



Presentación de caso

Miocarditis fulminante en adultos por el virus de la influenza B: reporte de dos casos y revisión de la literatura

Edwin Silva¹, Juan Sebastián Montenegro², María Camila Estupiñán^{1,3}, Gerson Arias¹, Juan Pablo Osorio¹, Claudia Marcela Poveda², Ricardo Buitrago²

¹ Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Servicio de Infectología, Fundación Clínica Shaio, Bogotá, D.C., Colombia

² Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Fundación Clínica Shaio, Bogotá, D.C., Colombia

³ Grupo de Medicina Interna, Universidad de la Sabana, Chía, Colombia

La miocarditis es una enfermedad inflamatoria del miocardio. Las infecciones virales son la causa más común, aunque también puede deberse a reacciones de hipersensibilidad y de etiología autoinmunitaria, entre otras.

El espectro clínico de la enfermedad es variado y comprende desde un curso asintomático, seguido de dolor torácico, arritmias y falla cardíaca aguda, hasta un cuadro fulminante.

El término 'fulminante' se refiere al desarrollo de un *shock* cardiogénico con necesidad de soporte vasopresor e inotrópico o dispositivos de asistencia circulatoria, ya sea oxigenación por membrana extracorpórea o balón de contrapulsación intraaórtico.

Cerca del 10 % de los casos de falla cardíaca por miocarditis corresponde a miocarditis fulminante. La miocarditis por influenza se considera una condición infrecuente; no obstante, su incidencia ha aumentado desde el 2009 a raíz de la pandemia de influenza por el virus AH1N1. Por su parte, la miocarditis por influenza de tipo B sigue siendo una condición infrecuente.

Se describen aquí dos casos confirmados de miocarditis fulminante por el virus de la influenza B atendidos en un centro cardiovascular, que requirieron dispositivos de asistencia circulatoria mecánica.

Palabras clave: miocarditis; virus de la influenza B; adulto; *shock* cardiogénico; contrapulsador intraaórtico; oxigenación por membrana extracorpórea; circulación asistida.

Fulminant myocarditis due to the influenza B virus in adults: Report of two cases and literature review

Myocarditis is an inflammatory disease of the myocardium. Viral infections are the most common cause, although it can also be due to hypersensitivity reactions and autoimmune etiology, among other causes.

The clinical spectrum of the disease is varied, from an asymptomatic course, followed by chest pain, arrhythmias, and acute heart failure, to a fulminant episode. The term fulminant refers to the development of cardiogenic shock with a need for vasopressor support and inotropic or assisted circulation devices either extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) or intra-aortic counterpulsation balloon.

About 10% of cases of heart failure due to myocarditis correspond to fulminant myocarditis. Influenza myocarditis has been considered an infrequent condition. However, its incidence has increased since 2009 as a result of the AH1N1 pandemic; otherwise, myocarditis due to the Influenza type B virus remains an infrequent entity.

We describe the experience in a cardiovascular center of two confirmed cases of fulminant myocarditis due to influenza B that required circulatory assistance devices.

Keywords: Myocarditis; influenza B virus; adult; shock, cardiogenic; intra-aortic balloon pumping; extracorporeal membrane oxygenation; assisted circulation.

La miocarditis es una enfermedad inflamatoria del miocardio cuyo origen principal son las infecciones virales, aunque también puede deberse a reacciones de hipersensibilidad y de etiología autoinmunitaria. Durante la fase aguda, su presentación clínica puede variar desde un cuadro clínico leve y transitorio, hasta uno fulminante (1).

La miocarditis fulminante representa el 10 % de las miocarditis diagnosticadas. Su presentación clínica está acompañada, generalmente, de distintos grados de *shock* cardiogénico y arritmias, y muchos de los casos requieren soporte de asistencia circulatoria, ya sea con oxigenación por

Recibido: 31/07/18

Aceptado: 10/10/18

Publicado: 08/11/18

Citación:

Silva E, Montenegro JS, Estupiñán MC, Arias G, Osorio JP, Poveda CM, *et al.* Miocarditis fulminante en adultos por el virus de la influenza B: reporte de dos casos y revisión de la literatura. *Biomédica*. 2019;39(Supl.2):11-19.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i3.4645>

Correspondencia:

Edwin Silva, Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Servicio de Infectología, Fundación Clínica Shaio, Diagonal 115A N° 70C-75, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (571) 613 9178
edwin.silva@shaio.org

Contribución de los autores:

Edwin Silva: concepción y diseño del trabajo
Juan Sebastián Montenegro y María Camila Estupiñán: recolección de datos
Todos los autores participaron en el análisis y la discusión de los datos, la revisión bibliográfica y la escritura del manuscrito.

