

Miocarditis aguda: experiencia con tratamiento inmunosupresor e interferón-1 β



Immunosuppressive Therapy and Interferon-1 β in Acute Myocarditis

Sr. Editor:

La miocarditis aguda es una enfermedad inflamatoria del miocardio. La forma de presentación y su evolución son variables. En el 50-60% de los pacientes, el cuadro se resuelve de forma espontánea y el 20-40% fallece o precisa trasplante cardiaco^{1,2}. La mayoría de quienes presentan una evolución favorable mejora durante las primeras 2-4 semanas. La existencia de disfunción ventricular ha sido relacionada con una peor evolución¹⁻³.

Desde julio de 2008 hasta marzo de 2016 han ingresado en nuestro centro 32 niños (0-16 años) con miocarditis aguda. El 53% (17/32) tenía una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 35% y el 47% de estos (8/17) falleció o necesitó trasplante. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la biopsia endomiocárdica (BEM), pero al tratarse de una técnica no exenta de riesgos, esta no se realiza de forma sistemática³. Algunos tratamientos inmunosupresores o antivíricos podrían ser útiles en la fase subaguda o crónica⁴⁻⁶.

El interferón-1 β (IFN-1 β) es una molécula segregada por células del sistema inmunitario, principalmente fibroblastos. Sus niveles séricos están disminuidos en pacientes con miocarditis y persistencia de virus en miocardio⁶ y se ha descrito su utilidad en pacientes con miocardiopatía dilatada y detección de virus mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR)^{5,6}. Además, el tratamiento inmunosupresor podría ser útil en pacientes con miocardiopatía inflamatoria y PCR vírica negativa⁴. Por todo ello, desde febrero de 2015 en nuestro centro se instaura tratamiento específico según protocolo en aquellos pacientes con miocarditis aguda y una FEVI < 35%, los cuales tras 2 semanas de evolución no presentan ningún signo ecocardiográfico de mejoría. El diagnóstico de sospecha se realiza a partir de un cuadro clínico y exploraciones complementarias compatibles, incluida cardiorensonancia magnética³. La BEM se realiza en los pacientes con una evolución clínica desfavorable antes de decidir una estrategia terapéutica. Se lleva a cabo estudio histológico, inmunohistoquímico y determinación de PCR víricas. El diagnóstico de miocarditis se establece por la existencia de > 14 leucocitos con > 7 linfocitos/mm².

Los pacientes con inflamación y PCR negativa reciben tratamiento con metilprednisolona y micofenolato de mofetilo durante 6 meses. Utilizamos micofenolato en lugar de azatioprina por sus menores efectos secundarios⁴. Cuando la PCR vírica en miocardio es positiva, iniciamos tratamiento con IFN-1 β subcutáneo durante 6 meses (Betaferon® a una dosis de 4 millones de unidades administradas 3 días por semana^{5,6}) y tratamiento antivírico específico si se dispone de él. Añadimos metilprednisolona si existe infiltrado inflamatorio.

Describimos nuestra experiencia con 4 casos. Las características de los pacientes están detalladas en la tabla. Tres fueron derivados desde otros centros para valoración de trasplante y el cuarto ingresó con *shock* cardiogénico. Todos tenían afección grave del ventrículo izquierdo con una FEVI media al ingreso del 24,7% (DE: \pm 7,3) y un diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo con una puntuación Z media de 6,7 (DE: \pm 3,4). El paciente con *shock* cardiogénico precisó asistencia circulatoria con oxigenador extracorpóreo de membrana. En este paciente, la BEM se realizó el primer día junto con una septostomía de descarga. En el resto, la BEM se realizó a los 53 días (DE: \pm 22) del diagnóstico. El acceso fue por vía femoral en el paciente con oxigenador extracorpóreo de membrana y yugular en el resto. Las muestras se obtuvieron del lado derecho del septo interventricular. No hubo complicaciones durante el procedimiento. Dos pacientes presentaban inflamación con PCR en miocardio y sangre periférica negativa y otros 2, inflamación con PCR en miocardio y sangre periférica positiva frente a parvovirus B19. El tratamiento específico se inició tras el resultado de la BEM. La FEVI media antes del inicio del tratamiento era del 26% (DE: \pm 6). En la actualidad, 3 pacientes han finalizado el tratamiento y el cuarto lo lleva recibiendo 4 meses. Tras un tiempo medio de seguimiento de 7 meses (DE: \pm 2,4) la fracción de eyección media es del 55,2% (\pm 10,2%, $p = 0,01$). Dos pacientes han evolucionado a la curación y 2 han mejorado, pero presentan disfunción residual. Los 2 pacientes curados presentaron infección por parvovirus B19 y se los trató con IFN-1 β . Como complicaciones, los pacientes tratados con IFN-1 β presentaron un aumento de transaminasas (valores máximos de AST/ALT de 500/150 UI/l) que se resolvió tras suspensión temporal del fármaco (5 días) y no reapareció al reintroducirlo.

