

Autoinmunidad y miocardiopatía dilatada: situación actual y perspectivas

Miguel A. San Martín, Ángel García, Francisco J. Rodríguez e Ignacio Terol

Servicio de Cardiología. Hospital Carlos III. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

El diagnóstico de miocardiopatía dilatada idiopática se asigna, por exclusión, a pacientes en los que se ha descartado la presencia de etiologías conocidas que justifiquen la disfunción ventricular. Se le supone un origen multifactorial, en el que se incluye la posibilidad de una reacción autoinmunitaria. Se revisa el estado actual de las investigaciones etiológicas y las hipótesis fisiopatológicas que se relacionan: reacción autoinmunitaria-hiperactividad simpática y disfunción-dilatación del ventrículo izquierdo. Sobre la base de estas hipótesis etiológicas y fisiopatológicas, se han postulado diversas terapéuticas que se han ensayado con mayor o menor éxito en otras enfermedades. Se revisan sus resultados hasta el momento actual, así como sus perspectivas de desarrollo futuro.

Palabras clave: *Miocardiopatía dilatada idiopática. Hiperactividad simpática. Autoinmunidad. Autoanticuerpos. Inmunoadsorción.*

Dilated Cardiomyopathy and Autoimmunity: an Overview of Current Knowledge and Perspectives

The diagnosis of idiopathic dilated cardiomyopathy is assigned to patients with left ventricular systolic dysfunction and dilatation in the absence of any other documented cause. Idiopathic dilated cardiomyopathy is presumed to have a multifactorial origin, possibly including autoimmune mechanisms. We reviewed the current state of knowledge of this topic, including a pathophysiological hypothesis postulating a relation between an autoimmune process and sympathetic over-stimulation and systolic dysfunction. The implications for therapy are considered in the light of experience with other autoimmune diseases. The results of immunosuppressant treatment and preliminary experiences with immunoadsorption are reviewed and their future perspectives are discussed.

Key words: *Idiopathic dilated cardiomyopathy. Sympathetic hyperactivity. Autoimmunity. Autoantibodies. Immunoadsorption.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

AUTOANTÍGENOS Y AUTOANTICUERPOS

En las enfermedades autoinmunitarias y en determinados procesos patológicos con alteraciones del sistema inmunológico, se detectan concentraciones elevadas de autoanticuerpos (AAC) que reaccionan con autoantígenos (AAG). Los AAC son huellas o señales de respuestas inmunitarias que pueden ser el resultado de estímulos desconocidos (infecciones, drogas, agentes medioambientales, alimentos, metales, etc.) o secundarias a lesiones previas con destrucción tisular¹⁻⁵.

Un AAG es, por definición, cualquier molécula del individuo capaz de reaccionar con los brazos efectoros

de la respuesta inmunitaria del propio sujeto⁶. Los AAC están dirigidos contra un amplio espectro de AAG, localizados en el órgano de la lesión autoinmunitaria. La patogenicidad de los AAC depende de su actividad, de la accesibilidad a las dianas antigénicas y de la acción de los mecanismos efectoros de la respuesta inmunitaria.

Distintas enfermedades con afección cardiológica, como la fiebre reumática, las miocarditis, la miocardiopatía dilatada (MD), los síndromes pospericardiotomía y las enfermedades del colágeno con afección cardíaca, se acompañan de respuestas inmunopatológicas (aunque no estén catalogadas como enfermedades autoinmunitarias). En pacientes con MD se ha identificado una gran variedad de AAC que reaccionan contra AAG cardíacos. Aún no queda claro su papel fisiopatológico, pudiendo tratarse de agentes patógenos o de epifenómenos secundarios a una agresión tisular. En cualquier caso, su presencia en muestras biológicas es un marcador diagnóstico de enfermedad, con signifi-

Correspondencia: Dr. I. Terol Esteban.
Laboratorio de Hemodinámica. Hospital Carlos III.
Sinesio Delgado, 10. 28029 Madrid.
Correo electrónico: iterol@hcciii.insalud.es

ABREVIATURAS

- AAC: autoanticuerpos.
- AAG: autoantígenos.
- MD: miocardiopatía dilatada.
- ANT: *adenine nucleotide translocator*.
- BCKD: *branched chain alpha-ketoacid dehydrogenase complex proteins*.
- HSP: *heat shock protein*.
- HSC: *heat shock cognate protein*.
- IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina.
- FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- TNF: factor de necrosis tumoral.
- IL: interleucinas.
- NYHA: New York Heart Association.
- IGIV: inmunoglobulinas intravenosas.

cación patológica si acompaña a un estado de enfermedad consecuencia de una respuesta autoinmunitaria⁷.