Financiación:

El presente estudio no recibió financiación alguna.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

membrana extracorpórea (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*, ECMO) o balón intraaórtico de contrapulsación, con lo que se logra la recuperación en la mayoría de los pacientes (2).

Entre los virus causantes se encuentran el virus Coxsackie, el adenovirus, el eritrovirus B19 y el virus de la influenza, entre otros. La miocarditis causada por este último se ha considerado una condición infrecuente (1); no obstante, su incidencia ha aumentado desde el 2009 a raíz de la pandemia de influenza por el virus AH1N1 (3).

En una revisión sistemática realizada por el grupo de Hékimian (3), se encontraron 184 casos reportados de miocarditis asociada al virus de la influenza, la mayoría de ellos por el subtipo AH1N1/2009. De los casos reportados, 48 progresaron a *shock* cardiogénico y requirieron soporte de asistencia circulatoria mecánica, en tanto que la mortalidad fue del 33 %. La miocarditis fulminante por el virus de la influenza B es una condición poco descrita.

En la presente revisión, se analizan los casos de miocarditis por este virus en población adulta reportados en la literatura médica y se presentan dos casos de miocarditis fulminante, uno de ellos mortal.

Reporte de casos

Caso 1

Se trata de una mujer de 21 años de edad, previamente sana, que acudió al servicio de urgencias por un síncope y antecedentes de tres días de tos con expectoración hialina, malestar general y fiebre.

En el momento del ingreso estaba hipotensa y taquicárdica, no respondió a la reanimación con cristaloides y requirió soporte vasoactivo en altas dosis. El electrocardiograma evidenció taquicardia sinusal sin otros cambios, la radiografía de tórax fue normal y en el ecocardiograma se encontró disfunción ventricular grave, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) estimada de menos del 10 %, hipertrofia ventricular izquierda con hipocinesia generalizada y derrame pericárdico leve (100 ml), así como troponina I elevada (248 ng/L; valor de referencia 0,00-15,6 ng/L).

Su condición clínica se deterioró rápidamente y progresó a *shock* cardiogénico resistente al tratamiento y actividad eléctrica sin pulso. Durante la reanimación cardiopulmonar avanzada se le implantó un sistema ECMO venoarterial periférico.

Se tuvo sospecha de miocarditis viral como desencadenante del *shock* cardiogénico, por lo cual se indicó manejo antiviral empírico con oseltamivir y se solicitó un estudio de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (*quantitative-polymerase chain reaction*, RT-PCR) múltiple para la detección de virus respiratorios en una muestra de hisopado nasofaríngeo, con la cual se confirmó la presencia del virus de la influenza B.

Pese a la colocación del dispositivo de asistencia circulatoria, la paciente presentó disfunción orgánica múltiple e isquemia crítica de miembros inferiores, que requirió canulación venoarterial central y terapia de reemplazo renal continua mediante hemofiltración. Su condición hemodinámica no mejoró con el tratamiento y después de 72 horas de ECMO venoarterial periférico y 36 horas de ECMO venoarterial central, la paciente falleció. Dada su condición hemodinámica, no se pudo hacer el estudio de resonancia magnética cardíaca.

Caso 2

Se trata de una mujer de 62 años de edad que cinco años antes había tenido cáncer de seno tratado con cuadrantectomía, quimioterapia y radioterapia, y antecedentes relevantes de palpitaciones, por lo que se le hizo un ecocardiograma ambulatorio con resultado normal.

La paciente acudió a urgencias por cinco días de malestar, odinofagia, tos con expectoración blanquecina y disnea. En la valoración inicial estaba hipotensa y requirió soporte vasopresor. El electrocardiograma evidenció taquicardia sinusal y bajo voltaje. La troponina I presentó una importante elevación (13,373 ng/L; valor de referencia: 0,00-15,6 ng/L). El ecocardiograma reveló disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo con FEVI de 15 %, disfunción diastólica de tipo 1, disfunción sistólica grave del ventrículo derecho y derrame pericárdico anterior de 80 a 100 ml, aproximadamente, sin repercusión hemodinámica. Se hizo, además, arteriografía coronaria, la cual no evidenció lesiones.

