



Cardiocore

ISSN: 1889-898X

cardiocore@elsevier.com

Sociedad Andaluza de Cardiología

España

Montero-Cabezas, José M.

Tratamiento de la miocarditis y sus complicaciones

Cardiocore, vol. 47, núm. 4, diciembre, 2012, pp. 147-150

Sociedad Andaluza de Cardiología

Barcelona, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=277024669005>

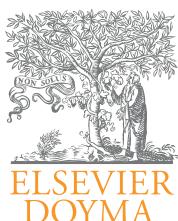
- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en [redalyc.org](http://redalyc.org)

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



## Preguntas y respuestas

# Tratamiento de la miocarditis y sus complicaciones

## Treatment of myocarditis and its complications

José M. Montero-Cabezas

Servicio de Cardiología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Histórica del artículo:*

Recibido el 18 de septiembre de 2012

Aceptado el 19 de septiembre de 2012

La miocarditis es una entidad clínico-patológica que cursa con una elevada incidencia de disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca. Aunque idealmente el tratamiento debería ir dirigido a la causa de la misma, lo cierto es que solo unos pocos estudios han demostrado la eficacia del abordaje etiológico en enfermedades inflamatorias concretas (sarcoidosis, miocarditis de células gigantes). Por este motivo, el objetivo principal del tratamiento de la miocarditis es el de soporte de la disfunción ventricular izquierda.

### Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Hasta el momento no se han realizado ensayos clínicos sobre el tratamiento específico de la insuficiencia cardíaca en el seno de la miocarditis, por lo que los únicos datos de los que disponemos provienen de estudios en animales. En general se deben seguir las recomendaciones de las guías clínicas para el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca<sup>1</sup>.

### Actividad física

La miocarditis es una causa no infrecuente de muerte súbita en deportistas (8,6 al 12%). Tras las primeras manifestaciones

clínicas de la enfermedad se debe evitar la actividad física aeróbica durante un período de hasta 6 meses. El ejercicio aeróbico mantenido demostró aumentar la mortalidad en roedores con miocarditis<sup>2</sup>. La reintroducción del ejercicio se debe posponer hasta comprobar la normalización de las dimensiones y de la función del ventrículo izquierdo, la ausencia de arritmias clínicamente significativas (ausencia en Holter de formas repetitivas o frecuentes de extrasístoles auriculares o ventriculares), la normalización de marcadores serológicos de inflamación y de insuficiencia cardíaca, y la normalización del electrocardiograma (aunque la persistencia de ligeros cambios en la repolarización no contraindica la práctica deportiva)<sup>3</sup>.

### Tratamiento farmacológico

#### Betabloqueantes

Han demostrado mejorar la función del ventrículo izquierdo y aumentar la supervivencia, además de disminuir el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca<sup>1</sup>. La ausencia de tratamiento betabloqueante en pacientes con miocarditis (especialmente aquellos con clase funcional avanzada e infiltrado inflamatorio en la biopsia endomiocárdica) se ha relacionado con un peor pronóstico<sup>4</sup>. Si bien es preferible

instaurarlos de forma precoz, se desaconseja su administración en situaciones de inestabilidad hemodinámica, descompensación aguda de insuficiencia cardíaca y en fases precoces de miocarditis fulminante. Estudios experimentales han mostrado que el efecto sobre la inflamación del miocardio es diferente según el tipo de betabloqueante: el carvedilol demostró efectos cardioprotectores en roedores con miocarditis autoinmune, ausentes en los tratados con metoprolol y propanolol<sup>2</sup>. Por otro lado, el metoprolol demostró efectos deletéreos en un modelo de miocarditis por virus coxackie B3, incrementando la inflamación, la necrosis y la mortalidad respecto a placebo<sup>2</sup>.

#### *Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina II*

El bloqueo del eje renina-angiotensina favorece el remodelado inverso miocárdico al reducir la progresión hacia la dilatación ventricular. En modelos murinos de miocarditis autoinmune el captopril, el losartán y el candesartán redujeron la inflamación, la necrosis y la fibrosis miocárdica. El olmesartán mejoró la función ventricular y ralentizó la progresión del remodelado en un modelo animal similar. Ambos grupos farmacológicos actúan como reguladores de la respuesta autoinmune, sin que ello cause un incremento de los agentes patógenos causantes de la enfermedad<sup>2</sup>.