Los diferentes AAG (y sus correspondientes AAC) encontrados en la MD se pueden clasificar, dependiendo de su localización en la célula, en: AAG de la membrana plasmática, AAG del citoesqueleto y AAG de estructuras internas (tabla 1).

AAG de la membrana plasmática

Se han identificado AAC dirigidos frente a receptores específicos de membrana ligados a proteínas G (receptores β 1 adrenérgicos y muscarínicos colinérgicos). La unión antígeno (receptor)-autoanticuerpo (AAC) altera la actividad funcional del receptor, lo que puede producir inhibición o estimulación del mismo⁸.

Entre los distintos AAC encontrados en pacientes con MD se incluyen los anticuerpos antirreceptor β 1 y, más concretamente, contra sus epítomos inmuoactivos: segundo *loop* extracelular y extremo N-terminal del receptor⁹ (fig. 1).

Es posible que los AAC encontrados en pacientes con MD sean meros marcadores pasivos del proceso. Sin embargo, algunos hallazgos sugieren un papel más activo de los mismos. Wallukat et al demostraron que

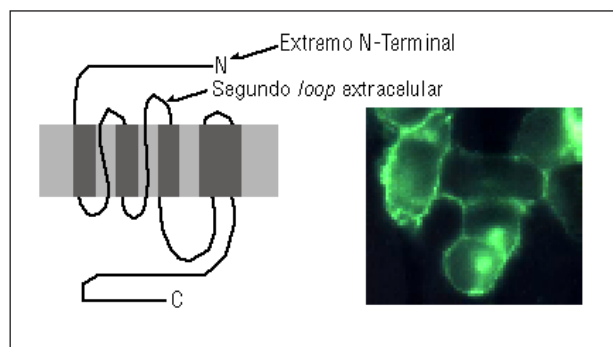


Fig. 1. Receptor β 1.

los AAC antirreceptor β 1 poseen un efecto agonista sobre el receptor, con la particularidad de que no provocan desensibilización del mismo¹⁰. El fenómeno de desensibilización es un mecanismo de retroalimentación negativo que protege al miocardio de una sobreexposición crónica a la estimulación betaadrenérgica, reduciendo el número de receptores en la superficie celular (ya sea mediante su inactivación o su destrucción). Probablemente, este fenómeno explique por qué la administración de estimulantes betaadrenérgicos en las fases agudas de la insuficiencia cardíaca consigue una respuesta inicial favorable y, sin embargo, si se mantiene en el tiempo, pierde su efecto o incluso puede resultar perjudicial al comportarse como una estimulación simpática crónica.

Los AAC, al unirse al receptor, inducen su activación, comportándose como agonistas simpáticos. Sin embargo, a diferencia de la estimulación simpática fisiológica, no inducen desensibilización de los receptores por provocar una unión no competitiva con los mismos, impidiendo el desplazamiento del agonista (AAC) del receptor β . La inexistencia de desensibilización perpetúa la activación del receptor, con los efectos deletéreos que la sobrestimulación adrenérgica crónica comporta.

Por contra, la administración de bloqueadores beta en las fases estables de la insuficiencia cardíaca tendría el efecto contrario, al inducir un mecanismo de retroalimentación positivo que incrementa secundariamente el número de receptores β , permitiendo una respuesta eficaz a una posterior estimulación por cate-

TABLA 1. Tipos y localización de los principales autoantígenos cardíacos

AAG de membrana	AAG de citoesqueleto	AAG de estructuras internas
Receptor β 1	Miosina	Mitocondriales, flavoproteína
Receptor muscarínico	Actina	<i>Adenine nucleotide translocator</i> y <i>alpha ketoacid dehydrogenase</i>
	Tropomiosina	Retículo sarcoplasmático
	Troponina	ATP-asa
		Proteínas de choque térmico

AAG: autoantígeno.

colaminas¹¹.

La prevalencia de estos AAC en los pacientes con MD idiopática varía del 30 al 95% según los distintos autores¹². Sin embargo, en MD de otras etiologías (valvular, hipertensiva) y en individuos sanos, se observa una baja prevalencia y un menor título¹³⁻¹⁵. La evolución del título de estos AAC en la MD no es bien conocida. En algunos estudios se ha observado que disminuyen con la progresión de la enfermedad, haciéndose casi indetectables en fases tardías, lo que podría estar en relación con el grado de fibrosis miocárdica que se va desarrollando. Si esto fuera así, la determinación de los valores de AAC podría utilizarse como un marcador no invasivo de cardiomiopatía, lo que permitiría establecer su fase de evolución. A favor de esta teoría se encuentra el estudio realizado por Caforio et al¹⁶, en el que la presencia de AAC en el diagnóstico de MD estaba asociada a menores síntomas y mayor capacidad de ejercicio (fase más temprana de la evolución), y la persistencia de anticuerpos en el seguimiento se asociaba con una enfermedad estable, lo que indicaría un menor grado de fibrosis.