Se consideró la posibilidad de una miocarditis fulminante con síntomas respiratorios notorios; se sospechó contagio que sugería una enfermedad similar a la influenza, por lo que se inició el manejo empírico con oseltamivir y se solicitó una RT-PCR múltiple para la detección de virus respiratorios en muestra de hisopado nasofaríngeo. La evolución no fue la adecuada y, por ello, se recurrió a la contrapulsación con balón intraaórtico.

El análisis de la muestra del hisopado nasofaríngeo mediante RT-PCR detectó el virus de la influenza B. Se completaron cinco días de tratamiento con oseltamivir y el balón de contrapulsación se retiró al cuarto día ante la rápida mejoría de la condición clínica de la paciente. El ecocardiograma de control mostró una FEVI calculada de 30 % y la resonancia cardiaca correspondió con el diagnóstico de miocarditis (figura 1). La paciente egresó a los pocos días.



Figura 1. Resonancia magnética cardíaca. Secuencia con contraste tardío, la flecha señala la retención subepicárdica global de gadolinio, lo que indica la presencia de fibrosis del miocardio ventricular y es sugestivo de miocarditis.

Fuente: Departamento de Imágenes Diagnósticas, Fundación Clínica Shaio, Bogotá, D.C., Colombia

Revisión de la literatura

La revisión de la literatura en lengua inglesa se hizo en PubMed Medline con los términos MeSH *Influenza B virus* y *Myocarditis* en el periodo comprendido entre el 1° de enero de 1946 y el 31 de diciembre de 2018; asimismo, se revisaron las referencias de las publicaciones encontradas para buscar casos adicionales. Se excluyeron los casos con información insuficiente y aquellos en población pediátrica, dado que la experiencia de los autores se circunscribe a la atención de población adulta (>15 años).

Se encontraron nueve casos reportados de miocarditis por el virus de la influenza B en población adulta (3-8), de los cuales se descartaron seis casos en población pediátrica (9-14); otras tres publicaciones se descartaron por información insuficiente (15-17).

Los pacientes de los informes seleccionados tenían un rango de edad de 15 a 81 años, con una media de 39,7 años, eran mayoritariamente del sexo femenino (66,6 %) y el tiempo de evolución de los síntomas antes de la consulta había sido de 4,7 días en promedio (cuadro 1).

Solo en el caso de un hombre se presentó síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA). Tres pacientes no requirieron soporte con dispositivos de asistencia circulatoria y en los reportes no se mencionó la necesidad de soporte vasopresor; en los restantes seis casos se había presentado *shock* cardiogénico (miocarditis fulminante) y se requirió algún tipo de asistencia circulatoria (ECMO en cinco pacientes).

Cuadro 1. Casos de miocarditis por el virus de la influenza B en población adulta reportados en la literatura médica

Autor	Año	Edad (años)	Sexo	Días de síntomas antes de la consulta	Método diagnóstico	Presentación clínica	Troponina (ng/L)	Radiografía de tórax	FEVI (%)	Soporte circulatorio mecánico (días)	Tratamiento (días)	Supervivencia
Muneuchi, et al. (5)	2009	15	M	2	Prueba rápida de antígenos	Imitando SCA	1.530	NR	63	No	Zanamivir (NR)	Sí
Taremi, et al. (6)	2013	52	F	5	Aspirado traqueal PCR	<i>Shock</i> cardiaco	12.600	Opacidades difusas bilaterales	10	ECMO (7)	Oseltamivir (7)	Sí
Geladari, et al. (7)	2016	81	F	2	IgM Influenza B	Miocarditis aguda	2.487	Opacidades difusas bilaterales	60	No	Oseltamivir (NR)	Sí
Chang, et al. (4)	2016	43	M	4	Aspirado traqueal PCR	Miocarditis aguda y SDRA	60	SDRA	60	No	Oseltamivir (5)	Sí
Siskin, et al. (8)	2017	22	F	14	Hisopado nasofaríngeo PCR	<i>Shock</i> cardiaco	13.000	NR	10	Impella (8)	Oseltamivir (NR)	Sí
Hékimian, et al. (3)	2018	28	F	3	Muestra respiratoria PCR	<i>Shock</i> cardiaco	3.920	Normal	30	ECMO (5)	Oseltamivir (5)	Sí
Hékimian, et al. (3)	2018	35	F	3	LBA - PCR	<i>Shock</i> cardiaco	3.460	Normal	25	ECMO (5)	Oseltamivir (5)	Sí
Hékimian, et al. (3)	2018	43	F	5	LBA - PCR	<i>Shock</i> cardiaco	6.940	Normal	30	ECMO (7)	Oseltamivir (10)	Sí
Hékimian, et al. (3)	2018	39	M	5	Muestra respiratoria PCR	<i>Shock</i> cardiaco	6.973	Normal	20	ECMO (9)	Oseltamivir (10)	Sí

