus, virus Epstein Barr, virus herpes simplex 1 y 2, virus herpes humano 6, VIH, *Mycoplasma pneumoniae* y toxoplasma. Se

valorará añadir *Trypanosoma cruzi* y *Corynebacterium diphtheriae* según antecedentes epidemiológicos y vacunales respectivamente.

b. Serologías para enterovirus, adenovirus, parvovirus B19, citomegalovirus, virus Epstein Barr, virus herpes simplex 1 y 2, virus herpes humano 6, hepatitis A, B y C y *Mycoplasma pneumoniae*.

c. Detección antigénica de legionella en orina en caso de sospecha clínica.

d. Coprocultivo a virus (incluyendo norovirus) y bacterias si antecedente de cuadro digestivo

e. PCR para virus respiratorios y *Mycoplasma pneumoniae* (incluir VRS y gripe urgentes) en aspirado nasofaríngeo o aspirado traqueal. Si el resultado es positivo para algún virus respiratorio, se debe añadir la PCR de dicho virus en sangre (añadir la PCR en la muestra de sangre extraída previamente).

7. Aminoácidos y ácidos orgánicos en orina.

8. **Resonancia magnética con gadolinio.** Se debe realizar de forma precoz, durante las primeras 2 primeras semanas de evolución, en las que aparece el patrón parcheado típico. Permite detectar cambios tisulares propios de la enfermedad como edema, hiperemia, necrosis o fibrosis. Se deberá aplicar la guía de profilaxis de nefropatía por contraste. Está contraindicado el gadolinio cuando existe disfunción renal grave. La resonancia se debe reservar para pacientes clínicamente estables y/o pacientes en los que el estudio se puede realizar con sedación superficial. Se trata de un grupo de pacientes con altísimo riesgo anestésico y la estrategia de sedación se debe discutir e individualizar para cada paciente.

Ante un cuadro de sospecha clínica de miocarditis los hallazgos de RM serán compatibles con inflamación miocárdica si se cumplen ≥ 2 criterios

- Edema:** Hiperintensidad en T2 global o regional en áreas edematosas del miocardio.
- Hiperemia:** Realce precoz de captación miocárdica global de gadolinio en T1 (ratio de captación miocardio/musculo esquelético).

- **Cambios irreversibles por necrosis y/o fibrosis:** Existe al menos una lesión focal de distribución regional no-isquémica en las fases tardías de captación de gadolinio en T1.

La presencia de 2 de los 3 criterios diagnósticos ofrece una precisión diagnóstica del 78%

El patrón parcheado no relacionado con ningún territorio vascular y la afectación del subepicardio respetando el subendocardio permiten hacer el diagnóstico diferencial con la isquemia.

Se puede valorar repetir la resonancia si ninguno de los signos están presentes pero el cuadro clínico es muy sugestivo de inflamación miocárdica o bien sólo aparece uno de los criterios.

D. Exploraciones complementarias de segundo nivel:

Biopsia endomiocárdica: el diagnóstico definitivo de miocarditis es histológico, y la biopsia endomiocárdica es la técnica diagnóstica de elección. Es la prueba que determinará el diagnóstico definitivo así como el tipo de inflamación y la etiología pudiendo administrar un tratamiento específico mejorando así el pronóstico. Ante todo paciente con sospecha clínica de miocarditis de evolución tórpida se debe valorar la realización de biopsia endomiocárdica Debido a su invasividad y riesgos se limita su realización a casos seleccionados:

- Pacientes con presentación de shock cardiogénico que requieren asistencia circulatoria con ECMO VA y se trasladan a la sala de cateterismo para realización de atrioseptostomía
- Pacientes mayores de 6 meses de edad con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo persistentemente inferior al 35%
 - Tras una semana de evolución si ha fracasado la retirada de tratamiento de soporte intensivo (ventilación mecánica y drogas vasoactivas).

- Tras 2 semanas de evolución si a pesar de la instauración del tratamiento de mantenimiento y de la estabilidad clínica, la fracción de eyección persiste <35%.
- Los pacientes menores de 6 meses requieren de una valoración individualizada. De forma general no se contempla la biopsia antes de las 4 semanas de evolución de la enfermedad.

