

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Artículo de revisión

Miocarditis por SARS-CoV-2. Una breve revisión



Nelson Luis Cahuapaza-Gutierrez* y Tsurriel Sofía Campos-Escalante

Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de diciembre de 2022

Aceptado el 31 de enero de 2023

On-line el 7 de febrero de 2023

Palabras clave:

Miocarditis por SARS-CoV-2

Miocarditis

COVID-19

RESUMEN

La miocarditis es una complicación cardiovascular importante de la COVID-19, enfermedad producida por el coronavirus de tipo 2 (SARS-CoV-2), causante del síndrome respiratorio agudo grave. Se ha observado que los pacientes hospitalizados y con enfermedades cardíacas preexistentes presentan mayor riesgo en el desarrollo de esta complicación. Presenta un predominio en los pacientes de sexo masculino, de los que los más afectados corresponden a las poblaciones adulta mayor de 50 años y pediátrica. Sin embargo, no se conocen por completo su incidencia y prevalencia. Esta enfermedad se origina por lesiones directas e indirectas provocadas por la infección del SARS-CoV-2 al miocardiocito y a otras células. Las manifestaciones clínicas varían desde leves, como la fatiga y la disnea, hasta graves, como el shock cardiogénico. Las pruebas para la detección de esta enfermedad son de laboratorio, de imágenes e histológicas. En este artículo realizamos una breve revisión de la miocarditis por SARS-CoV-2 en la epidemiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico y tratamiento, así como de la miocarditis por vacunación.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

SARS-CoV-2 myocarditis. A brief review

ABSTRACT

Myocarditis is an important cardiovascular complication of COVID-19, a disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). It has been observed that hospitalized patients with pre-existing cardiac disease are at higher risk for the development of this complication. It is predominantly male, with the most affected population being adults over 50 years of age and pediatrics; however, its incidence and prevalence are not completely known. This disease is caused by direct and indirect lesions caused by

Keywords:

Myocarditis due to SARS-CoV-2

Myocarditis

COVID-19

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 100065659@cientifica.edu.pe (N.L. Cahuapaza Gutiérrez).



@NelsonLCG140 @STsurriel

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2023.01.003>

2605-1532/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

SARS-CoV-2 infection to the myocardiocyte and other cells. Clinical manifestations vary from mild, such as fatigue and dyspnea, to severe, such as cardiogenic shock. Tests for the detection of this pathology are laboratory, imaging and histological. In this article we briefly review SARS-CoV-2 myocarditis in epidemiology, pathophysiology, clinic, diagnosis, treatment, as well as vaccination myocarditis.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En diciembre de 2019, un nuevo coronavirus originó un brote de infección aguda del tracto respiratorio en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei en China, que se propagó rápidamente a nivel mundial¹. Los coronavirus pueden diferir en 4 géneros: α , β , δ y γ ^{2,3}. El análisis filogenético y taxonómico demostró que el genoma del nuevo coronavirus es miembro del género β -coronavirus. Posteriormente, el comité internacional de taxonomía de virus propuso el nombre de coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2)^{2,4}. El 11 de febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud nombró a esta nueva enfermedad COVID-19 y el 11 de marzo fue declarada la pandemia⁴.

La COVID-19 tuvo repercusión en todos los grupos etarios y étnicos⁵. Se observa predominio por el sexo masculino y una mayor gravedad clínica conforme aumenta la edad⁶, con una tasa de decesos que supera los 6 millones⁷. Además, presenta una relación significativa con trastornos cardiovasculares, como enfermedades cerebrovasculares, arritmias, cardiopatía isquémica y no isquémica, pericarditis, insuficiencia cardiaca, enfermedad tromboembólica y miocarditis, que aumenta el índice de morbilidad en estos pacientes⁸.

El SARS-CoV-2 tiene una estructura compuesta de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario⁹. Ingresa en el organismo mediante las mucosas nasal, oral o conjuntiva¹⁰. Este virus es capaz de mediar su unión con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2), presente en la membrana de las células epiteliales cilíndricas ciliadas del tracto respiratorio y de los neumocitos de tipo II, a través de su proteína S (*slope protein*) y después permitir su acceso^{10,11}.

Las manifestaciones clínicas observadas son principalmente respiratorias y abarcan desde una forma leve hasta un síndrome de dificultad respiratoria aguda¹². Sin embargo, existen diversas manifestaciones extrapulmonares, lo que indica que el virus no solo afecta al epitelio pulmonar, sino que presenta un tropismo tisular en otros órganos. De esa manera, el SARS-CoV-2 utiliza el tracto respiratorio como sitio inicial de replicación para luego propagarse a otros órganos que expresan el receptor de ECA2, como el sistema nervioso central (bulbo olfatorio), renal (podocitos) y cardiovascular (miocardiocitos)¹³. El miocardio expresa grandes cantidades del receptor de ECA2, lo que predispone a complicaciones cardiovasculares de importancia, como la miocarditis¹⁴. Esto ha causado una importante preocupación entre los médicos y en la opinión pública sobre estos procesos inflamatorios¹⁵.

La miocarditis es la inflamación del músculo cardíaco secundaria a procesos infecciosos, autoinmunes e

idiopáticos¹⁶. En Estados Unidos y otros países desarrollados, la causa principal es viral, con el virus Coxsackie B3 como el más frecuente; sin embargo, el parvovirus B19 y el herpes virus 6 se detectan cada vez más como agentes principales de miocarditis. Otro agente viral que se ha encontrado es el ARN de SARS-CoV-2 mediante biopsia endomiocárdica (BEM)^{17,18}. La miocarditis viral es causa común de miocardiopatía dilatada: tiende a presentar una evolución hacia la insuficiencia cardíaca y, en adultos jóvenes menores de 40 años, es una causa importante de muerte cardíaca súbita^{16,19,20}. En la [tabla 1](#) se resumen los aspectos más importantes.