#### *Antagonistas de la aldosterona*

Incrementan la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca y clase funcional avanzada (NYHA II-IV)<sup>1</sup>. Experimentalmente, la eplerenona mostró efectos antiinflamatorios en un modelo animal de miocarditis vírica al reducir la fibrosis y mejorar el remodelado<sup>2</sup>.

#### *Antagonistas del calcio*

En general se desaconseja su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica por su efecto inotrópico negativo (exceptuando el amlodipino y el felodipino). Sin embargo, en modelos murinos de miocarditis tanto el amlodipino como el pranidipino revelaron potenciales efectos beneficiosos, con reducción de la progresión de la disfunción ventricular y el remodelado negativo<sup>2</sup>.

#### *Diuréticos*

Se desconoce su impacto sobre la morbimortalidad en la insuficiencia cardíaca, aunque disminuyen la disnea y el edema, por lo que son ampliamente utilizados en pacientes con síntomas y signos de congestión, independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. La torasemida enlentece la progresión hacia la fase de miocardiopatía dilatada en modelos animales de miocarditis. Por otra parte, el tolvaptán (antagonista del receptor V2) ha demostrado ser eficaz en el manejo del edema en roedores con insuficiencia cardíaca y miocarditis, en los que genera una menor activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona en comparación con la furosemida, evitando potenciales desequilibrios electrolíticos.

#### *Digoxina*

Disminuye la morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca, si bien su uso a altas dosis se ha asociado a un

incremento de citoquinas proinflamatorias y del daño miocárdico en ratones con miocarditis<sup>2</sup>. Su uso concomitante con otros fármacos bradicardizantes (como los betabloqueantes) puede aumentar el riesgo de bloqueos auriculoventriculares y bradicardia extrema, por lo que esta combinación debe evitarse en la medida de lo posible.

#### *Antiinflamatorios no esteroideos y colchicina*

No existe indicación actual para su empleo en la miocarditis. Estudios en modelos murinos tratados con indometacina demostraron un significativo incremento de la mortalidad<sup>2</sup>. Actualmente su uso se restringe a pacientes con perimiocarditis y función sistólica normal en los que el dolor pericardítico no pueda ser tratado de otro modo.

#### *Soporte circulatorio mecánico y trasplante cardíaco*

En ocasiones, y pese al tratamiento médico óptimo, la miocarditis evoluciona hacia la inestabilidad hemodinámica y el desarrollo de shock cardiogénico, pudiendo requerir soporte circulatorio mecánico. Datos obtenidos de series de casos sugieren que los dispositivos de asistencia ventricular pueden emplearse como puente al trasplante o hasta la recuperación en la miocarditis aguda<sup>5</sup>. Los dispositivos de membrana de oxigenación extracorpórea se han usado también como puente al trasplante o la recuperación, pero habitualmente en pacientes con arritmias ventriculares sostenidas en los que las asistencias ventriculares son menos efectivas, y en una de las series descritas se ha comunicado el 80% de evolución hacia la recuperación<sup>6</sup>. Pese a la gravedad de la presentación inicial, el pronóstico de los casos fulminantes es excelente (60-80% de recuperación de la FEVI)<sup>7</sup>.

La tasa global de supervivencia tras el trasplante cardíaco en pacientes con miocarditis es similar a la de otras etiologías de insuficiencia cardíaca<sup>8</sup>.

## **Tratamiento de las arritmias**

La mayoría de las arritmias asociadas a miocarditis se resuelven tras la fase inflamatoria aguda, que puede extenderse durante varias semanas. Según las recomendaciones de las últimas guías clínicas para el manejo de las arritmias ventriculares, su tratamiento no presenta particularidades específicas<sup>9</sup>. El implante de marcapasos transitorio está indicado en pacientes que desarrollan bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado sintomático. El bloqueo auriculoventricular completo persistente es poco frecuente, excepto en el caso concreto de la miocarditis chagásica, en la que son frecuentes los defectos de conducción con progresión a bloqueo completo y las arritmias ventriculares. En los raros casos en los que se precise estimulación definitiva se recomienda evitar la estimulación apical derecha crónica si existe disfunción del ventrículo izquierdo, prefiriéndose la estimulación bicameral<sup>7</sup>. El significado pronóstico y el tratamiento de las taquicardias ventriculares no sostenidas en el seno de miocarditis no han sido bien establecidos.