Existen evidencias directas de que los anticuerpos antirreceptor muscarínico también se encuentran en la patogenia de la MD. Fu et al demostraron en estudios experimentales realizados en ratones que, tras la inyección del péptido sintético que correspondía al segundo *loop* extracelular del receptor humano de acetilcolina M2, se inducían cambios morfológicos similares a los encontrados en la MD¹⁷. Estos AAC contra el receptor muscarínico M2 están presentes en el suero de pacientes con MD idiopática en una mayor proporción que en otras etiologías. En un estudio realizado por Fu et al se observó que el 38% de los sueros de pacientes con MD idiopática presentaba anticuerpos contra el segundo *loop* extracelular del receptor M2, lo que no se observaba en ningún paciente con miocardiopatía de otra etiología¹⁵.

AAG del citoesqueleto

En pacientes con MD también se han observado AAC frente a proteínas intracelulares, como la miosina, la actina, la tropomiosina, etc. Al ser estructuras intracelulares y, por tanto, no expuestas al contacto con el sistema inmunitario, no cabría esperar la activación de éste. Sin embargo, determinadas circunstancias, como una necrosis tisular (secundaria a infección viral u otras causas), facilitarían la exposición de estas proteínas intracelulares, favoreciendo la respuesta autoinmunitaria. Esta exposición de proteínas intracelulares al sistema inmunológico permitiría, por tanto, relacionar la presencia de AAC y daño miocárdico¹⁸. Dangas et al¹⁹ realizaron un estudio observacional en pacientes con distintos síndromes coronarios agudos en el que demostraron que la presencia de AAC contra actina y miosina y su concentración están en propor-

ción directa al daño miocárdico (medido por troponina I), lo cual conlleva implicaciones pronósticas: en el momento de su ingreso, todos los pacientes que sufrieron un infarto de miocardio presentaban una troponina I elevada y eran positivos para AAC antiactina y antimiosina. La persistencia de AAC antiactina y antimiosina tras 1 y 3 meses del acontecimiento coronario eran predictores de infarto de miocardio tardío.

Otro posible mecanismo de reacción autoinmunitaria frente a componentes intracelulares, sin que medie necrosis tisular, es el mimetismo molecular. Un virus podría provocar autosensibilización a las proteínas intracelulares si existiese similitud entre los antígenos exógenos (viral) y los endógenos (proteínas intracelulares). La respuesta inmunitaria ante el estímulo exógeno lesionaría también los antígenos del huésped²⁰. En este sentido, diversos estudios han confirmado que anticuerpos monoclonales contra el virus Cocksackie B4 reaccionan con el músculo cardíaco, o que anticuerpos monoclonales contra la cápside proteica del Cocksackie VP-1 reaccionan con la cadena pesada de la miosina²¹.

En los pacientes con miocarditis se ha observado una notable prevalencia (52%) de AAC antimiosina²². Los pacientes con miocarditis sin AAC antimiosina evolucionan mejor clínicamente, mejorando su fracción de eyección con el tiempo, mientras que la presencia de estos AAC se asocia con empeoramiento de la fracción de eyección y mayor «rigidez» diastólica.

En pacientes con MD se han observado AAC contra la cadena pesada alfa (específica del tejido auricular) y beta (de ventrículo y músculo esquelético) de la miosina. Estos AAC se observan en una mayor proporción en los casos de MD idiopática que en pacientes con MD de otras etiologías²³. Caforio et al han documentado que, en familiares asintomáticos de pacientes con MD, la presencia de AAC se observa en sujetos más jóvenes, con un mayor diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo y peor función ventricular²⁴.

Otros AAC del citoesqueleto encontrados con frecuencia en pacientes con MD son los AAC contra actina y tropomiosina. Los AAC antitropomiosina pueden observarse también en pacientes isquémicos y valvulares, pero no aparecen en sujetos normales ni en pacientes con miocardiopatía hipertrófica^{25,26}.

AAG de estructuras internas

Otros componentes intracelulares han demostrado capacidad antigénica. Entre ellos cabe citar: AAG mitocondriales (M7 o flavoproteína), el *adenine nucleotide translocator* (ANT), el grupo de las cetoalfa ácido deshidrogenasa, AAG del retículo sarcoplasmático (ATP-asa del retículo sarcoplasmático) o proteínas de choque térmico.