Métodos

Para la presente revisión bibliográfica se ha utilizado la siguiente estrategia de búsqueda en PubMed, incluyendo los artículos publicados en los últimos 3 años: *myocarditis* AND (SARS-CoV-2 OR COVID-19).

Se identificaron 354 estudios, además se obtuvieron 12 registros adicionales de otras fuentes, por lo que se obtuvo un total de 366 documentos.

Se seleccionaron estudios de revisiones narrativas, sistemáticas, metaanálisis y notificación de casos. Tras el cribado se descartaron 266 documentos. De los 100 restantes se incluyeron 13 registros. Se inició la redacción con 113 manuscritos. Finalmente, la revisión empleó 75 referencias. En la [figura 1](#) se muestra el diagrama que resume la búsqueda y cribado.

Epidemiología

El SARS-CoV-2 que produce la enfermedad de la COVID-19 tuvo repercusiones importantes en la salud de las diferentes regiones del mundo, por la gran cantidad de casos confirmados y muertes.

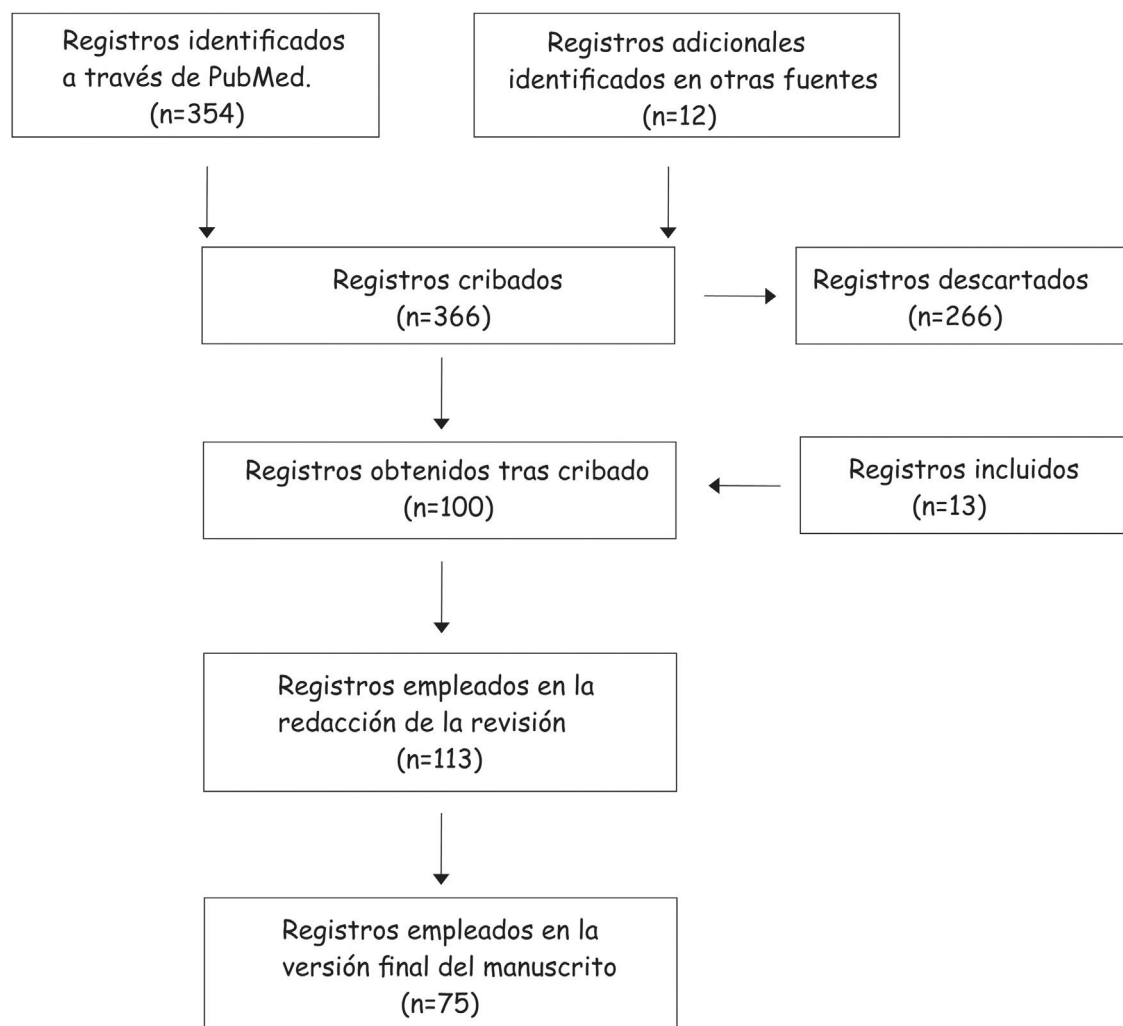
En una investigación se evidenció que la morbilidad de la COVID-19 fue mayor en hombres que en mujeres en todos los grupos etarios. Asimismo, se observó que la gravedad clínica de la enfermedad aumenta con la edad⁶. Por lo tanto, tiene una presentación clínica más leve y resultados más favorables en niños que en adultos²¹. A fecha 22 de noviembre de 2022, había más de 600 millones de casos confirmados de COVID-19 en todo el mundo, con más de 6 millones de muertes⁷.