Obtención de la muestra: Las muestras (mínimo 6) se obtendrán del lado derecho del septo interventricular. Se enviarán 4 muestras en formol para estudio anatomopatológico y 2 muestras en fresco para estudio microbiológico.

Criterios diagnósticos: clásicamente se utilizaba la clasificación de Dallas. 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 pronóstico.

Criterios de Dallas 1987:

- Ausencia de miocarditis: no existe reacción inflamatoria y las células miocíticas pueden ser normales o mostrar cambios inespecíficos (hipertrofia).
- Miocarditis "borderline" (límitrofe): Existe infiltrado inflamatorio intersticial pero no se acompaña de necrosis de miocitos.
- Miocarditis: La necrosis y degeneración de miocitos se añade al infiltrado inflamatorio linfocitario intersticial.

Actualmente se utilizan los criterios inmunohistoquímicos con una sensibilidad mucho mayor:

- Criterios inmunohistoquímicos: Infiltrado inflamatorio anormal definido como ≥ 14 leucocitos/ mm^2 incluyendo hasta 4 monocitos/ mm^2 con presencia de LT CD3+ ≥ 7 / mm^2 .

Se valorará repetir la biopsia endomiocárdica en aquellos casos en que se considere necesario monitorizar el tratamiento etiológico selectivo o en aquellos que se sospeche error en la recogida de muestras en pacientes con progresión de fallo cardiaco no explicado por otras causas.

5.4.1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Con lo anteriormente citado, **podemos realizar un diagnóstico clínico** siguiendo unos criterios modificados de la propuesta de la ESC en base a las pruebas complementarias disponibles y recomendadas en nuestro centro.

Criterios diagnósticos ante la sospecha clínica de miocarditis (modificado de la ESC):

A. Presentación clínica:

- a. Dolor torácico agudo, pericárdico o pseudoisquémico.
- b. Disnea de nueva aparición (< 3 meses) o de aparición subaguda/crónica (> 3 meses) o empeoramiento de la disnea basal asociada o no a signos de fatiga o signos de fallo derecho.
- c. Palpitaciones con o sin arritmias asociadas, síncope o muerte súbita abortada.
- d. Insuficiencia cardiaca congestiva o shock cardiogénico que no se explica por otras causas.

B. Exploraciones complementarias:

- a. Alteración funcional o estructural de las pruebas de imagen (ecocardiograma, RM).
- b. Alteración tisular en RM cardíaca compatible.

Se establecerá el diagnóstico clínico de miocarditis si:

- **Uno o más criterio clínico + 1 o más exploraciones complementaria alterada en ausencia de alteración coronaria (> 50% estenosis), cardiopatía previa o causa extracardíaca**
- **En el paciente asintomático son necesarios al menos 2 exploraciones complementarias compatibles.**

5.5 TRATAMIENTO

Los principios generales de tratamiento de la miocarditis son el control óptimo de las arritmias y la insuficiencia cardíaca y el tratamiento etiológico cuando sea posible.

A) Reposo

Se recomienda ausencia de esfuerzo físico aunque el paciente se encuentre asintomático hasta la resolución de la patología.

B) Tratamiento de soporte y monitorización continua.

La **terapia de apoyo** sigue siendo el **pilar fundamental** en el tratamiento de la miocarditis. Esto incluye la fluidoterapia correcta junto con diuréticos y soporte cardíaco con fármacos inotrópicos, reducción de la poscarga cardíaca y antiarrítmicos. La administración de fluidos debe usarse con precaución en este tipo de pacientes y el uso de diuréticos debe iniciarse tan pronto como se sospeche la insuficiencia cardíaca.

B1) Fármacos

Las medidas de estabilización incluirán preferentemente los siguientes grupos farmacológicos:

- 1) Tratamiento inotrope y vasodilatador: milrinona
- 2) Tratamiento diurético endovenoso
- 3) Tratamiento antiarrítmico si precisa

4) Otros fármacos:

- Levosimendan: existe información limitada sobre el efecto de levosimendan en las miocarditis agudas. El uso de levosimendan se valorará de forma individualizada en cada paciente en función de la presentación y gravedad del caso.

