

# Sarcoidosis cardíaca. Estado del arte

Edison Muñoz-Ortiz<sup>1</sup>, Edwin Arévalo-Guerrero<sup>1</sup>, Pedro Abad<sup>2</sup>, Juan Manuel Sénior<sup>3</sup>

## RESUMEN

La sarcoidosis es una enfermedad infrecuente de etiología desconocida, descrita hace más de 80 años, y caracterizada por un trastorno multisistémico con presencia de lesiones granulomatosas no caseificantes. El compromiso cardíaco es variable según la región estudiada, pero en general se acepta que 5 % de los pacientes con sarcoidosis sistémica tienen infiltración cardíaca con evidencia clínica; sin embargo, estudios de autopsia indican que hasta 20 % a 30 % de los pacientes con sarcoidosis tienen afectación miocárdica.

Se han propuesto factores ambientales, ocupacionales e infecciosos como los disparadores del proceso en individuos con predisposición genética. La sarcoidosis cardíaca puede tener un amplio espectro de presentaciones e incluso puede ser asintomática; las manifestaciones más frecuentes son por falla cardíaca, alteraciones del ritmo cardíaco y arritmias ventriculares letales. El tratamiento incluye medicamentos para la falla cardíaca, esteroides e inmunosupresores, tratamiento de las arritmias letales con ablación y/o cardiodesfibrilador implantable y, en casos avanzados, el trasplante cardíaco.

## PALABRAS CLAVE

*Arritmias; Insuficiencia cardíaca; Sarcoidosis*

## SUMMARY

### Cardiac sarcoidosis. State of the art

Sarcoidosis is a rare disease of unknown etiology, described over 80 years ago. It is a multi-systemic disorder characterized by the presence of granulomatous lesions without caseation.

---

<sup>1</sup> Cardiólogo, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Profesor de Cardiología Clínica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Radiólogo, Fundación Instituto de Alta Tecnología Médica (IATM), Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Cardiólogo intervencionista, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Coordinador del posgrado en Cardiología Clínica y Cardiología Intervencionista, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Juan Manuel Sénior; mmbt@une.net.co

Recibido: enero 24 de 2016

Aceptado: abril 04 de 2016

Cómo citar: Muñoz-Ortiz E, Arévalo-Guerrero E, Abad P, Sénior JM. Sarcoidosis cardíaca. Estado del arte. Iatreia. 2016 Oct-Dic;29(4):458-469. DOI 10.17533/udea.iatreia.v29n4a07.

Cardiac involvement varies according to the region, but it is generally accepted that 5 % of patients with systemic sarcoidosis have cardiac infiltration with clinical evidence; however, autopsy studies indicate that up to 20 % to 30 % of patients with sarcoidosis have myocardial involvement. Several factors -environmental, occupational and infectious- have been proposed as triggers of the process in individuals with genetic predisposition. Cardiac sarcoidosis may have a wide range of presentations and may even be asymptomatic; the most common manifestations are heart failure, abnormal heart rhythm and lethal ventricular arrhythmias. Treatment includes medications for heart failure, steroids and immune-suppressants, management of lethal arrhythmias with ablation and/or implantable cardioverter defibrillator and cardiac transplantation in severe cases.

## KEY WORDS

*Arrhythmias; Heart Failure; Sarcoidosis*

## RESUMO

### Sarcoidose cardíaca. Estado da arte

A sarcoidose é uma doença infrequente de etiologia desconhecida, descrita há mais de 80 anos, e caracterizada por um transtorno multissistêmica com presença de lesões granulomatosas não caseificantes. O compromisso cardíaco é variável segundo a região estudada, mas em geral se aceita que 5 % dos pacientes com sarcoidose sistêmica têm infiltração cardíaca com evidência clínica; porém, estudos de autopsia indicam que até 20 % a 30 % dos pacientes com sarcoidose têm afetação miocárdica.

Se há proposto fatores ambientais, ocupacionais e infecciosos como os disparadores do processo em indivíduos com predisposição genética. A sarcoidose cardíaca pode ter um amplo espectro de apresentações e incluso pode ser assintomática; as manifestações mais frequentes são por falha cardíaca, alterações do ritmo cardíaco e arritmias ventriculares letais. O tratamento inclui medicamentos para a falha cardíaca, esteroides e imunossupressores, tratamento das arritmias letais com ablação e/ou cardiodesfibrilador implantável e, nos casos avançados, o transplante cardíaco.

## PALAVRAS CHAVE

*Arritmias; Insuficiência cardíaca; Sarcoidose*

## INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad infrecuente de etiología desconocida, descrita hace más de 80 años, caracterizada por un trastorno multisistémico con presencia de lesiones granulomatosas no caseificantes (1), generalmente con compromiso pulmonar y ganglionar, asintomático en la mitad de los casos, pero que puede afectar otros órganos. El compromiso cardíaco es variable según la región estudiada, pero en general se acepta que 5 % de los pacientes con sarcoidosis sistémica tienen infiltración cardíaca con evidencia clínica; sin embargo, estudios de autopsia indican que hasta 20 % a 30 % de los pacientes con sarcoidosis tienen afectación miocárdica (2). Kandolin y colaboradores (3) informaron en un estudio de 110 pacientes en un período de 25 años (1988 a 2012), que cerca de dos terceras partes tenían sarcoidosis cardíaca aislada.

La enfermedad ha sido reportada en todo el mundo, con tasas de prevalencia entre 4,7 y 64 por cada 100.000 personas, más altas en el norte de Europa y en afroamericanos, con predominio en mujeres (2). En un estudio finlandés reciente (3) se encontró que la prevalencia de la enfermedad ha aumentado en los últimos años, posiblemente por la mayor tasa de detección, al pasar de 0,31 por 100.000 adultos entre 2008 y 2012 a 2,2 por 100.000 adultos en 2012 (3). Los sitios afectados con mayor frecuencia son el pulmón y los nódulos linfáticos torácicos, pero los granulomas no caseificantes pueden aparecer casi en cualquier órgano, más comúnmente en la piel, el hígado, el sistema gastrointestinal, los ojos y el sistema nervioso central (4).