Los AAC antimitocondriales dañarían el mecanismo energético de la célula actuando sobre diferentes enzi-

mas mitocondriales. En pacientes con miocarditis y MD se han observado AAC antimitocondriales (anti-M7), que parecen estar dirigidos contra una flavoproteína de la membrana mitocondrial. Estos AAC anti-flavoenzima se observaron en el 36% de los pacientes con MD y en el 25% de los pacientes con miocarditis, pero no en sujetos sanos^{27,28}. La ANT es otra proteína intrínseca de la membrana mitocondrial que interviene en el mecanismo energético de la célula, permitiendo el transporte ADP/ATP transmembrana. En diferentes estudios experimentales y clínicos se ha observado que los AAC contra la ANT inhiben el transporte de nucleótidos transmembrana y, por tanto, pueden ser responsables de un empeoramiento de la función miocárdica. Estos anticuerpos se han detectado en pacientes con miocarditis y con MD idiopática, pero no en pacientes con MD de otras etiologías²⁹⁻³¹.

Ansari et al demostraron también que el 60% de los pacientes con MD idiopática presentaba concentraciones elevadas de AAC contra BCKD (*branched chain alpha-ketoacid dehydrogenase complex proteins*). En cambio, no encontraron AAC en controles voluntarios sanos y solamente en el 4% de los pacientes con MD de origen isquémico^{32,33}.

Es sabido que el transporte de calcio mediado por la ATP-asa del retículo sarcoplasmático del miocito está disminuido en pacientes con MD. Aunque los mecanismos aún no están claros, se sospecha que la existencia de AAC contra esta enzima desempeñaría un papel en la modificación de la función del retículo sarcoplasmático en, al menos, un tercio de los pacientes con MD. También se han observado diferencias en los mecanismos de disfunción del retículo sarcoplasmático de miocitos entre pacientes con MD isquémica y MD idiopática^{34,35}.

Las proteínas de choque térmico o HSP (*heat shock proteins*) forman parte de la respuesta defensiva de la célula ante situaciones de estrés. En un principio se interpretó la expresión de las HSP como marcadores de daño celular, pero hoy día está ampliamente documentado su papel citoprotector contra el daño molecular en una amplia variedad de enfermedades. La célula que incrementa la expresión de HSP ante una situación de agresión se convierte en un objetivo de la respuesta inmunitaria, con la formación de AAC contra estas proteínas. Aún se conoce poco de la expresión de las HSP en el fracaso cardíaco, pero se ha comprobado que los valores de AAC contra la HSP 27, HSP 60, HSP 70 y HSC (*heat shock cognate protein*) se encuentran aumentados al menos el doble en pacientes con MD en comparación con sujetos sanos^{36,37}.

IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

Paralelamente, y a medida que se postulaba la hipótesis etiopatológica autoinmunitaria de la MD, fueron apareciendo los primeros ensayos terapéuticos basados

en la misma (tabla 2). Sin embargo, la extrapolación de los resultados de muchos de los estudios que comentaremos a la práctica clínica tropieza con dos dificultades: una de carácter general se refiere a la metodología y diseño de los estudios (tamaño y características de la muestra, precisión en el diagnóstico de MD idiopática, grado evolutivo de la enfermedad, tratamientos acompañantes, especialmente desde la incorporación de inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina [IECA] y bloqueadores beta, etc.); la segunda dificultad deriva del difícil diagnóstico diferencial entre miocarditis en evolución a MD y MD en su fase inicial de evolución.

Tratamiento inmunodepresor

Muchos de los ensayos con terapia inmunodepresora se realizan en pacientes con diagnóstico de presunción de miocarditis, mientras otros incluyen a pacientes con diagnóstico clínico de MD idiopática con hallazgos histológicos sugestivos de «proceso inflamatorio agudo».

El tratamiento de la MD y la miocarditis con fármacos inmunodepresores presenta resultados controvertidos, ya que se han publicado efectos tanto beneficiosos como nocivos. Parrillo et al³⁸ realizaron el primer estudio (aleatorizado y prospectivo, con grupo control y doble ciego) sobre los efectos de la prednisona en 102 pacientes diagnosticados de MD idiopática de más de 8 meses y menos de 2 años de evolución desde el diagnóstico, y clasificados según los hallazgos histológicos derivados de la biopsia miocárdica en «reactivos» (presencia de infiltrado linfocitario o de fibroblastos, depósito de inmunoglobulinas, un test de captación cardíaca de galio positivo o elevación de velocidad de sedimentación globular) y «no reactivos» (ausencia de los hallazgos mencionados). A corto plazo (3 meses) los pacientes incluidos en el grupo tratado con prednisona y con biopsia «reactiva» presentaron una mejoría estadísticamente significativa de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (18-23%). Sin embargo, esta mejoría inicial no se mantenía a los 9 y 15 me-