Como conclusión, consideramos que el IFN-1 β y el tratamiento inmunosupresor pueden resultar beneficiosos en pacientes con miocarditis aguda. La BEM es imprescindible antes de iniciar un tratamiento. Es necesario la realización de estudios multicéntricos

Tabla

Características basales y posteriores al tratamiento de nuestros pacientes

	1	2	3	4
Edad en el momento del diagnóstico (meses)	26	26	36	26
Sexo	M	V	M	V
Cuadro clínico	IC	IC	SC	SC
Tratamiento de soporte	FV	FV	FV	FV + ECMO
FEVI en el momento del diagnóstico	17	32	30	20
DTDVI en el momento del diagnóstico (puntuación Z)	10,4	3	8,65	4,8
Tiempo del diagnóstico-BEM (días)	39	32	76	0
Tiempo del diagnóstico-tratamiento (días)	50	33	77	6
BEM	Inflamación	Inflamación	Inflamación	Inflamación
PCR en miocardio	Negativa	Parvovirus	Parvovirus	Negativa
PCR en sangre	Negativa	Parvovirus	Parvovirus	Negativa
FEVI tras 1 mes de tratamiento	34	35	50	52
FEVI actual	44	63	65	48
DTDVI actual (puntuación Z)	6,3	1,3	3	1,4

BEM: biopsia endomiocárdica; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FV: fármacos vasoactivos; IC: insuficiencia cardiaca; M: mujer; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; SC: *shock* cardiogénico; V: varón.

prospectivos y de distribución aleatoria para definir la utilidad de estos tratamientos en pediatría.

Ferran Gran^{a,*}, María Martínez-Villar^b, Pere Soler-Palacín^c, Aurora Fernández-Polo^d, Pedro Betrián^a y Dimpna C. Albert^a

^aUnidad de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^bServicio de Pediatría, Hospital Vega Baja, Orihuela, Alicante, España

^cUnidad de Enfermedades Infecciosas e Inmunodeficiencias Pediátricas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^dServicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: fgranipina@gmail.com (F. Gran).

On-line el 8 de agosto de 2016

BIBLIOGRAFÍA

1. Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec GW. Viral myocarditis—diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:670–80.
2. 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;69:178–87.
3. Caforio A, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, 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;34:2636–48.
4. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J.* 2009;30:1995–2002.
5. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, et al. Interferon-β Treatment Eliminates Cardiotropic Viruses and Improves Left Ventricular Function in Patients with Myocardial Persistence of Viral Genomes and Left Ventricular Dysfunction. *Circulation.* 2003;107:2793–8.
6. Kühl U, Lassner D, von Schlippenbach J, Poller W, Schultheiss HP. Interferon-Beta Improves Survival in Enterovirus-Associated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1295–6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recresp.2016.05.017>

Tako-tsubo invertido provocado por feocromocitoma



Inverted Tako-tsubo Induced by Pheochromocytoma

Sr. Editor:

Los tumores productores de catecolaminas son una entidad de baja incidencia y su inicio con toxicidad miocárdica es excepcional. La variante de *tako-tsubo* invertida es menos frecuente, ocurre en pacientes más jóvenes y la alteración electrocardiográfica habitual es la depresión del ST-T. Además, esta variante se asocia con mayor incidencia de *shock* cardiogénico, arritmias e insuficiencia renal¹.