- Digoxina: La digoxina a dosis elevadas aumenta la producción de citoquinas pro-inflamatorias y ha mostrado empeoramiento de la lesión miocárdica en miocarditis virales inducidas en modelos animales. Además, puede limitar la tolerancia a dosis altas de beta-bloqueantes debido a bradicardia o bloqueo

cardiaco. De forma general, es un fármaco a evitar en pacientes con fallo cardiaco secundario a miocarditis.

Estos pacientes a menudo necesitarán tratamiento con catecolaminas para su estabilización. Se debe tener en cuenta que son susceptibles de evolucionar rápidamente y que el objetivo de tratamiento crónico serán los betabloqueantes. Por tanto, en pacientes con inestabilidad hemodinámica a pesar de terapia catecolaminérgica creciente se debe considerar de forma precoz la necesidad de soporte extracorpóreo mecánico. Cada caso se deberá individualizar a la situación particular y discutir con el equipo multidisciplinar (UCIP, programa ECMO, cardiología y cirugía cardiaca).

B2) Soporte mecánico

En pacientes hemodinámicamente inestables, con clínica de fallo cardíaco agudo, shock cardiogénico y disfunción ventricular grave puede ser necesario el soporte mecánico extracorpóreo y/o el trasplante cardíaco.

A pesar de la gravedad de la presentación clínica inicial, los pacientes con miocarditis fulminantes tienen buen pronóstico con una tasa alta de supervivencia y recuperación ventricular. Por tanto, es una prioridad establecer el soporte mecánico extracorpóreo de forma precoz para evitar daño multiorgánico por hipoperfusión en pacientes con presentación fulminante y aquellos con deterioro clínico rápido a pesar de tratamiento médico óptimo.

Una vez asistidos mecánicamente, en aquellos pacientes que presentan una disfunción ventricular e insuficiencia mitral moderada-graves se debe asegurar la correcta descompresión de las cavidades cardiacas izquierdas para promover la recuperación miocárdica, evitar la hipoperfusión coronaria y la hipertensión auricular izquierda. En presencia de una presión en la aurícula izquierda elevada además de un importante edema pulmonar agudo se puede generar un aumento de la presión intratorácica con fisiología de “taponamiento torácico” que puede comprometer el funcionamiento del soporte mecánico extracorpóreo. La modalidad de elección para descompresión de las cavidades izquierdas en nuestro centro es la realización precoz (dentro de las primeras 12

horas de instauración de la ECMO AV) de atrioseptostomía endovascular en la sala de hemodinámica.

B3) Fase de estabilidad

En los pacientes con clínica de Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) una vez estabilizados es de elección el tratamiento habitual de la ICC (beta-bloqueantes, diuréticos, IECAs):

1. Captopril vo (de 0,05 a 1mg/kg/8h) si lo permite la tensión arterial sistémica y no existe disfunción renal significativa, en la fase de retirada de inotropos e inodilatadores
2. Carvedilol vo 0,05 mg/kg/12h, en la fase de convalecencia en planta de hospitalización.

C) Tratamiento general ante miocarditis clínica

- Gammaglobulina inespecífica.

2g/kg IV a administrar en dos dosis de 1 g/kg/día infundidas en 6-8 horas cada 24h.

Se ha propuesto su utilidad por su acción antiviral y por su efecto inmunomodulador. Aunque los últimos estudios en adultos no muestran suficiente evidencia de la utilidad de la gammaglobulina, las publicaciones en pacientes pediátricos apuntan una mejor evolución respecto a controles históricos. Se recomienda su inicio durante las primeras 48 horas del diagnóstico clínico de miocarditis.

- Tratamiento antiviral empírico con foscarnet.

180 mg/kg/día IV a administrar en tres dosis al día.

Se mantendrá en todos los casos hasta obtener los resultados de las PCR víricas en sangre. En aquellos pacientes con fracción de eyección persistentemente menor de 35% subsidiarios de una biopsia precoz se mantendrá el foscarnet hasta obtener los resultados de las PCR víricas en biopsia endomiocárdica.

En caso de iniciarse el tratamiento durante un periodo en que un fármaco no esté de presencia, la dosis de foscarnet, se deberá administrar por vía central obligatoriamente, al no estar preparada previamente.