TABLA 2. Tipos de tratamiento inmunológico de la miocardiopatía dilatada

Tipo de tratamiento	Fármacos	Mecanismo de acción
Inmunodepresor	Corticoides Ciclosporina Azatioprina	↓Citocinas (IL-1, IL-6)
Inmunomodulador	Pentoxifilina Etanercept	↓TNF- α ↓TNF- α
Inmunoaféresis	IgG i.v. Plasmaféresis Inmunoadsorción	↓AAC antirreceptor β 1 ↓AAC antirreceptor β 1

IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; IgG i.v.: inmunoglobulina G intravenosa.

ses de seguimiento. El grupo de pacientes con biopsia «no reactiva» presentó una mejoría relativa que no fue estadísticamente significativa. A los 9 meses de seguimiento no había diferencias significativas entre ambos grupos (tratamiento y control). Los autores concluyen que el tratamiento con prednisona induce una ligera mejoría en la FEVI, que no se mantiene a largo plazo. Esta discreta mejoría, junto con los importantes efectos secundarios asociados al tratamiento con corticoides, no justifica el uso de esta terapéutica de forma estándar en pacientes con MD.

Mason et al³⁹ publicaron en 1995 el mayor ensayo clínico en pacientes con miocarditis en el que se evaluó el posible efecto beneficioso de una terapia inmunodepresora con prednisona y azatioprina o ciclosporina, concluyendo que no está justificado el uso rutinario de inmunodepresores. Otros estudios realizados en niños sobre el efecto de fármacos inmunodepresores no esteroideos (azatioprina, ciclosporina) en grupos reducidos de pacientes diagnosticados de MD secundaria a miocarditis documentada por biopsia endomiocárdica, han documentado una mejoría significativa en parámetros histológicos y de función ventricular en los casos en los que se utilizó una terapia combinada de ciclosporina o azatioprina más prednisona, pero no tras la utilización de prednisona aislada^{40,41}.

Creemos que el conjunto de la información disponible en la actualidad no aporta evidencia suficiente como para justificar el empleo sistemático de terapia inmunodepresora en pacientes con MD idiopática, tengan o no evidencia histológica de inflamación aguda, siendo tan sólo una recomendación clase IIB en pacientes graves sin alternativas terapéuticas⁴².

Tratamiento antiinflamatorio-inmunomodulador

La presencia de valores elevados de mediadores de la inflamación en pacientes con MD (TNF- α , IL-1, IL-6) se ha interpretado no sólo como expresión de la activación inmunitaria, sino también como inductores de la disfunción miocárdica a través de varios mecanismos inductores-reguladores de la apoptosis⁴³⁻⁴⁵.

La insuficiencia cardíaca crónica se asocia con una activación celular inflamatoria crónica, como lo demuestran las concentraciones elevadas de citocinas circulantes y de sus receptores solubles, así como valores elevados de las moléculas de adhesión circulantes. Las citocinas inflamatorias desempeñan un importante papel en la patogenia del fallo cardíaco. Las concentraciones plasmáticas de TNF- α (una citocina producida por los macrófagos, células endoteliales y miocitos entre otras células) están significativamente elevadas en pacientes con MD y parece que sus valores plasmáticos se correlacionan con la severidad de los síntomas, por lo que podrían utilizarse como indicadores de mal pro-

nóstico⁴⁶. Varios estudios han demostrado los efectos que esta citocina induce en el miocardio y que, en síntesis, reproducen la situación de MD (dilatación y disfunción ventricular izquierda). Skudicky et al^{47,48} analizaron los efectos de la pentoxifilina (una xantina que reduce o suprime la producción de TNF- α e inhibe la apoptosis *in vitro* e *in vivo*) en pacientes diagnosticados de MD (en clase funcional II-III de la NYHA y FEVI < 40%). Estos estudios revelan que los pacientes que reciben pentoxifilina (además del tratamiento convencional, incluyendo bloqueadores beta) durante 6 meses mejoran de forma significativa tanto la clase funcional como la FEVI. Todos los pacientes que recibieron tratamiento con pentoxifilina presentaron una reducción de las concentraciones de TNF- α , y esta reducción fue mayor en aquellos con una mayor mejoría.