Una investigación realizada en Estados Unidos reveló que después de los primeros 30 días de infección, el paciente con COVID-19 tenía un mayor riesgo de presentar trastornos cardiovasculares, tales como enfermedades cerebrovasculares,

Tabla 1 – Descripción general de la epidemiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico, tratamiento y miocarditis por vacunación

Epidemiología • Incidencia: 0,01-7,7% en pacientes hospitalizados • Mayor incidencia en el sexo masculino • Pacientes más afectados: adultos mayores de 50 años y niños • Mortalidad estimada del 7%	Diagnóstico • Pruebas serológicas: troponinas, PCR, LDH y recuento de leucocitos • Pruebas de imágenes: ecocardiografía transtorácica, resonancia magnética cardíaca • Pruebas histopatológicas: biopsia endomiocárdica
Fisiopatología • SARS-CoV-2 une su proteína S al receptor ECA2 del miocardiocito • Lesión miocárdica inducida por células inflamatorias • Citotoxicidad mediada por linfocitos T CD8+ • Tormenta de citocinas y trombosis contribuyen al desarrollo de la miocarditis	Tratamiento • El enfoque debe ser individualizado • Existen varios medicamentos propuestos, como los glucocorticoides, colchicina, toclizumab y anakinra, pero se necesitan más estudios para demostrar su eficacia
Clínica: clasificación clinicopatológica: • <i>Aguda</i>: disnea u ortopnea • <i>Crónica</i>: disfunción cardíaca persistente • <i>Fulminante</i>: arritmias, insuficiencia cardíaca aguda y shock cardiogénico	Miocarditis por vacunación • Vacunas con tecnología ARNm: Pfizer-BioNTech y Moderna • Incidencia: 20-30 casos por millón de administraciones • Mayor incidencia en hombres adolescentes y adultos jóvenes entre 12 ya 29 años

ARNm: ácido ribonucleico mensajero; ECA2: enzima convertidora de angiotensina II; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína c reactiva; proteína S: proteína spike; RM: resonancia magnética cardíaca; SARS-CoV-2: coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave.

**Figura 1 – Diagrama de flujo de los documentos empleados en la redacción del manuscrito.**

arritmias, cardiopatía isquémica y no isquémica, pericarditis, insuficiencia cardíaca, enfermedad tromboembólica y miocarditis⁸. La gravedad de la neumonía por COVID-19, presencia de enfermedad cardíaca previa, estados de inmunosupresión y uso de terapias cardiotóxicas son factores de riesgo para el desarrollo de trastornos cardiovasculares²².

La incidencia de la miocarditis fue de 6,1 por 100.000 en hombres y de 4,4 por 100.000 en mujeres entre los 35 y 39 años, con una proporción de 1,5:1 y 1,7:1, respectivamente^{23,24}. La mortalidad fue del 0,2 por 100.000 en hombres en comparación con el 0,1 por 100.000 en mujeres²³. Además, la miocarditis representa del 5 al 22% de las muertes cardíacas súbitas en pacientes jóvenes²⁵.

La miocarditis por SARS-CoV-2 afecta predominantemente al sexo masculino, con mayor incidencia en los mayores de 50 años y en los niños menores de 16 años²⁶. Según estudios retrospectivos, la incidencia oscila entre el 0,01 y el 7,7% en pacientes hospitalizados²⁷. Asimismo, produce una mortalidad aproximada del 7%²⁸. Sin embargo, con estos datos aún no se conoce por completo la incidencia y prevalencia de la miocarditis por SARS-CoV-2, por lo que permanece en estudio.

Fisiopatología

Mecanismo de fusión de membranas

El SARS-CoV-2 une su proteína S al receptor ECA2 del miocardiocito²⁹; la subunidad S1 de la proteína S a través de su dominio RBD reconoce al receptor ECA2. A continuación, la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2), que se coexpresa con la ECA2 en la membrana del miocardiocito³⁰, se escinde en el sitio del corte proteolítico entre las subunidades S1/S2 de la proteína S y luego separa directamente a la subunidad S2 en S2'. Todo ello promueve el reordenamiento estructural del dominio RBD para la unión al receptor de ECA2. Esto permite que haya un cambio en la conformación de la subunidad S2, que contiene el péptido de fusión, el cual es insertado en la membrana de la célula diana². Posteriormente, hay una interacción entre las regiones de la subunidad S2, la repetición heptada 1 y la repetición heptada 2³¹; esta interacción forma el complejo 6HB, que permite la fusión de la membrana viral con la membrana del miocardiocito, con la siguiente infiltración viral².

Se establece en algunos estudios previos que el mecanismo de la lesión miocárdica no está completamente definido. Sin embargo, se plantea la combinación o la acción independiente de 2 mecanismos: lesión celular directa y lesiones celulares indirectas, como la muerte celular inmunomediada, la tormenta de citocinas y la trombosis³²⁻³⁴ (fig. 2).

Lesión directa. Mecanismo de lesión celular directa

La lesión cardíaca directa se produce por la infiltración del SARS-CoV-2 en los miocardiocitos³⁵. Los miocardiocitos lesionados liberan proteínas, como la miosina cardíaca, y esta es captada por receptores del tipo toll de las células del sistema inmune innato^{27,34}; estos receptores activan mecanismos de señalización intracelular, como la vía IRAKs, TRAF6, TAK1, P38 y JNK, los cuales terminan activando el factor nuclear kappa β

(Nf-κB), que induce la producción de prointerleucina 1B (Pro IL-1B) a nivel nuclear. La formación y activación del inflamósoma están dadas por la molécula sensora NLRP3, proteína adaptadora y caspasa 1 inactivada. Una vez activado, el inflamósoma NLRP3 permite la conversión de Pro IL-1B en IL-1B a través de la caspasa 1 activada^{36,37}. La IL-1B es una potente citocina inflamatoria responsable del reclutamiento de células inmunitarias, como células *natural killer*, macrófagos o linfocitos T en el miocardio, que provocan lesión miocárdica^{27,34}.