Debido a su baja frecuencia, la evidencia disponible sobre su diagnóstico y tratamiento es escasa, por lo que las recomendaciones disponibles provienen de estudios observacionales, experiencia clínica y opinión de expertos.

## METODOLOGÍA

Se revisó la literatura sobre el tema; se utilizaron en búsqueda avanzada los términos MESH "cardiac" y "sarcoidosis" sin limitación por idioma o fecha de

publicación. Se obtuvieron 2033 referencias en PubMed, 31.747 en EMBASE, 70 en Epistemonikos, 12 en LILACS y 1 en SciELO; no se incluyó búsqueda de literatura gris. Se retiraron por revisión de título los artículos no relacionados con el tema (27 090), por evaluación del título y resumen de reportes de sarcoidosis en general (1594), y las publicaciones duplicadas (5079); quedaron 100 artículos para revisión completa, de los cuales se incluyeron 51 en el artículo final por consenso de tres de los autores. La mayoría de los estudios incluidos corresponden a revisiones de la literatura, algunos son estudios de cohortes y casos y controles. No se logró recuperar ningún ensayo clínico aunque se hizo una búsqueda avanzada para el tratamiento de la enfermedad con la estrategia PIS (Paciente, Intervención, Estudio), con los términos: (“immunosuppressive agents”[Pharmacological Action] OR “immunosuppressive agents”[MeSH Terms] OR (“immunosuppressive”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR “immunosuppressive agents”[All Fields] OR “immunosuppressive”[All Fields]) OR (“infliximab”[MeSH Terms] OR “infliximab”[All Fields]) AND (“infliximab”[MeSH Terms] OR “infliximab”[All Fields]) OR (“azathioprine”[MeSH Terms] OR “azathioprine”[All Fields]) OR (“methotrexate”[MeSH Terms] OR “methotrexate”[All Fields]) OR (“cyclophosphamide”[MeSH Terms] OR “cyclophosphamide”[All Fields]) OR (“steroids”[MeSH Terms] OR “steroids”[All Fields]) OR (“adrenal cortex hormones”[MeSH Terms] OR “adrenal”[All Fields] AND “cortex”[All Fields] AND “hormones”[All Fields]) OR “adrenal cortex hormones”[All Fields] OR “corticosteroid”[All Fields]) AND ((((((single blind[tw] OR single blinded[tw] OR single blindedly[tw] OR single blindedness[tw] OR single blinding[tw] OR single blindly[tw] OR single blindness[tw]) OR “double-blind method”[MeSH Terms] OR clinical trial[pt]) OR (random allocated[tw] OR random allocation[tw] OR random allocations[tw])) OR “randomized controlled trials as topic”[MeSH Terms] OR randomized controlled trial[pt])) AND (“heart”[MeSH Terms] OR “heart”[All Fields] OR “cardiac”[All Fields]) AND (“sarcoidosis”[MeSH Terms] OR “sarcoidosis”[All Fields])).

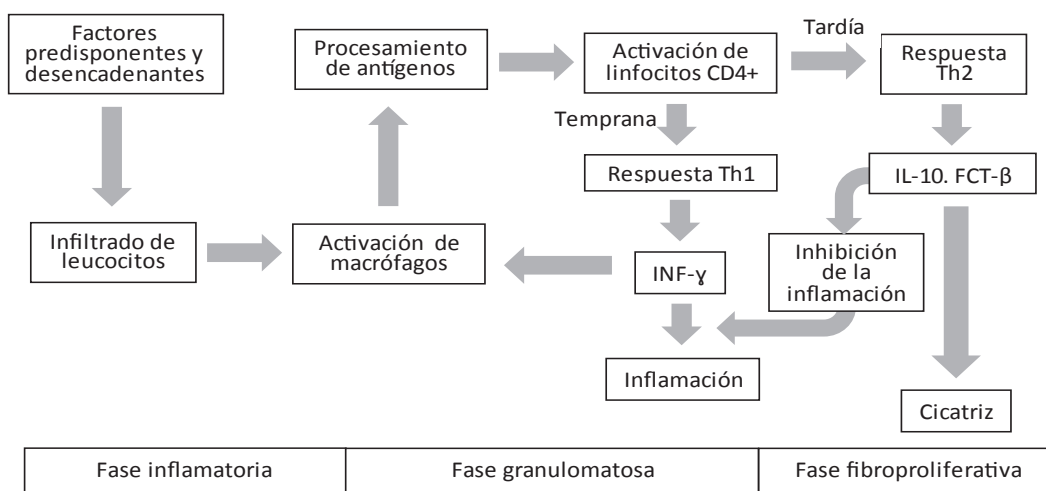
## FISIOPATOLOGÍA

La etiología de la enfermedad sigue siendo desconocida, pero se han propuesto factores ambientales,

ocupacionales e infecciosos como los disparadores del proceso en individuos con predisposición genética, en los que la aparición de los granulomas no caseificantes sería la vía final común de la exposición antigénica y la inmunidad celular adquirida (1). El estudio de Newman y colaboradores (5), en 706 casos de sarcoidosis e igual número de controles, encontró asociación con trabajo en áreas con olores a humedad (bioaerosoles microbianos) (OR: 1,62; IC: 1,24-2,11) y con la exposición ocupacional a insecticidas (OR: 1,61; IC: 1,13-2,28), en contraposición al tabaquismo, que se comportó como un factor protector (OR: 0,65; IC: 0,51-0,82). También se han propuesto diferentes microorganismos como agentes etiológicos, los cuales desarrollarían la enfermedad por mimetismo molecular; entre las bacterias sospechosas se incluyen *Propionibacterium acnes* y las micobacterias incluyendo *Mycobacterium tuberculosis*, pero, además, agentes virales como el de Epstein-Barr, hepatitis C y VIH (6,7).