Deswal et al, en un estudio con 18 pacientes en clase III de la NYHA (aleatorio, con grupo placebo y doble ciego) demuestran cómo la administración intravenosa de etanercept (un antagonista específico del TNF- α) mejoraba tanto la clase funcional (mejoría de índices de calidad de vida y distancia en la prueba de 6 min andando) como la FEVI, al tiempo que disminuían los valores de TNF activo⁴⁹.

Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV)

Las IGIV comenzaron a utilizarse como una terapia efectiva en el tratamiento de una serie de enfermedades de reconocido origen inmunológico, como el síndrome de Kawasaki, la dermatomiositis, la esclerosis múltiple, la púrpura trombocitopénica idiopática, el síndrome de Guillain-Barré, etc. Posteriormente, se comprobó su eficacia en el tratamiento de la miocarditis y las miocardiopatías de reciente comienzo en niños. Drucker et al publicaron un estudio retrospectivo en el que se compararon las historias de 21 niños diagnosticados de miocarditis y tratados con IGIV con otras 25 historias clínicas de pacientes ingresados con idénticos criterios de selección, pero que no recibían IGIV. Los niños que recibieron tratamiento con altas dosis de IGIV (con o sin presencia de infiltrado inflamatorio en la biopsia endomiocárdica) presentaban una mejoría significativa de la FEVI ya desde las primeras semanas de tratamiento, mejoría que se mantuvo al año de seguimiento, con aumento de la supervivencia⁵⁰.

Takada et al⁵¹ demostraron, en un interesante estudio experimental con ratones, cómo la terapia con IGIV suprimía la miocarditis causada por el virus Cocksackie B3. En línea con los resultados de Takada et al se encuentran los de Weller et al⁵², que confirman que el tratamiento con IGIV previene la inflamación miocárdica en ratones infectados intraperitonealmente con virus Cocksackie B3. Los animales que recibieron IGIV murinas 2 días antes de la infección presentaron una reducción > 50% en la tasa de miocarditis compa-

rados con el grupo control. La terapia con IGIV murinas también redujo el daño miocárdico cuando se administró 24-48 h después de la infección.

Sin embargo, la terapia con IGIV en pacientes adultos con MD aún no había sido estudiada. En 1997, McNamara et al⁵³ publicaron un estudio no aleatorio en 10 pacientes diagnosticados de MD «aguda» (en terminología de los autores) en clase funcional III-IV de la NYHA de menos de 6 meses de evolución, con FEVI < 40% por ventriculografía isotópica y con arterias coronarias normales. Los pacientes recibieron un tratamiento con IGIV (una dosis total de 2 g/kg que se administraba a un ritmo de 0,5 g/kg durante 6 h en 4 días consecutivos). Tras un año de seguimiento, todos los pacientes presentaron un incremento significativo de la FEVI (del 24 al 41%), así como una mejoría de la clase funcional (al año de seguimiento todos ellos estaban en clase funcional I-II y ninguno había sido hospitalizado por fallo cardíaco). Aunque este primer estudio tenía importantes limitaciones (no era aleatorio e incluía un escaso número de pacientes), los autores comparaban los resultados obtenidos con la evolución de otro grupo de 72 pacientes con MD que fueron tratados de forma convencional, y de los cuales el 31% murió o tuvo que recibir un trasplante cardíaco durante el primer año. Los resultados obtenidos por McNamara y su grupo son similares a los observados en estudios previos en niños con MD y consistentes con los estudios experimentales realizados en modelos animales. Recientemente, Gullestad et al⁵⁴ han publicado un estudio aleatorio y doble ciego en 40 pacientes diagnosticados de insuficiencia cardíaca (FE < 40% cuantificada por ventriculografía isotópica y clase funcional II-III de la NYHA). Los sujetos que recibieron tratamiento con IGIV (infusión de 0,4 g/kg/día al día durante 5 días y posteriormente infusiones mensuales de 0,4 g/kg durante 5 meses) experimentaron al finalizar las 26 semanas de tratamiento una mejoría ligeramente significativa de la FEVI (de 26 a 31%; $p < 0,01$).

Aunque la terapia con IGIV se inició hace casi dos décadas, todavía no se conoce bien su mecanismo de acción. Se han propuesto varios posibles mecanismos: las inmunoglobulinas se comportarían como anticuerpos frente a superantígenos virales, neutralizando antígenos y anticuerpos virales, bloqueando los receptores Fc de los macrófagos, inactivando el complemento y reduciendo los AAC frente a los distintos componentes del miocito. También ejercen un efecto antiinflamatorio, modulando (*down regulation*) la síntesis de citocinas y complemento, así como la expresión intracelular de moléculas de adhesión y complejos de histocompatibilidad⁵⁵⁻⁵⁸.