Lesiones indirectas. Mecanismo mediado por el sistema inmune

El SARS-CoV-2 infecta el miocardiocito. Una vez dentro, presenta los antígenos virales a través del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I. Estos antígenos son reconocidos por las células presentadoras de antígenos (dendríticas), que procesan y presentan el antígeno del SARS-CoV-2 a los linfocitos T *naïves* en los ganglios linfáticos. Luego los linfocitos reciben los antígenos a través del receptor de células T. Por otra parte, el parénquima cardíaco produce factor de crecimiento de hepatocitos, los cuales llegan a sus receptores c-Met ubicados en la superficie celular de los linfocitos T *naïves* e inducen cardiotropismo^{11,38}. Los linfocitos *naïves* se diferencian a linfocitos T CD8+ y migran hacia los miocardiocitos por la inducción de los antígenos virales y el cardiotropismo y, al llegar al miocardio, producen inflamación por citotoxicidad mediada por células¹¹.

Tormenta de citocinas

La combinación de lesión celular directa y citotoxicidad de células T dirigida al miocardio puede verse potenciada por el síndrome de liberación de citocinas o tormenta de citocinas^{6,39}. Este síndrome se produce a consecuencia de la infección del SARS-CoV-2 de las células epiteliales cilíndricas ciliadas del tracto respiratorio y de los neumocitos tipo II. Provoca una respuesta proinflamatoria y la secreción de interleucina 6 (IL-6)⁴⁰ por las células del sistema inmune innato, como los macrófagos⁴¹, lo que incrementa la diferenciación y producción de células T citotóxicas⁴⁰.

La IL-6 es el mediador central de la tormenta de citocinas, que activa los linfocitos T y potencia la liberación de citocinas inflamatorias. Estas, a su vez, estimulan a más linfocitos T. Se forma así un ciclo de activación de la respuesta inmune, con la consecuente lesión miocárdica⁴². Además, estimula la producción de otras citocinas y promueve la fuga vascular, lo que forma el edema intersticial³⁹. La IL-6 es un importante predictor de gravedad y mortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2^{43,44}.

La tormenta de citocinas con aumento de IL-6 conlleva un estado de hipoxia, hipoxemia, inflamación crónica y angiogénesis⁴⁴.

Mecanismo mediado por trombosis

Las células endoteliales ubicadas en la túnica íntima de los vasos coronarios presentan el receptor de ECA2^{34,45}. El SARS-CoV-2 infecta estas células, lo que promueve la migración de macrófagos, que terminan lesionando el endotelio en un

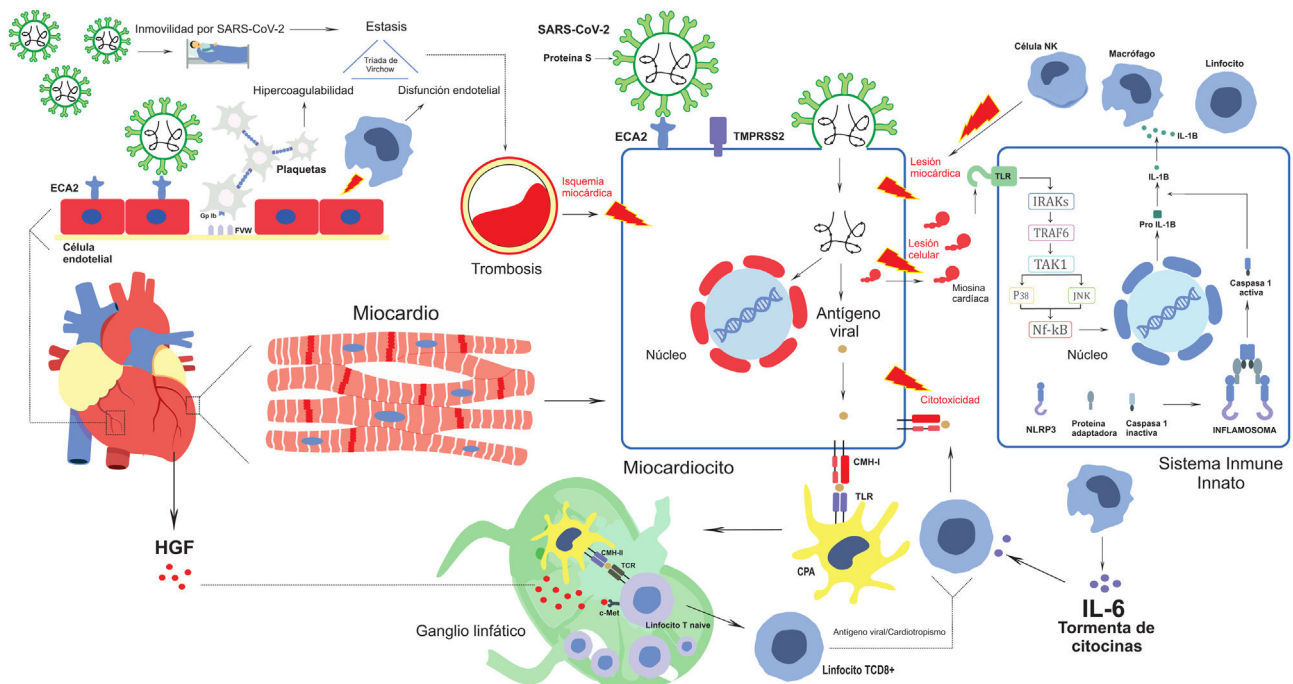


Figura 2 – Posibles mecanismos fisiopatológicos de la miocarditis por SARS-CoV-2.