Se han demostrado asociaciones con el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA por su sigla en inglés), entre otros con el HLA-DRB1\*03 que parece predisponer a la enfermedad con resolución espontánea, mientras que los alelos HLA-DRB1\*14 y HLA-DRB1\*15 llevarían a una presentación crónica (8). Pero no se han encontrado factores específicos que expliquen el compromiso cardíaco.

Una vez iniciado el proceso, se da una primera fase histopatológica de inflamación y edema con infiltrados leucocitarios; luego empieza una etapa de formación de granulomas no caseificantes, que pueden resolverse o progresar a fibrosis, y que aparecen por activación inicial de linfocitos T diferenciados tipo 1, que al producir interferón gamma activan los macrófagos generando la respuesta inflamatoria con formación de los granulomas; posteriormente, una vez avanzada la enfermedad, aparece una etapa fibroproliferativa en la que los linfocitos T tipo 2 producen citocinas inhibitoras como interleucina 10 y factor de crecimiento tumoral beta que atenúan la respuesta inflamatoria llevando a la fase cicatricial (figura 1). Desde el punto de vista terapéutico, las primeras dos etapas pueden responder al uso de esteroides y terapia inmunomoduladora, mientras que la fase cicatricial tiene poca respuesta a las terapias (1,9)



**Figura 1. Fisiopatología de la sarcoidosis cardíaca.** INF- $\gamma$ : interferón gamma; IL-10: interleucina 10; FCT- $\beta$ : factor de crecimiento tumoral beta

## CLÍNICA

La sarcoidosis cardíaca puede ser asintomática o tener un amplio espectro de presentaciones. En varias series de pacientes con sarcoidosis extracardíaca se ha encontrado en imágenes afectación cardíaca asintomática, especialmente en resonancia magnética cardíaca con protocolo de realce tardío, con frecuencia variable entre 3,7 % y 54,9 % (10-16).

Las manifestaciones clínicas dependen de los sitios infiltrados por granulomas. La infiltración miocárdica puede llevar a disfunción ventricular izquierda y/o derecha, aunque esto suele indicar enfermedad avanzada; se observa en 25 % a 75 % de los pacientes sintomáticos (9); sin embargo, en la actualidad, estos porcentajes podrían ser menores, pues se estudia tempranamente a los pacientes con sospecha diagnóstica de sarcoidosis extracardíaca y el diagnóstico y el tratamiento se hacen antes de que aparezca la disfunción ventricular. El compromiso ventricular derecho afecta la función sistólica del ventrículo izquierdo y es tan común o incluso más frecuente que la disfunción de este último. El pronóstico de la falla cardíaca secundaria a sarcoidosis depende de la gravedad de los síntomas (clase funcional) y del grado de disfunción ventricular (1).

Otras manifestaciones importantes son secundarias al compromiso granulomatoso del sistema de conducción, que puede llevar al bloqueo cardíaco cuando se infiltra el septo ventricular basal; dicho bloqueo puede aparecer en 23 % a 30 % de los casos, además de bloqueos de rama en 12 % a 32 % (9). Por lo general, en pacientes con sarcoidosis cardíaca los bloqueos auriculoventriculares se presentan a edades menores que los debidos a otras etiologías, lo que hace parte del diagnóstico diferencial. En estudios de autopsia también se han descrito granulomas subendocárdicos en el nodo sinusal, que pueden llevar a varios grados de disfunción (1).

Las arritmias supraventriculares se han asociado a la infiltración granulomatosa del miocardio auricular; en diferentes series se han presentado en 23 % a 36 % de los casos (1,17,18); la fibrilación auricular es la arritmia más frecuente y se ha asociado a la dilatación de la aurícula izquierda (18). Las arritmias supraventriculares y ventriculares se han encontrado en las etapas inflamatoria y fibrocicatricial de la sarcoidosis cardíaca (1); se ha descrito la taquicardia ventricular en 23 % de pacientes, y la muerte súbita ocurre en 25 % a 65 % de estos casos (9). Con el cardiodesfibrilador implantable se ha logrado disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes (2). El control de las

arritmias, sea farmacológico o por ablación, suele ser difícil debido a la infiltración granulomatosa difusa de la sarcoidosis (1).

## DIAGNÓSTICO

La sarcoidosis cardíaca se debe buscar en todo paciente con diagnóstico establecido de sarcoidosis extracardíaca, o en aquellos sin diagnóstico previo de sarcoidosis, pero con cardiopatía, bloqueo auriculoventricular o taquicardia ventricular de etiología no clara (1). Se han establecido diferentes criterios para llegar al diagnóstico de sarcoidosis cardíaca, pero no hay estudios con resultados claros acerca de

su sensibilidad y especificidad. Se recomienda el uso de los criterios propuestos por la Sociedad del Ritmo Cardíaco (HRS, por su sigla en inglés) en su documento de consenso de expertos para el diagnóstico y tratamiento de las arritmias asociadas con sarcoidosis cardíaca (2) (tabla 1 y figura 2). Estos criterios establecen dos rutas para llegar al diagnóstico, bien sea histológica o clínicamente mediante estudios no invasivos. Son criterios sencillos e incluyen las modalidades de imagen nuevas y mejor validadas para llegar a un diagnóstico certero; sin embargo, se debe aclarar que se requieren estudios prospectivos que los validen y comparen con los otros disponibles en términos de sensibilidad y especificidad.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de sarcoidosis cardíaca propuestos por la Sociedad del Ritmo Cardíaco**