El implante de desfibrilador en pacientes con miocarditis está indicado en la prevención secundaria tras paro cardíaco por fibrilación ventricular o tras taquicardia ventricular

sostenida sintomática. Asimismo, la terapia de resincronización se considera en casos de evolución a miocardiopatía dilatada con fracción de eyección <35%, bloqueo de rama izquierda y clase funcional NYHA II-IV<sup>10</sup>. El implante de estos dispositivos debe posponerse hasta pasada la fase aguda, dada la alta tasa de normalización de la función ventricular con el tratamiento convencional. En casos de mal pronóstico, tales como sarcoidosis o miocarditis de células gigantes, ha de considerarse el implante precoz de desfibrilador si se documenta bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado o taquicardia ventricular<sup>2</sup>.

## **Tratamiento etiológico: evidencia científica y nuevas perspectivas**

El tratamiento de la miocarditis desde el punto de vista de la causa subyacente no ha demostrado aún ser una alternativa eficaz. En los últimos años se han propuesto diversos abordajes terapéuticos en diferentes ensayos realizados, fundamentalmente basados en la modificación de la respuesta inmune (inmunosupresión, inmunoabsorción e inmunoglobulinas) o en la administración de agentes antivirales. La escasa homogenización de los resultados de los ensayos clínicos obedece a varias razones, entre las cuales destaca el alto grado de regresión espontánea de la miocarditis aguda y la ausencia de grupo control en la mayoría de los estudios. Por otro lado, existe gran controversia sobre la validez de los criterios de Dallas empleados en la interpretación histológica de las biopsias endomiocárdicas de dichos ensayos, dada su gran variabilidad interobservador y su incapacidad para detectar inflamación no celular<sup>11</sup>.

Se exponen a continuación las diferentes alternativas terapéuticas propuestas:

### **Inmunosupresión**

Los resultados de los diferentes estudios aleatorizados y controlados realizados con inmunosupresores en pacientes con miocarditis aguda no han demostrado claros beneficios, por lo que se desaconseja su uso rutinario; sin embargo, se han mostrado eficaces en miocarditis de origen autoinmune. En la miocarditis de células gigantes, el tratamiento con ciclosporina y corticoides combinados o no con azatioprina o murynomab aumenta la supervivencia de 3 a 12 meses respecto a placebo<sup>2</sup>. En miocarditis por sarcoidosis, el tratamiento precoz con corticoides a altas dosis mejora la función sistólica ventricular izquierda<sup>2</sup>. Además, en miocardiopatías inflamatorias con estudio histológico negativo para virus que no responden al tratamiento convencional, la administración de prednisona y azatioprina mejoró la función ventricular y disminuyó las dimensiones ventriculares de forma significativa en un estudio controlado<sup>2</sup>.

### **Tratamiento antiviral**

La presencia de genoma viral en muestras de biopsia endomiocárdica se ha empleado como guía en la evaluación de diferentes estrategias de tratamiento. La carga viral se asocia a una peor función sistólica y a un incremento de la tasa de

trasplante cardíaco y muerte<sup>7</sup>. El diagnóstico de miocarditis aguda se realiza habitualmente semanas después de la infección, lo que dificulta la administración precoz de agentes antivirales, por lo que la evidencia respecto a su empleo en casos agudos es escasa<sup>7</sup>. Modelos murinos de miocarditis tratados con ribavirina e interferón alfa mostraron una reducción de la severidad de las lesiones cardíacas y de la mortalidad<sup>7</sup>. El interferón beta fue probado con éxito con una cohorte de pacientes con miocardiopatía dilatada y carga viral persistente, evidenciándose una mejoría de la función sistólica del ventrículo izquierdo y la eliminación de la carga viral. Su posterior evaluación en un ensayo multicéntrico europeo confirmó la reducción de la carga viral miocárdica (en los casos producidos por enterovirus) y la mejoría de la clase funcional<sup>12</sup>.