C-Met: receptor de c-Met; **CMH-I/II:** complejo mayor de histocompatibilidad I/II; **CPA:** célula presentadora de antígeno; **ECA2:** enzima convertidora de angiotensina II; **FVW:** factor de Von Willebrand; **Gp Ib:** glucoproteína Ib; **HGF:** factor de crecimiento de hepatocitos; **IL-1B:** interleucina 1 beta; **IL-6:** interleucina 6; **Nf-kB:** factor nuclear kappa beta; **NK:** natural killer; **NLRP3:** molécula sensora; **proteína S:** proteína spike; **SARS-CoV-2:** coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave; **TCR:** receptor de células T; **TLR:** receptores tipo toll; **TMPRSS2:** proteasa transmembrana serina 2.

intento de evitar la propagación del virus. Además, activan el sistema de complemento, lo cual forma el complejo de ataque de membrana e incrementa aún más la lesión (disfunción endotelial)^{46,47}. Los cuerpos de Weibel-Palade, ante la lesión del endotelio, liberan factor de Von Willebrand (FVW)⁴⁸, que se polimeriza y se adhiere a las plaquetas y al colágeno subendotelial, activando así la agregación plaquetaria⁴⁹, lo que conlleva un estado de hipercoagulabilidad⁵⁰. El estado de inmovilidad por SARS-CoV-2 puede conducir a estasis; el proceso inflamatorio, la viremia y el síndrome de tormenta de citocinas inducen, asimismo, un estado de hipercoagulabilidad. De esta manera, se completa la triada de Virchow, que promueve el proceso de trombosis⁵¹. La trombosis produce isquemia miocárdica, que podría exacerbar el proceso de miocarditis⁴⁶.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la miocarditis por SARS-CoV-2 pueden presentarse de diferente manera según su compromiso y gravedad.

La miocarditis se clasifica en aguda, crónica o fulminante⁵². En la forma aguda se manifiesta disnea u ortopnea, con una resolución de alrededor del 50% de los casos en un plazo de entre 2 y 4 semanas. En la forma crónica se observa disfunción cardíaca persistente, que puede progresar a una miocardiopatía dilatada⁵³. En la miocarditis fulminante se evidencia una elevada morbilidad⁵⁴ debido a que se

asocia a trastornos de la conducción, insuficiencia cardíaca aguda y shock cardiogénico⁵².

En la miocarditis por SARS-CoV-2, la manifestación clínica se considera leve cuando incluye fatiga y disnea⁵⁵; moderada, cuando se observa la presencia de palpitaciones, elevación de la presión arterial, dolor y opresión torácica⁵⁶. La presentación grave, por su parte, puede incluir derrame pericárdico, edema de miocardio, hipertensión pulmonar, disfunción diastólica⁵⁶, arritmias, taquicardia, insuficiencia cardíaca aguda, shock cardiogénico y muerte súbita cardíaca⁵⁵.

La miocarditis precoz suele manifestarse a las pocas horas o días de la exposición a los agentes etiológicos. En cambio, la denominada miocarditis tardía puede manifestarse varios días o semanas después de la infección por SARS-CoV-2⁵⁷.

Todos los casos publicados anteriormente de miocarditis por SARS-CoV-2 ocurrieron en la primera semana posterior a los síntomas iniciales de infección por COVID-19, excepto 2 casos en los que se detectó miocarditis clínica tardía⁵⁸.

Diagnóstico

Pruebas serológicas

Se ha observado un aumento de la proteína C reactiva (PCR), el lactato deshidrogenasa (LDH) y el recuento de glóbulos blancos en pacientes con miocarditis por SARS-CoV-2. Sin embargo, a pesar de su sensibilidad, estas pruebas no son específicas,

puesto que sus valores también se elevan en procesos inflamatorios sistémicos⁴⁰.

La prueba de troponinas presenta mayor especificidad que las pruebas serológicas anteriores⁴⁰. Por lo tanto, se debe realizar dosaje de troponinas basales I/T y fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (tipo B) ante la sospecha de un paciente con miocarditis. No obstante, un nivel de troponina normal no excluye el diagnóstico de miocarditis por SARS-CoV-2⁵⁵.

Pruebas de imagen

La ecocardiografía transtorácica es la prueba de imagen de primera línea para la evaluación de la miocarditis asociada a COVID-19 recomendada por la Sociedad Europea de Cardiología, debido a que es una herramienta ampliamente disponible, portátil y de bajo coste⁵⁹.

La resonancia magnética (RM) cardíaca es el método de referencia (*gold standard*) de las pruebas de imagen, debido a que permite caracterizar los hallazgos patológicos como el edema, la necrosis y la fibrosis en el tejido miocárdico. A pesar de ello, tiene algunas desventajas, que incluyen la poca disponibilidad, el coste elevado y aspectos relacionados con el paciente, como la alergia al contraste⁵⁹. El diagnóstico de miocarditis por RM cardíaca se confirma mediante los criterios de consenso de Lake Louise⁶⁰: deben darse al menos 2 de los 3 criterios establecidos, ya que estos tienen una sensibilidad del 76% y una especificidad del 96% en los pacientes con miocarditis⁶¹.

Pruebas histopatológicas

La BEM es una herramienta esencial para el diagnóstico, investigación y tratamiento de enfermedades miocárdicas⁶². La BEM en muchos estudios es considerada el *gold standard* para el diagnóstico definitivo de miocarditis por COVID-19^{15,53,63}. Si bien es muy específica, la sensibilidad informada para la miocarditis diagnosticada está entre el 10% y el 22%⁶⁴. La baja sensibilidad se atribuye considerando la posibilidad limitada de muestreo miocárdico⁶³.

En la BEM se requieren los criterios de Dallas, que incluyen la presencia de infiltrados inflamatorios con necrosis de miocardiocitos de causa no isquémica y edema intersticial⁴⁰, y se define por la presencia⁶⁵ de >14 leucocitos/mm³, >4 monocitos/mm³ y 7 linfocitos T CD3+/mm³. Sin embargo, estos hallazgos no son propios de la infección por SARS-CoV-2 y pueden estar presentes en casos de miocarditis secundaria a otras causas. A pesar de todo ello, el diagnóstico histológico rara vez presenta un impacto significativo para decidir el tratamiento.