<p>Hay dos formas de diagnosticar la sarcoidosis cardíaca:</p> <ol style="list-style-type: none"><li><b>1. Diagnóstico histológico del tejido miocárdico</b> La sarcoidosis cardíaca se diagnostica en presencia de granulomas no caseificantes en el estudio histológico del tejido miocárdico sin una causa alternativa identificada (incluyendo tinciones negativas para microorganismos si son aplicables)</li><li><b>2. Diagnóstico clínico de estudios invasivos y no invasivos</b> Es probable* la sarcoidosis cardíaca si:<ol style="list-style-type: none"><li>Hay diagnóstico histológico de sarcoidosis extracardíaca y</li><li>Está presente uno o más de los siguientes:<ul style="list-style-type: none"><li>• Cardiomiopatía y/o bloqueo cardíaco que responde a esteroides con o sin inmunosupresores</li><li>• Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo reducida no explicada (&lt; 40 %)</li><li>• Taquicardia ventricular sostenida no explicada (espontánea o inducida)</li><li>• Bloqueo cardíaco de segundo grado Mobitz II o de tercer grado</li><li>• Captación parcheada en la tomografía cardíaca por emisión de positrones (patrón compatible con sarcoidosis cardíaca)</li><li>• Realce tardío de gadolinio en la resonancia magnética cardíaca (patrón compatible con sarcoidosis cardíaca)</li><li>• Captación de galio positiva (patrón compatible con sarcoidosis cardíaca)</li></ul></li><li>y</li><li>Se han excluido razonablemente otras causas de las manifestaciones cardíacas</li></ol></li></ol> <p>*En general "compromiso probable" se considera adecuado para establecer el diagnóstico clínico de sarcoidosis cardíaca</p>
--

## Radiografía de tórax

No hay cambios específicos que sugieran la enfermedad. Usualmente se observa cardiomegalia cuando

hay compromiso cardíaco. Si coexiste con enfermedad pulmonar se pueden observar adenopatías hiliares y cambios parenquimatosos.

## Ecocardiografía

Permite detectar la cardiopatía, pero no determina ni sugiere la etiología; la imagen usual es la de una cardiopatía dilatada, con hipocinesia global, aunque pueden observarse alteraciones segmentarias de la contractilidad y disfunción diastólica. Un hallazgo típico, pero infrecuente, es el adelgazamiento del septum basal anterior, que en un paciente joven con cardiopatía dilatada es muy sugestivo de sarcoidosis (19). Con menor frecuencia puede simular una cardiomiopatía hipertrófica (20,21).

## Resonancia magnética

Las imágenes de realce tardío son fundamentales para apoyar el diagnóstico de sarcoidosis cardíaca; sin embargo, no hay un patrón patognomónico para establecerlo con esta modalidad de imagen. Se recomienda que un cardiólogo o un radiólogo con experiencia interprete las imágenes en el contexto del cuadro clínico. El patrón de realce tardío descrito más a menudo es el de una o más regiones parcheadas, que generalmente respetan el endocardio y sin la distribución de un infarto previo; sin embargo, pueden encontrarse patrones típicos de infarto agudo de miocardio (2). Por otro lado, las imágenes en T2 y las de realce temprano con gadolinio pueden detectar inflamación aguda en las fases más tempranas de la enfermedad (22).

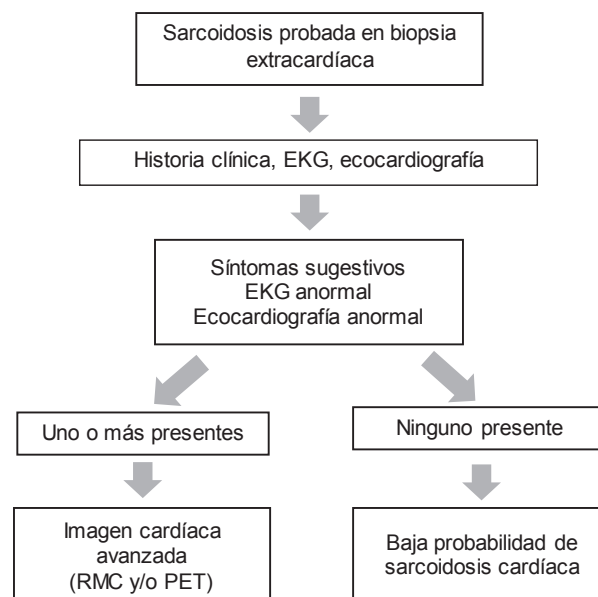
## Tomografía por emisión de positrones

El uso de la tomografía por emisión de positrones (PET, por su sigla en inglés) con <sup>18</sup>F-fluorodeoxiglucosa es una alternativa para la detección de enfermedad inflamatoria activa en el miocardio, fase en la cual podría revertirse con la terapia inmunosupresora. Se han descrito tres patrones de captación en pacientes con sarcoidosis cardíaca, conocidos como focal, difuso y focal sobre difuso; el más característico es el patrón focal, que puede o no acompañarse de defectos de perfusión en reposo y de anomalías en el movimiento de la pared (23).