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; IgM: inmunoglobulina M; LBA: lavado broncoalveolar; SCA: síndrome coronario agudo; SDRA: síndrome agudo de dificultad respiratoria; NR: sin registro; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ECMO: membrana de circulación extracorpórea; BCIA: balón intraaórtico de contrapulsación

A todos los pacientes de los casos reportados se les suministró tratamiento antiviral con inhibidores de la neuraminidasa, la mayoría con oseltamivir (solo un caso con zanamivir), durante cinco días. No se presentó ningún caso fatal en los informes revisados.

Discusión

El virus de la influenza es una de las principales causas de infección respiratoria aguda grave en el adulto, y afecta anualmente entre el 5 y el 15 % de la población mundial (18).

La miocarditis es una complicación poco frecuente de la influenza, aunque con un incremento en los últimos años a partir de la pandemia por el virus de la influenza AH1N1/2009 (2), cuya verdadera incidencia puede estar siendo subestimada (19). La gran mayoría de los casos de miocarditis por influenza se relacionan con el virus de tipo A y, en menor proporción, con el de tipo B. En la serie de Hékimiam, *et al.* (3), solo el 8 % de los casos de miocarditis por influenza fueron secundarios a la infección por el virus de la influenza B. El virus de la influenza AH1N1 presenta tropismo por el músculo estriado y el número de reportes de casos de rabdomiólisis con falla renal aguda es significativo (20). La fisiopatología de este proceso es aún tema de debate, pero como mecanismo causal se ha propuesto la infiltración del virus en el músculo estriado (tanto esquelético, como cardíaco), así como la circulación de toxinas víricas causantes del daño muscular (21).

Por su parte, la influenza B se describe generalmente como una enfermedad leve y sus complicaciones fatales son raras (22).

En la presente revisión se analizaron nueve casos de miocarditis por el virus de la influenza B reportados en la literatura, de los cuales seis cumplían con la definición de miocarditis fulminante. Los mecanismos fisiopatológicos de la miocarditis fulminante no se han dilucidado del todo (23), pero se han planteado diferentes teorías para explicar el daño miocárdico que produce, por ejemplo, la que plantea que la lesión directa del cardiomiocito es mediada por proteasas virales que inducen citólisis extensa y temprana, lo que lleva finalmente al desarrollo de la insuficiencia cardíaca (24); este proceso también expone proteínas intracelulares que las células presentadoras de antígenos reconocen como epítomos y que, así, inducen la activación de linfocitos T CD4 y su diferenciación a Th1 y Th17, lo cual favorecería el proceso autoinflamatorio mediante la activación y el reclutamiento de macrófagos, neutrófilos, linfocitos T CD8 y células B autorreactivas, células estas que liberan autoanticuerpos contra la célula cardíaca, lo que perpetúa el daño miocárdico (25).

Sin embargo, el curso hiperagudo puede explicarse mejor por la hipótesis de la 'tormenta de citocinas', pues se ha postulado que la liberación de las interleucinas 1 y 6 y del factor de necrosis tumoral, podría explicar el carácter fulminante de esta enfermedad (24).