Tratamiento

La terapéutica de la miocarditis por SARS-CoV-2 se ha ido modificando con el avance de los estudios; por ello, no es estandarizada y el enfoque debe ser individualizado. En una revisión sistemática de Sawalha et al., expusieron que el manejo de glucocorticoides en pacientes con miocarditis por SARS-CoV-2 obtuvo una respuesta muy favorable. Sin

embargo, esta revisión fue realizada sobre 14 casos registrados, por lo que carece de fiabilidad⁶⁶. En otro estudio se observó que el uso de glucocorticoides depende de la inmunidad del huésped y conlleva un retraso en la eliminación del ARN mensajero (ARNm) viral, por lo tanto, no se recomienda en pacientes con presentación clínica leve de COVID-19⁶⁷.

La miocarditis por SARS-CoV-2 se ve potenciada por la tormenta de citocinas, por lo cual se proponen varios medicamentos, entre ellos, la colchicina, debido a sus propiedades antiinflamatorias y, posiblemente, antivirales. En una revisión sistemática de Shangavi et al. se evidenció que la colchicina presenta resultados variables y no la recomiendan como parte del tratamiento hasta que más estudios demuestren su eficacia⁶⁸. Otro fármaco estudiado es el tocilizumab, antagonista de la IL-6. Un metaanálisis reveló resultados prometedores en la reducción de la mortalidad en pacientes con COVID-19, pero su uso en el tratamiento de la miocarditis por SARS-CoV-2 es discutible^{66,69}.

La IL-1B es una citocina encargada de reclutar células inflamatorias, como los macrófagos, y contribuir en el mecanismo fisiopatológico de la miocarditis. Debido a ello, estudios de ensayos mencionan el papel de la anakinra, puesto que su mecanismo de acción consiste en bloquear la actividad tanto de la IL-1 α como de la IL-1 β . Estos ensayos han completado la fase de aleatorización, pero aún están a la espera de resultados completos⁷⁰.

En cuanto a los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca hemodinámicamente estable, deberán ser tratados con diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina y bloqueadores β -adrenérgicos. En pacientes con *shock* cardiogénico se requiere el uso de agentes inotrópicos, como la dobutamina. Este tratamiento debe proporcionarse en una unidad de cuidados intensivos con instalaciones de apoyo mecánico respiratorio y cardiopulmonar. No existen protocolos específicos para pacientes con arritmias y trastornos de la conducción en el grupo con miocarditis⁷¹.

Miocarditis por vacunación

Ante el estado de emergencia por la COVID-19, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) emitió una autorización para el uso emergente de la vacuna Pfizer-BioNTech (ARNm BNT162b2) y posteriormente autorizó 2 vacunas más: la de Moderna (ARNm-1273) y la de Janssen/Johnson (vector viral tradicional). Se observó la presencia de miocarditis después del uso de vacunas con tecnología ARNm⁷². La incidencia de la miocarditis por vacunación se estima en 20-30 casos por millón de administraciones⁷³, con predominio de hombres adolescentes y adultos jóvenes entre 12 y 29 años⁷²; la mayoría de los casos se registraron después de la administración de la segunda dosis de la vacuna, con inicio de las primeras manifestaciones clínicas alrededor de los 3,5 días⁷⁴.

Los mecanismos de la miocarditis por vacunación no están aún esclarecidos, pero se postulan 2 hipótesis que incluyen en primera instancia el mimetismo molecular. Esto indica la gran cantidad de epítopos compartidos entre la proteína S del SARS-CoV-2 y los autoantígenos tisulares, como la actina f y

la miosina α . La otra hipótesis señala que la miocarditis se desencadena por reactividad cruzada entre los componentes del ARNm de la vacuna y los receptores de ARN, lo que conduce a una sobreactivación del sistema inmune innato, que desencadena una excesiva liberación de citocinas⁷³.

La manifestación clínica más informada fue el dolor torácico, seguido de fiebre y dificultad respiratoria, con una presentación que va desde una forma subclínica hasta formas graves, como arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca y, en casos raros, shock cardiogénico. El curso clínico suele ser leve y autolimitado, con recuperación completa de los pacientes en cuestión de días, pero en casos de gravedad clínica puede estar asociado a comorbilidades y su tratamiento debe ser inmediato^{72,75}. Para el diagnóstico, la RM cardíaca desempeña un rol muy importante. Los hallazgos encontrados en la miocarditis después de la vacunación son similares a los de la miocarditis por otras causas, pero la gravedad y las anomalías suelen ser más leves. En la RM cardíaca se observan hallazgos típicos, como la presencia de realce tardío con gadolinio subepicárdico y edema colocalizador en la pared lateral inferior basal⁷².

Con estos datos se observa que la incidencia general de miocarditis por vacunación es baja. Sin embargo, los médicos deben considerar la miocarditis por vacunación como un posible diagnóstico, principalmente ante pacientes varones adolescentes y adultos jóvenes con antecedentes de administración de vacunas y que presenten hallazgos sugestivos de miocarditis.

Conclusiones

El daño que el SARS-CoV-2 causa al tejido cardíaco, al producir miocarditis, se convirtió en una inquietud en la comunidad médica a inicios de la pandemia de la COVID-19. Gracias a la continua investigación de los científicos, hoy se conoce más sobre su fisiopatología y diagnóstico, pero, a pesar de todos los datos disponibles, siguen sin esclarecerse los mecanismos fisiopatológicos completos que promueven el desarrollo de esta enfermedad.