## Biopsia endomiocárdica

En general, en el paciente con sospecha de sarcoidosis se prefiere tomar la muestra para biopsia de un tejido

extracardiaco como nódulos linfáticos o pulmón, dados su buen rendimiento diagnóstico y el bajo riesgo de complicaciones; sin embargo, en casos de sarcoidosis cardíaca aislada, o cuando no se ha logrado llegar al diagnóstico con muestras de tejido extracardiaco, la biopsia endomiocárdica puede ser una alternativa para confirmarlo. La presencia de granulomas no caseificantes es casi patognomónica para el diagnóstico de la enfermedad; sin embargo, se debe tener en cuenta que la biopsia endomiocárdica tiene baja sensibilidad, dado el patrón parcheado característico del compromiso cardíaco en la sarcoidosis, por lo que es positiva en menos del 25 % de los casos (24). Para mejorarle la sensibilidad, se ha propuesto la obtención de muestras guiadas por estudio electrofisiológico (mapeo electroanatómico), o por imágenes (resonancia magnética cardíaca o PET) (2). Desde el punto de vista histológico, se debe hacer diagnóstico diferencial con la miocarditis de células gigantes; la presencia de daño del miocito, de eosinófilos y de focos de miocarditis linfocítica favorece el diagnóstico de miocarditis de células gigantes, mientras que los granulomas y la fibrosis son más frecuentes en la sarcoidosis cardíaca.



**Figura 2. Proceso diagnóstico de la sarcoidosis cardíaca.** Modificado de Birnie y colaboradores (2). EKG: Electrocardiograma, RMC: Resonancia magnética cardíaca, PET: Tomografía por emisión de positrones



## TRATAMIENTO

La terapia farmacológica está dirigida por las guías estándar de falla cardíaca con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), betabloqueadores, antialdosterónicos, todos a las dosis máximas toleradas. Las terapias avanzadas como resincronización, dispositivos de asistencia ventricular y trasplante también hacen parte de las opciones para considerar de acuerdo con las guías de falla cardíaca; pero se deberá tener presente qué tan avanzado es el compromiso multisistémico, especialmente a la hora de plantear la opción de trasplante cardíaco.

### Corticosteroides

Se debe iniciar el tratamiento de forma precoz e intensiva (25-29) en pacientes con sarcoidosis cardíaca que en las imágenes tengan signos de inflamación activa (edema en T2 en la resonancia magnética cardíaca o la PET) y que presentan disfunción grave del ventrículo izquierdo, debido a que una vez se progresa de la fase granulomatosa a la fibrótica la terapia inmunosupresora tiene poca capacidad para alterar el curso de la enfermedad (28). A pesar de la escasez de estudios con asignaciones aleatorias y controladas se acepta ampliamente que la terapia inicial debe ser con corticosteroides, pero siguen siendo controvertidas la dosis óptima y la duración del tratamiento.

*Función ventricular:* los datos reportados en la literatura indican que la terapia con esteroides se asocia con el mantenimiento de la función ventricular en pacientes que la tienen normal en el momento del diagnóstico; además, pueden ayudar a mejorar la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en pacientes con disfunción leve a moderada; y generalmente no hay mejoría en los pacientes con disfunción grave del ventrículo izquierdo (26). La prednisona se inicia a la dosis de 30 a 40 mg/día durante 8-12 semanas, con disminución gradual durante un período de meses hasta que se establece una dosis de mantenimiento efectiva mínima.

*Arritmias:* por sí solos, los esteroides son inefectivos para prevenir la taquicardia ventricular tanto la no sostenida como la sostenida. Solo ha habido un estudio que mostró disminución de los complejos ventriculares prematuros, pero en pacientes con fracción de

expulsión del ventrículo izquierdo mayor de 35 % (30). Pese a la poca evidencia, la inmunosupresión sigue siendo indicación IIa en pacientes con sarcoidosis cardíaca con frecuentes ectopias ventriculares y arritmias sostenidas o no sostenidas con evidencia de inflamación miocárdica (2,25).

*Alteraciones de la conducción:* estudios observacionales han encontrado reversión del bloqueo auriculoventricular de alto grado en 47 % de los casos (1). Un consenso reciente de expertos da tres recomendaciones (todas de clase IIa) para el tratamiento de los trastornos de conducción en los pacientes con sarcoidosis cardíaca, a saber: 1) implantación de marcapasos permanente en pacientes con indicación de acuerdo con las guías, incluso si el bloqueo auriculoventricular revierte transitoriamente; 2) la inmunosupresión puede ser útil en pacientes con sarcoidosis cardíaca con bloqueo Mobitz II o bloqueo cardíaco de tercer grado; 3) un cardiodesfibrilador implantable puede ser útil en pacientes con sarcoidosis cardíaca e indicación para la implantación de marcapasos definitivo (2).

No existen datos específicos sobre el uso de la terapia de resincronización en pacientes con sarcoidosis cardíaca, aunque la respuesta parece ser similar a la de los pacientes con otros tipos de cardiopatías (31). El grupo de expertos de la HRS sugieren que esta terapia se debe guiar según las directrices generales de la guía de falla cardíaca, específicamente en resincronización para implantar este dispositivo (2).

*Supervivencia:* los esteroides pueden mejorar la supervivencia de los pacientes, pero no hay claridad completa sobre la dosis. Un estudio de cohorte retrospectiva mostró que no había diferencias en la supervivencia a 6 años comparando dosis altas (> 40 mg) con dosis bajas (< 30 mg) (19).

### Agentes inmunosupresores ahorradores de esteroides

Dados los efectos adversos de la terapia con corticosteroides, es atractivo el uso de agentes ahorradores de esteroides. Estarían indicados en pacientes refractarios a la terapia con esteroides (persistencia de las manifestaciones clínicas o empeoramiento de la inflamación del miocardio a la luz de las imágenes), o que presenten

efectos adversos graves a los mismos. Se han utilizado exitosamente varios agentes inmunosupresores: ciclofosfamida, metotrexate, micofenolato mofetil y ciclosporina; sin embargo, son pocos los datos basados en la evidencia sobre eficacia y superioridad.