Recientemente se ha descrito un mecanismo que puede explicar la eficacia de las IGIV en una variedad de enfermedades autoinmunitarias mediadas por anticuerpos⁵⁹: el efecto acelerador del catabolismo de las

IgG inducido por la administración de altas dosis de inmunoglobulinas exógenas. El catabolismo de las inmunoglobulinas del plasma está mediado por unos receptores especializados intracelulares FcRn (fracción Fc receptor neonato, identificado por primera vez en células del epitelio intestinal de neonatos), abundantes en las células endoteliales y otros tejidos. La fracción Fc de la IgG regula las características efectoras de la molécula, pero no su especificidad inmunológica, que reside en los brazos de la Y. En circunstancias normales, las IgG plasmáticas, tras unirse a los receptores FcRn, entrarían dentro de la célula a través de un proceso de pinocitosis, formando vesículas intracelulares (endosomas) en las que las inmunoglobulinas unidas al receptor FcRn, gracias a su medio ácido interno, estarían protegidas de su degradación. Cuando el endosoma se dirige de nuevo a la superficie de la célula, libera la IgG intacta al plasma. En cambio, aquellas IgG que entrasen en la célula no unidas al receptor pasarían a los lisosomas para su degradación. Una situación de hipergammaglobulinemia saturaría los receptores FcRn, con lo que aumentaría el número de inmunoglobulinas no «protegidas» y, por tanto, degradables, ya que su degradación es proporcional a su concentración libre en plasma. Este mecanismo explicaría también, en parte, el efecto de los corticoides: los glucocorticoides regulan a la baja la expresión del ARN mensajero del FcRn, disminuyendo la proporción de IgG «protegida» del proceso de degradación y aumentando, por tanto, la degradación de AAC. Se han diseñado otros posibles agentes que podrían saturar el receptor FcRn (ligandos sintéticos y AC monoclonales que se unen de forma covalente al receptor) y, en consecuencia, disminuir las inmunoglobulinas plasmáticas⁵⁹.

Aféresis, plasmaféresis e inmunoadsorción

La aféresis engloba varias técnicas terapéuticas de purificación extracorpórea de diversas sustancias de alto peso molecular presentes en la sangre. La plasmaféresis y la inmunoadsorción son las técnicas empleadas con más frecuencia.

La plasmaféresis es un método de eliminación extracorpórea no selectiva de elementos tóxicos presentes en la sangre; para ello se separan los elementos formes del plasma eliminando el mismo. Posteriormente, se reinfunden los elementos formes y los demás constituyentes fisiológicos del plasma eliminado. Esta técnica se usa para eliminar de la sangre sustancias no deseadas, como toxinas y constituyentes fisiológicos del plasma implicados en la patogenia de diversas enfermedades, como el complemento o anticuerpos.

La inmunoadsorción es una técnica de aféresis selectiva que pretende la eliminación extracorpórea de inmunoglobulinas humanas por medio de adsorbentes específicos. Para ello se realiza una separación del

plasma del paciente, haciéndolo circular posteriormente a través de columnas específicas que, por diferentes mecanismos, fijan y eliminan de manera selectiva inmunoglobulinas, retornando el plasma una vez tratado al paciente.

Ambas técnicas comparten la extracción de sangre, la separación del plasma de los elementos celulares y la reinfusión al paciente de los mismos, diferenciándose en que la plasmaféresis es una técnica no selectiva, mientras que la inmunoadsorción elimina de forma selectiva la sustancia deseada.

La demostración en pacientes con MD idiopática de la presencia de AAC frente a distintos epítomos del receptor β , y la hipótesis de que podrían desempeñar un papel determinante en la fisiopatología de la enfermedad, puso en marcha una línea de investigación basada en que la retirada del agente causal conllevaría una mejoría sustancial de la enfermedad. Según esta hipótesis, la disminución del título de estos AAC mediante terapia inmunodepresora, o bien su extracción del suero, mejoraría tanto la función contráctil del miocardio como el curso clínico de la enfermedad.