Financiación

Esta investigación no ha recibido ayudas específicas de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Contribución de los autores

N. L. Cahuapaza Gutiérrez ha realizado la búsqueda bibliográfica y la redacción del manuscrito y T. S. Campos Escalante ha contribuido en la concepción inicial del manuscrito, así como en la revisión intelectual y aprobación de la versión final.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lan J, Ge J, Yu J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020;581:215-220.
2. Wang X, Xia S, Wang Q, et al. Broad-spectrum coronavirus fusion inhibitors to combat COVID-19 and other emerging coronavirus diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21:3843.
3. Palacios M, Santos E, Velázquez MA, León M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp*. 2021;221:55-61.
4. Pastrian-Soto G. Presencia y expresión del receptor ACE2 (target de SARS-CoV-2) en tejidos humanos y cavidad oral. Posibles rutas de infección en órganos orales. *J Odontostomat*. 2020;14:501-507.
5. Jone P-N, John A, Oster ME, et al. SARS-CoV-2 infection and associated cardiovascular manifestations and complications in children and young adults: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145:e1037-e1052.
6. Niazi S, Niazi F, Doroodgar F, Safi M. The cardiac effects of COVID-19: Review of articles. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47:100981.
7. Tablero COVID-19 de la OMS. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 [consultado 11 Nov 2022]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>.
8. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28:583-590.
9. Sawalha K, Abozenah M, Kadado AJ, et al. Systematic review of COVID-19 related myocarditis: Insights on management and outcome. *Cardiovasc Revasc Med*. 2021;23:107-113.
10. Rozado J, Ayesta A, Morís C, Avanzas P. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19, isquemia, trombosis y disfunción cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2020;20:2-8.
11. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17:1463-1471.
12. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JV, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: A comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021;35:4-11.
13. Aguilar-Gamboa FR, Vega-Fernández JA, Suclupe-Campos DO. SARS-CoV-2: mucho más que un virus respiratorio. *AMC*. 2021;25:e8018.
14. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel EB. COVID-19: Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40:905-919.
15. Mele D, Flamigni F, Rapezzi C, Ferrari R. Myocarditis in COVID-19 patients: Current problems. *Intern Emerg Med*. 2021;16:1123-1129.
16. Zheng S-Y, Dong J-Z. Role of toll-like receptors and the responses in viral myocarditis. *Front Immunol*. 2022;13:843891.
17. Lasrado N, Reddy J. An overview of the immune mechanisms of viral myocarditis. *Rev Med Virol*. 2020;30:e2131.
18. Wenzel P, Kopp S, Göbel S, et al. Evidence of SARS-CoV-2 mRNA in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for COVID-19 in nasopharyngeal swab. *Cardiovasc Res*. 2020;116:1661-1663.
19. Huber SA. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: Etiology and pathogenesis. *Curr Pharmaceut Design*. 2016;22:408-426.
20. Cen Z, Li Y, Wei B, Wu W, Huang Y, Lu J. The role of B cells in regulation of Th cell differentiation in coxsackievirus B3-induced acute myocarditis. *Inflammation*. 2021;44:1949-1960.