En la presente serie de casos de miocarditis por el virus de la influenza B, el tiempo de evolución de los síntomas antes de la consulta fue apenas de 4,7 días; de hecho, si se excluye un caso con 14 días de evolución previa, el tiempo promedio para los ocho casos restantes fue de apenas 3,6 días. Este hallazgo evidencia cuán aguda es la evolución de esta condición, el curso frecuente hacia una miocarditis fulminante y la importancia del inicio temprano del tratamiento antiviral y del soporte circulatorio en caso de requerirse.

En la revisión de Ukimura, *et al.*, sobre miocarditis por influenza AH1N1 en Japón (26), el 28 % de los casos fue mortal; un dato similar se reportó en la revisión sistemática de Hékimiam, *et al.* (3), con una mortalidad de 31 % para los 173 casos de miocarditis por el virus de la influenza A de la serie. En esa serie no hubo casos fatales, lo cual, paradójicamente, podría indicar un comportamiento más benigno del virus de tipo B, a pesar de la mayor incidencia de miocarditis fulminante.

En el presente reporte, se presenta el primer caso de mortalidad por miocarditis fulminante por el virus de la influenza B en población adulta, el cual afectó a una paciente joven y sin antecedentes importantes de enfermedad, quien presentó un cuadro clínico agudo con deterioro hemodinámico grave que desembocó en actividad eléctrica sin pulso a las pocas horas de haber ingresado al hospital, por lo que requirió una reanimación de 120 minutos, aproximadamente, hasta el inicio del soporte circulatorio con ECMO venoarterial, lo cual representaba un pronóstico adverso para la supervivencia, a pesar del manejo médico oportuno.

La presunción diagnóstica de la miocarditis fulminante exige un alto nivel de sospecha y, usualmente, recursos diagnósticos que no siempre están disponibles; no obstante, la presencia de *shock* cardiogénico en adultos jóvenes, usualmente precedida de un cuadro viral, es suficiente para establecer un índice adecuado de sospecha. Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos, los biomarcadores cardíacos generalmente están elevados y se pueden encontrar alteraciones variables en el electrocardiograma (27,28). El ecocardiograma y la resonancia magnética permiten demostrar el compromiso de la función cardíaca y evidenciar áreas de inflamación, necrosis y fibrosis (29,30). El estudio histopatológico es el método diagnóstico estándar; sin embargo, su disponibilidad y su carácter invasivo en pacientes que habitualmente presentan inestabilidad hemodinámica hacen que este recurso sea de aplicación limitada (31).

El diagnóstico de las infecciones virales respiratorias incluye el uso de pruebas rápidas de antígenos, pruebas de anticuerpos por fluorescencia directa y cultivos virales cuya eficacia diagnóstica es variable (sensibilidad de 44 a 95 % y especificidad de 74 a 100 %). Además, la disponibilidad de estas técnicas depende de los recursos, de personal especializado para su interpretación y de la tecnología con la que cuente cada institución (32).

Estas pruebas han sido reemplazadas por el diagnóstico molecular mediante PCR, con diferentes plataformas disponibles en el mercado. En los casos que se presentan aquí, se usó el panel respiratorio FilmArray™ (bioMérieux, BioFire, Salt Lake City, UT, USA), el cual combina de forma automatizada la preparación y extracción de ácidos nucleicos, la PCR múltiple anidada y la detección de los blancos amplificados, e identifica 20 virus y bacterias, incluidos los de influenza A (H1N1, H3N2 y H1N1-pandémica-2009) e influenza B (33). El rendimiento diagnóstico del panel respiratorio FilmArray™ para la identificación del virus de la influenza, ha sido evaluado en diferentes estudios con resultados de sensibilidad y especificidad para el virus de la influenza A de 86,2 a 100 % y del 100 %, respectivamente, y para el de la influenza B, de 77,3 a 100 % y 100 %, respectivamente (34,35). Dado que la sensibilidad y la especificidad de las técnicas de diagnóstico molecular por PCR son mejores que los métodos convencionales, actualmente constituyen la mejor herramienta de diagnóstico etiológico para las infecciones virales respiratorias.

En los casos de miocarditis por el virus de la influenza B reportados en esta revisión, la mayoría correspondió a mujeres (66,6 %) que no tenían compromiso respiratorio concomitante (88,8 %), en tanto que el único caso con SDRA se presentó en un hombre (4). De los seis casos de miocarditis fulminante, cinco fueron en mujeres. Esta presentación diversa de la miocarditis fulminante por el virus de la influenza B (aparentemente con mejor pronóstico de supervivencia), sugiere claramente la presencia de una enfermedad diferenciada.