Describimos el caso de una mujer de 52 años con antecedentes de hipertensión arterial de larga evolución, en tratamiento con enalapril y ecocardiograma reciente sin cardiopatía estructural. Acude al servicio de urgencias por cefalea intensa de inicio brusco y malestar general. La presión arterial, el electrocardiograma (figura 1A) y la radiografía de tórax en el momento del ingreso fueron normales. Durante su estancia en urgencias, comenzó con cuadro de desorientación, obnubilación y vómitos, y se documentó presión arterial de 210/100. Se realizó analítica, con resultado anodino, y una tomografía computarizada de cráneo, en la cual no se observaron datos patológicos. Posteriormente, la paciente refirió episodio de dolor precordial de características isquémicas, por lo que se repitió un electrocardiograma en que se puso de manifiesto depresión del ST en V₅-V₆, II, III y aVF (figura 1B). Se realizó ecocardiograma urgente, que mostró disfunción ventricular moderada-grave con contractilidad del ápex preservada (vídeo 1 del material suplementario). Con estos hallazgos se decidió realizar cateterismo sin observarse lesiones obstructivas ni vasoespamo y con adecuado flujo coronario (TIMI III; vídeos 2 y 3 del material suplementario). En la ventriculografía se documentaron hallazgos similares al ecocardiograma realizado, compatible con *tako-tsubo* invertido (figura 1C). Dada la existencia de episodios de crisis hipertensiva, se realizó angiografía de las arterias renales que pusieron de manifiesto ausencia de estenosis y neoformación vascular que se dirige hacia el polo superior renal derecho (figura 2A). El pico enzimático de creatinina fue 613 U/l y de TnT_{hs}, 1.707 ng/dl. Varias horas después de la realización del

cateterismo, la paciente presentó nueva crisis hipertensiva y deterioro hemodinámico que necesitó ventilación mecánica invasiva, soporte vasoactivo con noradrenalina hasta 1,1 μg/kg/min, dobutamina hasta 18 μg/kg/min y balón de contrapulsación. Se realizó un nuevo ecocardiograma en que se observó en el plano subcostal adyacente a la vena cava inferior una masa de unos 5 cm (figura 2B). La tomografía computarizada de abdomen confirmó la existencia de masa suprarrenal derecha (figura 2C). Al persistir inestable hemodinámicamente (*shock* cardiogénico con 2 episodios de taicardia ventricular y parada cardiorrespiratoria) se decidió instaurar sistema con oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO) venoarterial con canulación distal a las 24 horas tras el implante del balón de contrapulsación intraaórtico que permite una bajada escalonada de las catecolaminas. Al tercer día del soporte circulatorio con ECMO se puso de manifiesto recuperación de la función ventricular (vídeo 4 del material suplementario), lo que logró la retirada progresiva del soporte circulatorio y vasoactivo. Tras inicio de bloqueadores alfa y posteriormente de bloqueadores beta se realizó suprarrenalectomía derecha. Los hallazgos anatómopatológicos (células necróticas poco diferenciadas) y analíticos (cromogranina A, 594 ng/ml [0-100]; metanefrina, 203 pg/ml [0-90], y normetanefrina, 414 pg/ml [0-180] en plasma) fueron compatibles con feocromocitoma.

Se presenta el caso de un *tako-tsubo* invertido con *shock* cardiogénico, provocado probablemente por una liberación masiva de catecolaminas por el feocromocitoma. Dicho patrón en el contexto de este tumor se describió por primera vez por parte de un grupo español en 2006². Respecto al diagnóstico analítico, la utilización de catecolaminas exógenas podría provocar falsos positivos, por lo que se recomienda realizar la determinación tras el cese del soporte vasoactivo y compararlo una vez extirpado el tumor. En el caso presentado, se produjo normalización de dichas cifras en el seguimiento. Se han propuesto distintos mecanismos de toxicidad mediada por catecolaminas, como la excesiva estimulación simpática, el incremento del inotropismo, del cronotropismo y de la poscarga³. Asimismo, la activación alfa-adrenérgica podría causar vasoespamo y toxicidad miocárdica directa al incrementar la permeabilidad sarcomérica y elevar las concentraciones intracelulares de calcio⁴. En cuanto a la suscepti-