- **Carnitina ev 100 mg/kg/día** repartido en 4 dosis de inicio tras recogida de analítica para cuantificación de carnitina libre, ligada y total.

Tratamiento empírico de la infección por *Mycoplasma pneumoniae*: en caso de sospecha clínica de infección respiratoria al ingreso, se iniciará, en los pacientes mayores de 4 años, azitromicina ev (si ingresado en UCIP) o vo (si ingresado en planta de hospitalización) 10mg/kg en una dosis al día hasta el resultado de las serologías para *Mycoplasma pneumoniae*.

D) Tratamiento dirigido

D1) Tratamiento específico en función de los resultados microbiológicos:

Se tratará de manera específica en casos de infección probada.

Virus

Tipo	Tratamiento	Dosis
Adenovirus	Cidofovir IV	<p>Dos pautas disponibles:</p> <ul style="list-style-type: none">– 5 mg/kg una vez a la semana, durante 2 semanas, y posteriormente la misma dosis en semanas alternas.– 1 mg/kg 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 3h antes, y 3 y 8 h después. Se valorará la hiperhidratación con solución salina fisiológica de forma individualizada.</i></p> <p>Duración: dos semanas de manera consecutiva y posteriormente a semanas alternas. Tras los primeros 15 días de tratamiento se valorará la necesidad de mantener el tratamiento de manera individualizada.</p>
Citomegalovirus	Ganciclovir IV	<p>Niño: 10 mg/kg/día /12h Adulto: 10 mg/kg/día/12h Duración: un mínimo de 15 días y con confirmación de negativización de PCR a CMV en sangre periférica durante 2 semanas consecutivas.</p>

<i>Herpes simplex 1-2</i>	Aciclovir IV-VO	Dosis IV: < 12 años: 750-1500 mg/m ² /día/8h > 12 años: 15-50 mg/kg/día/8h sin sobrepasar dosis anterior. Dosis VO: < 2 años: 200mg/4h (5 dosis, omitiendo dosis nocturna) > 2 años: 400 mg/4h (5 dosis, omitiendo dosis nocturna) Duración: 14 días.
Virus Herpes Humano 6 Virus Epstein Barr	Foscarnet IV	180mg/kg/día/8h Duración: 14 días.
Virus respiratorio sincitial Virus parinfluenzae	Ribavirina IV	Ribavirina intravenosa: 25-35 mg/kg/día iv el primer día repartidos en 3 dosis y luego 15-25 mg/kg/día iv repartidos cada 8 horas Duración: 7 días.
Virus influenza A y B	Oseltamivir VO	Niños (1-12 años): 10 mg/kg/día/12h vo DM :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 5 días
VIH Virus Hepatitis A y B	No Tratamiento urgente	Consultar con especialista de patología infecciosa pediátrica

<p>Enterovirus Parvovirus B19</p>	<p>Interferón beta SC</p>	<p>Interferón beta subcutáneo: Pacientes < 20kg: 4 millones de unidades 3 veces por semana durante 6 meses. Las primeras tres dosis serán de 2 millones de unidades. Pacientes >= 20kg: 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.</p>
---------------------------------------	-------------------------------	--

Bacterias

Tipo	Tratamiento	Dosis
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cefotaxima IV	Lactantes, niños: 200 mg/kg/día/8h. DM 24 g. Adultos: 3-8 g/día (6-8h) . DM 24 g. Durada: 10-14 días
<i>Toxoplasma gondii</i>	Primetamina vo + Sulfadiazina vo + Ácido folínico	-Pirimetamina Lactantes, niños: 2 mg/kg vo en 1 dosis durante dos días. Posteriormente 1 mg/kg una vez al día durante 3-6 semanas. Adultos: 200 mg vo 1 vez al día el 1º día. Posteriormente 50-75 mg/kg día en 1 dosis durante 3-6 semanas. -Sulfadiazina Lactantes, niños: 100-200 mg/kg/día en 4 dosis. Duración 3-4 semanas Adultos: 4-6 g al día en 4 dosis. Duración 3-4 semanas -Ácido folínico 5-10 mg/día VO o IV.
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Azitromicina IV-VO	Lactantes, niños: 10 mg/kg/ día en 1 dosis Adultos: 500 mg al día. Duración: 5 días
<i>Legionella pneumoniae</i>	Levofloxacino IV-VO	Niños (DM 500 mg) *6 meses-5 años: 20 mg/kg/día en 2 dosis *>5 años 10 mg/kg/24h Adultos (DM 1000 mg) 1g/día/24h. Duración: 14 días.