Conclusiones

Se reportan los casos de dos mujeres con miocarditis fulminante por el virus de la influenza B, una de las cuales falleció. Esta miocarditis es más frecuente en mujeres jóvenes sin compromiso respiratorio concomitante, generalmente con un cuadro agudo que progresa a *shock* cardiogénico (miocarditis fulminante) y que, en la mayoría de los casos, sobreviven. El tratamiento consiste en el inicio temprano del uso de antivirales y de dispositivos de asistencia circulatoria cuando se requiere. El comportamiento clínico de la miocarditis por el virus de la influenza B sugiere un mecanismo fisiopatológico diferente al de la miocarditis por el virus de la influenza A.

El presente reporte se ajustó a la Declaración de Helsinki y se garantizó la confidencialidad de la historia clínica de los pacientes. La información suministrada es crucial para mejorar la atención de otros pacientes de acuerdo a las buenas prácticas clínicas en investigación.

Agradecimientos

Al Grupo de Laboratorio Clínico de la Fundación Clínica Shaio, por el procesamiento de las muestras en la RT-PCR múltiple para virus respiratorios.

Referencias

1. Estabragh ZR, Mamas MA. The cardiovascular manifestations of influenza: A systematic review. *Int J Cardiol.* 2013;167:2397-403. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.274>
2. Ukimura A, Izumi T, Matsumori A, Clinical Research Committee on Myocarditis Associated with 2009 Influenza A (H1N1) Pandemic in Japan organized by Japanese Circulation Society. A national survey on myocarditis associated with the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Japan. *Circ J.* 2010;74:2193-9. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-10-0452>
3. Hékimiam G, Jovanovic T, Bréchet N, Lebreton G, Leprince P, Trouillet JL, *et al.* When the heart gets the flu: Fulminant influenza B myocarditis: A case-series report and review of the literature. *J Crit Care.* 2018;47:61-4. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2018.06.001>
4. Chang HL, Hsu JF, Tsai YM, Lin SY, Kuo HF, Yang CJ. Acute respiratory distress syndrome and acute myocarditis developed in a previously healthy adult with influenza B. *BMC Pulm Med.* 2016;16:1. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0163-3>
5. Muneuchi J, Kanaya Y, Takimoto T, Hoshina T, Kusahara K, Hara T. Myocarditis mimicking acute coronary syndrome following influenza B virus infection: A case report. *Cases J.* 2009;2:6809. <https://doi.org/10.4076/1757-1626-2-6809>
6. Taremi M, Amoroso A, Nace HL, Gilliam BL. Influenza B-induced refractory cardiogenic shock: A case report. *BMC Infect Dis.* 2013;13:452. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-452>
7. Geladari EV, Vallianou NG, Kratimenos Th, Trigkidis K, Kokkinakis E. Myocarditis due to influenza B virus: The importance of early antiviral therapy. *J Cardiol Clin Res.* 2016;4:1079.
8. Siskin M, Rao S, Rapkiewicz A, Bangalore S, Garshick M. A case of cardiogenic shock secondary to complement-mediated myopericarditis from influenza B infection. *Can J Cardiol.* 2017;33:1335. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.06.006>
9. Frank H, Wittekind C, Liebert UG, Siekmeyer M, Siekmeyer W, Schuster V, *et al.* Lethal influenza B myocarditis in a child and review of the literature for pediatric age groups. *Infection.* 2010;38:231-5. <https://doi.org/10.1007/s15010-010-0013-4>