21. Choi JH, Choi S-H, Yun KW. Risk factors for severe COVID-19 in children: A systematic review and meta-analysis. *J Korean Med Sci.* 2022;37:e35.
22. Dmytrenko O, Lavine KJ. Cardiovascular tropism and sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Viruses.* 2022;14:1137.
23. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors. 1990-2019: Update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2982-3021.
24. Pirzada A, Mokhtar AT, Moeller AD. COVID-19 and myocarditis: What do we know so far? *CJC Open.* 2020;(2):278-285.
25. Santamaría-Naranjo G, Amores-Arellano NE. Miocarditis aguda como simuladora de infarto con ST elevado. *Arch Cardiol Méx.* 2020;90:351-353.
26. Boehmer TK. Association between COVID-19 and myocarditis using hospital-based administrative data — United States, March 2020–January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:1228-1232.
27. Rout A, Suri S, Vorla M, Kalra DK. Myocarditis associated with COVID-19 and its vaccines. A systematic review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2022;74:111-121.
28. Adeboye A, Alkhatib D, Butt A, Yedlapati N, Garg N. A review of the role of imaging modalities in the evaluation of viral myocarditis with a special focus on COVID-19-related myocarditis. *Diagnostics (Basel).* 2022;12:549.
29. Castiello T, Georgiopoulos G, Finocchiaro G, et al. COVID-19 and myocarditis: A systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail Rev.* 2022;27:251-261.
30. Argüello HF, Martínez AH, Moncada DL, Bohórquez DF, Rivera JE. Caracterización y fisiopatología del SARS-CoV-2. Revisión de la literatura actual. *Médicas UIS.* 2021;34:61-75.
31. Moctezuma IV. La glucoproteína spike. *Rev Mex Mastol.* 2021;11:18-21.
32. Haryalchi K, Olangian-Tehrani S, Asgari SM, Mansour-Ghanaie M. The importance of myocarditis in Covid-19. *Health Sci Rep.* 2022;5:e488.
33. Siripanthong B, Asatryan B, Hanff TC, et al. The pathogenesis and long-term consequences of COVID-19 cardiac injury. *JACC.* 2022;7:294-308.
34. Ali M, Shiwani HA, Elfaki MY, et al. COVID-19 and myocarditis: A review of literatura. *Egypt Heart J.* 2022;74:23.
35. Elseidy SA, Awad AK, Vorla M, et al. Cardiovascular complications in the post-acute COVID-19 syndrome (PACS). *IJC Heart Vascutat.* 2022;40:101012.
36. Ciesielska A, Matyjek M, Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78:1233-1261.
37. Bonaventura A, Montecucco F. Inflammation and pericarditis: Are neutrophils actors behind the scenes? *Cell Physiol.* 2019;234:5390-5398.
38. Komarowska I, Coe D, Wang G, et al. Hepatocyte growth factor receptor c-met instructs T cell cardiotropism and promotes T cell migration to the heart via autocrine chemokine release. *Immunity.* 2015;42:1087-1099.
39. Lawal IO, Kgate MM, Mokoala K, Farate A, Sathekge MM. Cardiovascular disturbances in COVID-19: An updated review of the pathophysiology and clinical evidence of cardiovascular damage induced by SARS-CoV-2. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22:93.
40. Fraser M, Agdamag AC, Maharaj VR, Mutschler M, Charpentier V, Chowdhury M, et al. COVID-19-associated myocarditis: An evolving concern in cardiology and beyond. *Biology.* 2022;11:520.
41. Kang S, Kishimoto T. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms. *Exp Mol Med.* 2021;53:1116-1123.
42. Kornowski R, Witberg G. Acute myocarditis caused by COVID-19 disease and following COVID-19 vaccination. *Open Heart.* 2022;9:e001957.
43. Liu X, Wang H, Shi S, Xiao J. Association between IL-6 and severe disease and mortality in COVID-19 disease: A systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2022;98:871-879.
44. Majidpoor J, Mortezaee K. Interleukin-6 in SARS-CoV-2 induced disease: Interactions and therapeutic applications. *Biomed Pharmacother.* 2022;145:112419.
45. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *Mod Pathol.* 2021;34(8):1456-1467.
46. Fox SE, Falgout L, Vander RS. COVID-19 myocarditis: Quantitative analysis of the inflammatory infiltrate and a proposed mechanism. *Cardiovasc Pathol.* 2021;54:107361.
47. Java A, Apicelli AJ, Liszewski MK, et al. The complement system in COVID-19: friend and foe? *JCI Insight.* 2020;5:e140711.
48. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020;190:62.
49. Ali MAM, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med.* 2021;31:143-160.
50. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1738-1742.
51. Talasaz AH, Sadeghipour P, Kakavand H, et al. Recent randomized trials of antithrombotic therapy for patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:1903-1921.
52. Ho JS, Sia C-H, Chan MYY, Lin W, Wong R. Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases. *Heart Lung.* 2020;49:681-685.
53. Liguori C, Farina D, Vaccher F, Ferrandino G, Bellini D, Carbone IAT Myocarditis: Imaging up to date. *Radiol Med.* 2020;125:1124-1134.
54. Irabien-Ortiz A, Carreras J, Sionis A, Pàmies J, Montiel J, Tauron M. Miocarditis fulminante por COVID-19. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:503-504.
55. Chimenti C, Magnocavallo M, Ballatore F, et al. Prevalence and clinical implications of COVID-19 myocarditis. *Card Electrophysiol Clin.* 2022;14:53-62.
56. Visco V, Vitale C, Rispoli A, et al. Post-COVID-19 syndrome: Involvement and interactions between respiratory, cardiovascular and nervous systems. *J Clin Med.* 2022;11:524.
57. Vu VH, Nguyen MT, Nguyen KD, Pham TTH, Truong BQ. A Case of COVID-19-induced delayed-onset myocarditis. *Am J Case Rep.* 2022;23, e935577-1-e935577-5.
58. Ismayl M, Abusnina W, Thandra A, et al. Delayed acute myocarditis with COVID-19 infection. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2022;35:366-368.
59. Adeboye A, Alkhatib D, Butt A, Yedlapati N, Garg N. A review of the role of imaging modalities in the evaluation of viral myocarditis with a special focus on COVID-19-related myocarditis. *Diagnostics (Basel).* 2022;12:549.
60. Abou OK, Sheng CC, Wang TK, Cremer PC. SARS-CoV-2 myocarditis: Insights into incidence, prognosis, and therapeutic implications. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23:129.
61. Domínguez F, Kühl U, Pieske B, García-Pavía P, Tschöpe C. Actualización sobre miocarditis y miocardiopatía inflamatoria: el resurgir de la biopsia endomiocárdica. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:178-187.
62. Bussani R, Silvestri F, Perkan A, Gentile P, Sinagra G. Endomyocardial biopsy. En: Sinagra G, Merlo M, Pinamonti B, eds. *Dilated cardiomyopathy: From genetics to clinical management.* Springer International Publishing; 2019:135-147.

63. Ammirati E, Buono A, Moroni F, et al. State-of-the-art of endomyocardial biopsy on acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24:597–609.
64. Agdamag AC, Edmiston JB, Charpentier V, et al. Update on COVID-19 myocarditis. *Medicina*. 2020;56:678.
65. Vidusa L, Kalejs O, Maca-Kaleja A, Strumfa I. Role of endomyocardial biopsy in diagnostics of myocarditis. *Diagnostics*. 2022;12:2104.
66. Sawalha K, Abozenah M, Kadado AJ, et al. Systematic review of COVID-19 related myocarditis: Insights on management and outcome. *Cardiovasc Revasc Med*. 2021;23:107–113.
67. Ling Y, Xu S-B, Lin Y-X, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133:1039–1043.
68. Sanghavi D, Bansal P, Kaur IP, et al. Impact of colchicine on mortality and morbidity in COVID-19: A systematic review. *Ann Med*. 2022;54:775–789.
69. Yu S-Y, Koh D-H, Choi M, et al. Clinical efficacy and safety of interleukin-6 receptor antagonists (tocilizumab and sarilumab) in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11:1154–1165.
70. Ammirati E, Bizzi E, Veronese G, et al. Immunomodulating therapies in acute myocarditis and recurrent/acute pericarditis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:838564.
71. Basso C. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2022;387:1488–1500.
72. Marschner CA, Shaw KE, Tijmes FS, et al. Myocarditis following COVID-19 vaccination. *Cardiol Clin*. 2022;40:375–388.
73. Power JR, Keyt LK, Adler ED. Myocarditis following COVID-19 vaccination: Incidence, mechanisms, and clinical considerations. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2022;20:241–251.
74. Ahmed SK, Mohamed MG, Essa RA, et al. Global reports of myocarditis following COVID-19 vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16:102513.
75. Behers BJ, Patrick GA, Jones JM, et al. Myocarditis following COVID-19 vaccination: A systematic review of case reports. *Yale J Biol Med*. 2022;95:237–247.