Debido a la importancia fisiopatológica del factor de necrosis tumoral alfa en la formación de granulomas, existen informes sobre el uso de infliximab (27,32-34), con mejoría tanto de la inflamación miocárdica en las imágenes como de los desenlaces clínicos. El infliximab plantea un riesgo de infección digno de tener en cuenta, por ejemplo: se han informado casos de criptococosis diseminada fatal en pacientes con sarcoidosis cardíaca (35).

### Antiarrítmicos

No hay evidencia disponible del tratamiento para las arritmias supraventriculares o ventriculares en cuanto a eficacia y seguridad. Las arritmias generalmente recurren al suspender la terapia farmacológica. Los

betabloqueadores, los calcioantagonistas y la amiodarona son los fármacos utilizados con mayor frecuencia para suprimir estas arritmias; la amiodarona es el antiarrítmico prescrito más frecuentemente en pacientes que no han respondido al tratamiento con esteroides. Se deben evitar los antiarrítmicos Clase IC (como la propafenona) debido a la cicatrización del miocardio en la sarcoidosis cardíaca y al riesgo de efectos adversos en pacientes con cardiopatía estructural (2). La terapia farmacológica es insuficiente en pacientes con arritmias ventriculares sostenidas y se debe plantear la implantación de un cardiodesfibrilador y/o la ablación (36).

### Cardiodesfibrilador implantable

Hay pocos datos específicos en la literatura con respecto al uso del cardiodesfibrilador implantable en la población con sarcoidosis cardíaca (37-39). La decisión de implantar este dispositivo se basa en el consenso de expertos de la HRC del 2014 (2) (tabla 2).

**Tabla 2. Indicaciones para cardiodesfibrilador implantable en pacientes con sarcoidosis cardíaca (modificado de Birnie y colaboradores (2))**

Clase I	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Taquicardia ventricular sostenida, paro cardíaco</li> <li>✓ Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo &lt; 35 %, después de terapia médica óptima (3 meses a las dosis máximas o toleradas de medicamentos para la falla cardíaca) y período de inmunosupresión</li> </ul>
Clase IIa	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Una indicación de marcapasos permanente</li> <li>✓ Síncope de origen arrítmico</li> <li>✓ Arritmias ventriculares inducibles sostenidas</li> </ul>
Clase III (No recomendado)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo normal, no realce tardío en la resonancia magnética cardíaca</li> <li>✓ Arritmias incesantes</li> <li>✓ NYHA IV</li> </ul>

### Ablación con catéter (estudio electrofisiológico)

Puede tener un papel para reducir la carga arrítmica de la taquicardia ventricular, en los pacientes refractarios a los glucocorticoides y antiarrítmicos (recomendación IIa); sin embargo, la eficacia de este procedimiento puede ser limitada por el compromiso difuso de la enfermedad en el miocardio (2,36,40,41).

### Cirugía y trasplante

La resección quirúrgica de los aneurismas ventriculares es un método reportado para disminuir el sustrato arritmogénico ventricular; sin embargo, no hay evidencia clara de su beneficio, y se ha dejado de utilizar este procedimiento en pacientes con falla cardíaca de otras etiologías. En el seguimiento en una



clínica de falla cardíaca se puede plantear el trasplante, dependiendo de lo avanzado del compromiso de otros órganos (42,43); en algunos casos el diagnóstico de la enfermedad se hace postrasplante, en el análisis histopatológico del corazón explantado (44). Puede ocurrir recurrencia de la sarcoidosis cardíaca, pero se desconoce su incidencia (45,46).

## SEGUIMIENTO

Se sugiere un seguimiento clínico estricto, hacer a los 3 meses ecocardiografía de control con evaluación de la deformación longitudinal (*longitudinal strain*) y a los 3 a 6 meses PET o resonancia magnética cardíaca (47); en pacientes con remisión completa se pueden hacer cada 6 meses los controles imaginológicos posteriores. Es importante el control con monitoreo Holter a los 3 y 6 meses (48).

## PRONÓSTICO

La sarcoidosis sin afectación cardíaca es una enfermedad relativamente benigna, con recuperación en 28 % a 70 % de los casos y desaparición de las lesiones en el término de 2 años (49). El pronóstico es variable dependiendo de los órganos afectados. Se han descrito tasas de supervivencia de 60 % a 90 % a 5 años en pacientes con sarcoidosis cardíaca (19). Kandolin y colaboradores (3) encontraron que las tasas de supervivencia dependían de la forma de presentación: con o sin falla cardíaca; en pacientes cuya presentación fue sin dicha falla, las tasas de supervivencia libre de trasplante fueron de 97 %, 90 % y 83 % a los 1, 5 y 10 años, respectivamente; en contraste, en pacientes que se presentaron con falla cardíaca, la tasa de supervivencia libre de trasplante a los 10 años fue solo de 53 %.

Dado que la sarcoidosis cardíaca varía en cuanto a la presentación clínica, la gravedad y la afectación multisistémica, es difícil establecer su pronóstico e historia natural (50). Sin embargo, se han identificado factores de riesgo y variables independientes que predicen la mortalidad; una de las variables más importantes es la reducción en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo: si es mayor de 50 % se ha asociado con un 89 % de supervivencia a los 5 años, comparado con solo 59 % cuando es menor de 50 %. Por otro lado, se consideran factores independientes de mortalidad el