10. Dalton HJ. Fighting the flu: The rise of the machine. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5:415-7. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000128886.08534.9E>
11. Tabbutt S, Leonard M, Godinez RI, Sebert M, Cullen J, Spray TL, *et al.* Severe influenza B myocarditis and myositis. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5:403-6. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000123555.10869.09>
12. Akhtar N, Ni J, Stromberg D, Rosenthal GL, Bowles NE, Towbin JA. Tracheal aspirate as a substrate for polymerase chain reaction detection of viral genome in childhood pneumonia and myocarditis. *Circulation.* 1999;99:2011-8.
13. Shetty AK, Desselle B. A child with chest pain. *Clin Pediatr (Phila).* 1998;37:317-9. <https://doi.org/10.1177/000992289803700507>
14. Craver RD, Sorrells K, Gohd R. Myocarditis with influenza B infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16:629-30.
15. Yoshimizu N, Tominaga T, Ito T, Nishida Y, Wada Y, Sohmiya K, *et al.* Repetitive fulminant influenza myocarditis requiring the use of circulatory assist devices. *Intern Med.* 2014;53:109-14. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.1117>
16. McGregor D, Henderson S. Myocarditis, rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure complicating influenza in a young adult. *N Z Med J.* 1997;110:237.
17. Ray CG, Icenogle TB, Minnich LL, Copeland JG, Grogan TM. The use of intravenous ribavirin to treat influenza virus-associated acute myocarditis. *J Infect Dis.* 1989;159:829-36. Erratum in: *J Infect Dis.* 1989;160:564.
18. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, *et al.* Populations at risk for severe or complicated influenza illness: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f5061. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5061>
19. Datta R, Helou E, Tucker M, Blessy J, Martinello R, Malinis M. Detection of influenza myocarditis using national healthcare safety network surveillance definitions accounting for fever in older adults. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39:1145-7. <https://doi.org/10.1017/ice.2018.147>
20. Lai CC, Wang CY, Lin HI. Rhabdomyolysis and acute kidney injury associated with 2009 pandemic influenza A(H1N1). *Am J Kidney Dis.* 2010;55:615. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.01.002>
21. Ayala E, Kagawa FT, Wehner JH, Tam J, Upadhyay D. Rhabdomyolysis associated with 2009 influenza A(H1N1). *JAMA.* 2009;302:1863-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1582>
22. Rezkalla SH, Kloner RA. Influenza-related viral myocarditis. *WMJ.* 2010;109:209-13.
23. Ginsberg F, Parrillo JE. Fulminant myocarditis. *Crit Care Clin.* 2013;29:465-83. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2013.03.004>
24. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation.* 2001;104:1076-82.
25. Reddy J, Massilamany C, Buskiewicz I, Huber SA. Autoimmunity in viral myocarditis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25:502-8. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283620036>
26. Ukimura A, Ooi Y, Kanzaki Y, Inomata T, Izumi T. A national survey on myocarditis associated with influenza H1N1pdm2009 in the pandemic and postpandemic season in Japan. *J Infect Chemother.* 2013;19:426-31. <https://doi.org/10.1007/s10156-012-0499-z>
27. Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2009;360:1526-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0800028>
28. Domínguez F, Kühn U, Pieske B, García P, Tschöpe C. Actualización sobre miocarditis y miocardiopatía inflamatoria: el resurgir de la biopsia endomiocárdica. *Rev Esp Cardiol.* 2016; 69:178-87. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2015.10.018>
29. Mavrogeni S, Manoussakis MN. Myocarditis as a complication of influenza A (H1N1): Evaluation using cardiovascular magnetic resonance imaging. *Hellenic J Cardiol.* 2010;51:379-80.
30. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, *et al.* Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:227-32. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00690-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00690-2)
31. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, *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. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2011.10.001>

32. Ginocchio CC. Detection of respiratory viruses using non-molecular based methods. *J Clin Virol.* 2007;40(Suppl.1):S11-4. [https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(07\)70004-5](https://doi.org/10.1016/S1386-6532(07)70004-5)
33. Babady NE. The FilmArray® respiratory panel: An automated, broadly multiplexed molecular test for the rapid and accurate detection of respiratory pathogens. *Expert Rev Mol Diagn.* 2013;13:779-88. <https://doi.org/10.1586/14737159.2013.848794>
34. Rand KH, Rampersaud H, Houck HJ. Comparison of two multiplex methods for detection of respiratory viruses: FilmArray RP and xTAG RVP. *J Clin Microbiol.* 2011;49:2449-53. <https://doi.org/10.1128/JCM.02582-10>
35. Popowitch EB, O'Neill SS, Miller MB. Comparison of the Biofire FilmArray RP, Genmark eSensor RVP, Luminex xTAG RVPv1, and Luminex xTAG RVP fast multiplex assays for detection of respiratory viruses. *J Clin Microbiol.* 2013;51:1528-33. <https://doi.org/10.1128/JCM.03368-12>