### **Inmunoglobulinas**

Con efectos antivirales e inmunomoduladores demostrados en modelos experimentales, han sido evaluadas posteriormente en pacientes con miocardiopatía dilatada inflamatoria aguda, donde no hubo diferencias en cuanto a la mejoría de la función ventricular en la administración de inmunoglobulinas intravenosas respecto a placebo. Por ello, su uso no está recomendado de forma rutinaria en adultos. Sin embargo, en la población infantil su administración en la miocarditis aguda mejora la función del ventrículo izquierdo y la supervivencia<sup>7</sup>.

### **Inmunoabsorción**

Es una técnica que permite la extracción de anticuerpos producidos contra determinadas proteínas cardíacas en pacientes con miocarditis. Existen datos prometedores sobre su beneficio en humanos: mejoría de la función ventricular izquierda, marcadores humorales, clínicos y hemodinámicos de insuficiencia cardíaca, y disminución de la inflamación<sup>13</sup>. Sin embargo, su uso aún no está establecido, a la espera de evidencia de mayor peso.

## **Pronóstico**

La miocarditis aguda con función sistólica preservada goza de un pronóstico excelente, con una alta tasa de reversibilidad. Del mismo modo, la presentación fulminante de la enfermedad también posee un muy buen pronóstico a largo plazo si el tratamiento se instaura de forma precoz<sup>14</sup>.

Diferentes parámetros clínicos han demostrado ser útiles en la estimación del riesgo. La clase funcional, la disfunción ventricular derecha, las presiones pulmonares elevadas, el síncope, la disminución de las presiones sistólica, diastólica y media, la elevación de la frecuencia cardíaca y el QRS prolongado ( $\geq 120$  ms) se relacionan con mayores tasas de muerte y trasplante cardíaco<sup>15</sup>.

El valor pronóstico de la biopsia endomiocárdica ha sido validado en situaciones específicas con tratamiento y pronóstico bien definidos, siendo su valor limitado en el resto de escenarios. Así, la presencia de células gigantes o de infiltrado eosinófilo indica pobres perspectivas, con mayores tasas de trasplante cardíaco y muerte, así como datos histológicos

de sarcoidosis implican mayor probabilidad de precisar estimulación o desfibrilador. La presencia de infiltrados inflamatorios ha demostrado ser un predictor de riesgo de muerte y trasplante cardíaco en un estudio reciente, independientemente de la presencia o no de genoma viral o de los criterios de Dallas.

Respecto al tratamiento farmacológico, la ausencia de tratamiento betabloqueante se ha asociado con un mayor riesgo de trasplante cardíaco a 5 años<sup>4</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–847.
2. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:779–92.
3. Maron BJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, et al. Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1340–5.
4. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*. 2008;118:639–48.
5. Martin J, Sarai K, Schindler M, van de Loo A, Yoshitake M, Beyersdorf F. MEDOS HIA-VAD biventricular assist device for bridge to recovery in fulminant myocarditis. *Ann Thorac Surg*. 1997;63:1145–6.
6. Rajagopal SK, Almond CS, Laussen PC, Rycus PT, Wypij D, Thiagarajan RR. Extracorporeal membrane oxygenation for the support of infants, children, and young adults with acute myocarditis: a review of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Crit Care Med*. 2010;38:382–7.
7. Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009;360:1526–38.
8. Moloney ED, Egan JJ, Kelly P, Wood AE, Cooper Jr. LT. Transplantation for myocarditis: a controversy revisited. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1103–10.
9. Zipes D, Camm A, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114:e385–484.
10. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 Focused update of ESC guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1143–53.
11. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation*. 2006;113:593–5.
12. Schultheiss HP, Piper C, Sowade K, et al. The effect of subcutaneous treatment with interferon-beta-1b over 24 weeks on safety, virus elimination and clinical outcome in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118:3322.
13. Felix SB, Staudt A, Landsberger M, et al. Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoabsorption. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:646–52.
14. McCarthy III RE, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med*. 2000;342:690–5.
15. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Bohm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:398–405, 36.