incremento de un estado funcional, el aumento del 10 % del diámetro diastólico basal y la presencia de taquicardia ventricular sostenida (19). El tratamiento también influye en el pronóstico: los pacientes que reciben la terapia con esteroides cuando está indicada, tienen una supervivencia del 75 %, frente a los no tratados que tienen solo el 10 % de supervivencia. La mayoría de las muertes por sarcoidosis cardíaca son secundarias a la insuficiencia cardíaca congestiva o a las arritmias ventriculares (51).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zipse MM, Sauer WH. Cardiac sarcoidosis. *Curr Cardiol Rep*. 2014 Aug;16(8):514. DOI 10.1007/s11886-014-0514-3.
2. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, Duvernoy CS, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 2014 Jul;11(7):1305-23. DOI 10.1016/j.hrthm.2014.03.043.
3. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, Vihinen T, Miettinen H, Ylitalo K, et al. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation*. 2015 Feb;131(7):624-32. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011522.
4. Kron J, Ellenbogen KA. Cardiac sarcoidosis: contemporary review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Jan;26(1):104-9. DOI 10.1111/jce.12552.
5. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Dec;170(12):1324-30.
6. Eishi Y. Etiologic aspect of sarcoidosis as an allergic endogenous infection caused by Propionibacterium acnes. *Biomed Res Int*. 2013;2013:935289. DOI 10.1155/2013/935289.
7. Tchernev G, Ananiev J, Cardoso JC, Wollina U, Verma SB, Patterson JW, et al. Sarcoidosis and molecular mimicry--important etiopathogenetic aspects: current state and future directions. *Wien Klin Wochenschr*. 2012 Apr;124(7-8):227-38. DOI 10.1007/s00508-012-0154-9.
8. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014

- Mar;383(9923):1155-67. DOI 10.1016/S0140-6736(13)60680-7.
9. Sekhri V, Sanal S, Delorenzo LJ, Aronow WS, Maguire GP. Cardiac sarcoidosis: a comprehensive review. *Arch Med Sci.* 2011 Aug;7(4):546-54. DOI 10.5114/aoms.2011.24118.
  10. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, van Geuns RJ, Dassen WR, Gorgels AP, et al. Cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis assessed at two university medical centers in the Netherlands. *Chest.* 2005 Jul;128(1):30-5.
  11. Vignaux O, Dhote R, Duboc D, Blanche P, Devaux JY, Weber S, et al. Detection of myocardial involvement in patients with sarcoidosis applying T2-weighted, contrast-enhanced, and cine magnetic resonance imaging: initial results of a prospective study. *J Comput Assist Tomogr.* 2002 Sep-Oct;26(5):762-7.
  12. Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, Klem I, Parker MA, Jaroudi WA, et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation.* 2009 Nov;120(20):1969-77. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.851352.
  13. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, Wisnivesky JP, Einstein AJ, Goldman M, et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest.* 2008 Jun;133(6):1426-35. DOI 10.1378/chest.07-2784.
  14. Dhôte R, Vignaux O, Blanche P, Duboc D, Dusser D, Brezin A, et al. [Value of MRI for the diagnosis of cardiac involvement in sarcoidosis]. *Rev Med Interne.* 2003 Mar;24(3):151-7. French.
  15. Greulich S, Deluigi CC, Gloekler S, Wahl A, Zürn C, Kramer U, et al. CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013 Apr;6(4):501-11. DOI 10.1016/j.jcmg.2012.10.021.
  16. Patel AR, Klein MR, Chandra S, Spencer KT, Decara JM, Lang RM, et al. Myocardial damage in patients with sarcoidosis and preserved left ventricular systolic function: an observational study. *Eur J Heart Fail.* 2011 Nov;13(11):1231-7. DOI 10.1093/eurjhf/hfr099.
  17. Cain MA, Metzlj MD, Patel AR, Addetia K, Spencer KT, Sweiss NJ, et al. Cardiac sarcoidosis detected by late gadolinium enhancement and prevalence of atrial arrhythmias. *Am J Cardiol.* 2014 May;113(9):1556-60. DOI 10.1016/j.amjcard.2014.01.434.
  18. Viles-Gonzalez JF, Pastori L, Fischer A, Wisnivesky JP, Goldman MG, Mehta D. Supraventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis prevalence, predictors, and clinical implications. *Chest.* 2013 Apr;143(4):1085-90.
  19. Uemura A, Morimoto S, Kato Y, Hiramitsu S, Ohtsuki M, Kato S, et al. Relationship between basal thinning of the interventricular septum and atrioventricular block in patients with cardiac sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005 Mar;22(1):63-5.
  20. Matsumori A, Hara M, Nagai S, Izumi T, Ohashi N, Ono K, et al. Hypertrophic cardiomyopathy as a manifestation of cardiac sarcoidosis. *Jpn Circ J.* 2000 Sep;64(9):679-85.
  21. Yazaki Y, Isobe M, Hayasaka M, Tanaka M, Fujii T, Sekiguchi M. Cardiac sarcoidosis mimicking hypertrophic cardiomyopathy: clinical utility of radionuclide imaging for differential diagnosis. *Jpn Circ J.* 1998 Jun;62(6):465-8.
  22. Tadamura E, Yamamuro M, Kubo S, Kanao S, Saga T, Harada M, et al. Effectiveness of delayed enhanced MRI for identification of cardiac sarcoidosis: comparison with radionuclide imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 Jul;185(1):110-5.
  23. Ohira H, Tsujino I, Ishimaru S, Oyama N, Takei T, Tsukamoto E, et al. Myocardial imaging with 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 May;35(5):933-41.
  24. Ardehali H, Howard DL, Hariri A, Qasim A, Hare JM, Baughman KL, et al. A positive endomyocardial biopsy result for sarcoid is associated with poor prognosis in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2005 Sep;150(3):459-63.
  25. Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, Morimoto S, Hiramitsu S, Nakano T, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol.* 2001 Nov;88(9):1006-10.
  26. Sadek MM, Yung D, Birnie DH, Beanlands RS, Nery PB. Corticosteroid therapy for cardiac sarcoidosis: a systematic review. *Can J Cardiol.* 2013 Sep;29(9):1034-41. DOI 10.1016/j.cjca.2013.02.004.
  27. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary

- involvement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Oct;174(7):795-802.
28. Chiu CZ, Nakatani S, Zhang G, Tachibana T, Ohmori F, Yamagishi M, et al. Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol.* 2005 Jan;95(1):143-6.
  29. Youssef G, Beanlands RS, Birnie DH, Nery PB. Cardiac sarcoidosis: applications of imaging in diagnosis and directing treatment. *Heart.* 2011 Dec;97(24):2078-87. DOI 10.1136/hrt.2011.226076.
  30. Yodogawa K, Seino Y, Ohara T, Takayama H, Katoh T, Mizuno K. Effect of corticosteroid therapy on ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2011 Apr;16(2):140-7. DOI 10.1111/j.1542-474X.2011.00418.x.
  31. Yamamoto M, Seo Y, Aonuma K. Effects of cardiac resynchronization therapy in patients with cardiac sarcoidosis~Insight from J-CRT registry and START study. *J Card Fail.* 2015;21(10 Suppl):S154. DOI 10.1016/j.cardfail.2015.08.053.
  32. Barnabe C, McMeeke J, Howarth A, Martin L. Successful treatment of cardiac sarcoidosis with infliximab. *J Rheumatol.* 2008 Aug;35(8):1686-7.
  33. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Flavin S, Lo KH, Kavuru MS, et al. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomized trial. *Eur Respir J.* 2008 Jun;31(6):1189-96. DOI 10.1183/09031936.00051907.
  34. Uthman I, Touma Z, Khoury M. Cardiac sarcoidosis responding to monotherapy with infliximab. *Clin Rheumatol.* 2007 Nov;26(11):2001-3.
  35. Arnaud L, Sene D, Costedoat-Chalumeau N, Cacoub P, Chapelon-Abric C, Piette JC. Disseminated cryptococcal infection and anti-tumor necrosis factor-alpha treatment for refractory sarcoidosis: an expected association? *J Rheumatol.* 2009 Feb;36(2):462-3. DOI 10.3899/jrheum.080426.
  36. Naruse Y, Sekiguchi Y, Nogami A, Okada H, Yamauchi Y, Machino T, et al. Systematic treatment approach to ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Jun;7(3):407-13. DOI 10.1161/CIRCEP.113.000734.
  37. Kron J, Sauer W, Schuller J, Bogun F, Crawford T, Sarsam S, et al. Efficacy and safety of implantable cardiac defibrillators for treatment of ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis. *Europace.* 2013 Mar;15(3):347-54. DOI 10.1093/europace/eus316.
  38. Schuller JL, Zipse M, Crawford T, Bogun F, Beshai J, Patel AR, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012 Sep;23(9):925-9. DOI 10.1111/j.1540-8167.2012.02350.x.
  39. Betensky BP, Tschabrunn CM, Zado ES, Goldberg LR, Marchlinski FE, Garcia FC, et al. Long-term follow-up of patients with cardiac sarcoidosis and implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm.* 2012 Jun;9(6):884-91. DOI 10.1016/j.hrthm.2012.02.010.
  40. Kumar S, Barbhaiya C, Nagashima K, Choi EK, Epstein LM, John RM, et al. Ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis: characterization of ventricular substrate and outcomes of catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015 Feb;8(1):87-93. DOI 10.1161/CIRCEP.114.002145.
  41. Naruse Y, Sekiguchi Y, Nogami A, Okada H, Yamauchi Y, Machino T, et al. Systematic treatment approach to ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Jun;7(3):407-13. DOI 10.1161/CIRCEP.113.000734.
  42. Zaidi AR, Zaidi A, Vaitkus PT. Outcome of heart transplantation in patients with sarcoid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2007 Jul;26(7):714-7.
  43. Chau EM, Fan KY, Chow WH. Cardiac sarcoidosis: a potentially fatal but treatable form of infiltrative heart disease. *Hong Kong Med J.* 2006 Feb;12(1):65-7.
  44. Milman N, Andersen CB, Mortensen SA, Sander K. Cardiac sarcoidosis and heart transplantation: a report of four consecutive patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2008 Sep;25(1):51-9.
  45. Belziti C, Maldonado S, Vulcano N, Pérez de Arenaza D, Marenchino R, Domebech A, et al. Cardiac Sarcoidosis: Recurrence in a Heart Transplant Recipient. *Rev Argent Cardiol.* 2010 Jul-Ago;78(4):358-60.
  46. Yager JE, Hernandez AF, Steenbergen C, Persing B, Russell SD, Milano C, et al. Recurrence of cardiac sarcoidosis in a heart transplant recipient. *J Heart Lung Transplant.* 2005 Nov;24(11):1988-90.
  47. Lynch JP 3rd, Hwang J, Bradfield J, Fishbein M, Shivkumar K, Tung R. Cardiac involvement in sarcoidosis: evolving concepts in diagnosis and treatment. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014 Jun;35(3):372-90. DOI 10.1055/s-0034-1376889.

48. Mantini N, Williams B Jr, Stewart J, Rubinsztain L, Kacharava A. Cardiac sarcoid: a clinician's review on how to approach the patient with cardiac sarcoid. *Clin Cardiol*. 2012;35(7):410-5. DOI 10.1002/clc.21982.
49. Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, Dayton C, Floerchinger C, Helmers R, et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Apr;149(4 Pt 1):893-8.
50. Dubrey SW, Falk RH. Diagnosis and management of cardiac sarcoidosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010 Jan-Feb;52(4):336-46. DOI 10.1016/j.pcad.2009.11.010.
51. Nunes H, Freynet O, Naggara N, Soussan M, Weinman P, Diebold B, et al. Cardiac sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010 Aug;31(4):428-41. DOI 10.1055/s-0030-1262211.