<i>Trypanosoma cruzi</i>	Benznidazol VO	Niños ≤ 12 años 10 mg/kg/día/12h Niños ≥12 años y adultos 5-7 mg/kg/día/12h Duración: 60 días
--------------------------	-------------------	---

(*) La duración propuesta para los distintos tratamientos antiinfecciosos es aproximada debido a la escasa literatura que existe al respecto. Por ello, se individualizará en cada caso y se ajustará según la evolución del paciente y de manera consensuada entre el médico responsable el paciente y el infectólogo pediátrico.

D2) Tratamiento en función de la biopsia endomiocárdica

La biopsia endomiocárdica permitirá definir 4 patrones en función de los que se indicara el tratamiento específico:

- Infiltrado inflamatorio sin virus:** metilprednisolona y micofenolato
- Infiltrado inflamatorio con virus** metilprednisolona y tratamiento antiviral específico.
- Ausencia de infiltrado inflamatorio con virus:** tratamiento antiviral específico.
- Ausencia de infiltrado inflamatorio y virus negativo:** tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Una vez obtenidos los resultados preliminares de la biopsia endomiocárdica, en caso de identificar infiltración linfocitaria se debe iniciar tratamiento inmunomodulador.

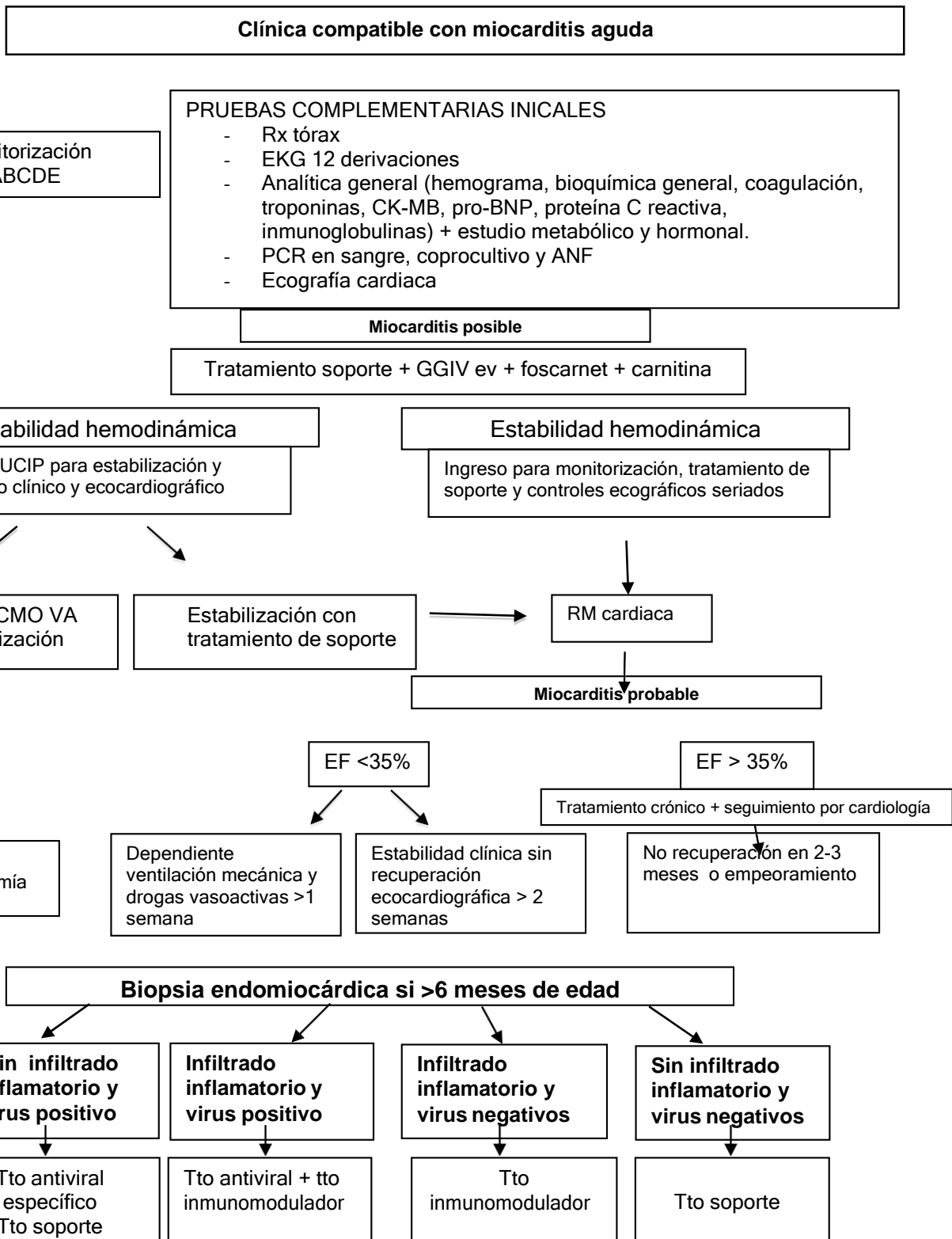
Fármacos y dosis recomendadas:

- Metilprednisolona IV (bolus de 2 mg/kg y seguir con dosis fraccionada cada 8 horas) y posteriormente pauta descendente progresiva. Mantener corticoides durante 6 meses.
- Micofenolato vo 20mg/kg/12h (monitorizar concentraciones plasmáticas con un objetivo terapéutico de entre 2 y 4 mg/ml).

D3) Tratamiento en función de alteración de los resultados metabólicos, autoinmunes u hormonales

Se discutirá el tratamiento específico según patología con los especialistas correspondientes.

8. ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO EN NUESTRO CENTRO



BIBLIOGRAFÍA

1. Singh RK, Humlicek T, Jeewa A, Fester K. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Immune Therapy. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 Mar; 17 (3 Suppl 1): S69-76.
2. Fishe JN, Marchese RF, Callahan JM. Lyme myocarditis presenting as chest pain in an adolescent girl. *Pediatr Emerg Care* 2016 Mar 3 (Epub ahead of print)
3. Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec W. Viral myocarditis-diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat. Rev. Cardiol*. 2015 Nov; 12 (11): 670-80.
4. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Klassen TP. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 20;5:CD004370.
5. Caforio AL, Marcolongo R, Basso C, Iliceto S. Clinical presentation and diagnosis of miocarditis. *Heart* 2015;101: 1332-1344.
6. Das BB. Role of endomyocardial biopsy for children presenting with acute systolic heart failure. *Pediatr Cardiol*. 2014 Feb;35(2):191-6
7. Kühl U, Schultheiss HP. Viral myocarditis. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w14010.
8. Chen HS, Wang W, Wu SN, Liu JP. Corticosteroids for viral myocarditis *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 18;10:CD004471
9. Shauer A, Gotsman I, Keren A et al. Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment. *Isr Med Assoc J*. 2016 Mar; 15 (3): 180-5.
10. Gran F, Vega L, Castellote A, Albert D, Creus A, Sánchez-De-Toledo J. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of myocarditis in children. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013 Jun; 66 (6):500-1
11. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, 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 Sep;34(33):2636-48.
12. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail*. 2012 Aug;14(8):803-69
 13. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis. *Circ J*. 2011;75(3):734-43
 14. Klugman D, Berger JT, Sable CA, et al. Pediatric patients hospitalized with myocarditis: a multi-institutional analysis. *Pediatr Cardiol*. 2010;31:222-228.
 15. 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 Aug;30(16):1995-2002.
 16. 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. *J Am Coll Cardiol* 2007;50: 1914-31.
 17. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. Evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42(3):466-72.
 18. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, Pieroni M, Thiene G, Maseri A. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation*. 2003 Feb 18;107(6):857-63.
 19. Matsumori, H. Igata, K. Ono, 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*, 63 (1999), pp. 934-940.

20. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation*. 1994;89: 252-257. 7.