La cinética de la producción, depósito y vida media de las inmunoglobulinas se ha estudiado a través de su marcación con isótopos⁶⁰. La vida media de las inmunoglobulinas es relativamente larga (21 días para las IgG y cinco para las IgM), con un importante depósito tisular (extravascular) (60% para las IgG y 20% para las IgM) y un equilibrio extraintravascular de 1 a 3 h. Teniendo en cuenta estos datos, una terapia con fármacos inmunodepresores (que actúan sólo sobre su síntesis) no provocaría un descenso significativo de los valores de inmunoglobulinas hasta transcurridas varias semanas desde su inicio. Por otro lado, el «aclaramiento» relativamente lento de la fracción extravascular hace que, tras una sesión de aféresis, la concentración de inmunoglobulinas vuelva a recuperarse (aunque no por completo) en aproximadamente 24-48 h. Transcurrido este tiempo, volvería a ser «rentable» realizar una nueva sesión. Después de 3 sesiones en días consecutivos, se estima que se consigue eliminar un 70% de IgG y un 80% de la IgM total⁶¹. Por tanto, se considera necesario realizar, al menos, tres sesiones de aféresis para cada tratamiento, independientemente de la decisión de tratamientos complementarios encaminados a disminuir una posterior producción mediante inmunodepresores o gammaglobulinas. Debe recordarse, sin embargo, que las cifras de eliminación citadas se refieren al *pool* total de IgG, pero no a anticuerpos concretos; en efecto, se ha comprobado que en algunas enfermedades autoinmunes en las que la tasa de producción de AAC es relativamente lenta (miastenia grave), la correlación entre los valores de IgG total y AAC específicos es buena tras la aféresis, mientras que en otras (síndrome de Goodpasture, lupus eritematoso), la producción de AAC específicos excede, con mucho, el valor de IgG total^{62,63}. Por tan-

to, se requiere una monitorización específica de los AAC postratamiento para confirmar la posible correlación entre sus concentraciones y la evolución clínica del paciente. En este sentido, la historia natural del valor de AAC en diferentes enfermedades suele presentar una evolución irregular, cíclica en algunas y continua en otras. En cualquier caso, los datos sobre la evolución de los valores de los AAC frente a receptor β en la MD son escasos y discordantes, y siempre referidos a seguimientos tras tratamientos con inmunoadsorción.

Desde 1997 se han publicado varios trabajos en los que se analizan los resultados de la inmunoadsorción en pacientes con MD idiopática, valorando tanto parámetros hemodinámicos a corto plazo, la función ventricular mediante ecocardiografía, como el seguimiento clínico y la valoración del grado funcional de la NYHA⁶⁵⁻⁶⁸. El primer artículo publicado por Dörffel et al es un estudio que incluye a 9 pacientes diagnosticados de MD idiopática y con valores elevados de AAC antirreceptor β . El estudio analiza los cambios en una serie de parámetros hemodinámicos, como índice y gasto cardíaco, presión capilar pulmonar y resistencias vasculares sistémicas y pulmonares. Tras un ciclo de 5 a 7 sesiones consecutivas de inmunoadsorción, se observa una mejoría estadísticamente significativa en los parámetros hemodinámicos analizados, paralela a la reducción de los valores de AAC⁶⁵. Este primer estudio preliminar y sin grupo control no analiza los parámetros de función ventricular ni realiza un seguimiento clínico de los pacientes. El mismo autor confirma posteriormente una mejoría en el grado funcional a corto plazo en una segunda publicación de resultados de seguimiento clínico⁶⁶. Unos años después, Felix et al, en un estudio en el que ya incluyeron a un grupo control, analizaron tanto los parámetros hemodinámicos agudos como la FEVI y el grado funcional de la NYHA a los 3 meses de seguimiento, observando una clara mejoría de todos los parámetros estudiados⁶⁷.

Recientemente, Müller et al⁶⁸ llevaron a cabo un estudio prospectivo, con grupo control, en el que analizaron los parámetros ecocardiográficos (diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo y FEVI) y clínicos (clase funcional de la NYHA). Tras un año de seguimiento, estos autores observaron que el diámetro telediastólico disminuyó un 14,5% (de $74,5 \pm 7,1$ mm a $63,7 \pm 6$ mm en el grupo de tratamiento) y la FEVI aumentó del $22,3 \pm 3,3\%$ al $37,9 \pm 7,9\%$ ($p = 0,0001$), con un incremento relativo del 69,9% que se mantuvo invariable en el grupo control ($23,8 \pm 3,0\%$ a $25,2 \pm 5,9\%$; $p = 0,031$). Paralelamente, el grado funcional mejoró en todos los casos ($p = 0,0001$), encontrándose todos los pacientes en grados I y II de la NYHA al finalizar el estudio.

Ninguno de los procedimientos terapéuticos ensayados hasta el momento actual en pacientes con MD idiopática, a excepción del trasplante cardíaco, ha

puesto de manifiesto mejoras tan importantes.

Las complicaciones de estas técnicas son muy poco frecuentes, aunque se han descrito reacciones anafilácticas, tromboembolismo pulmonar, perforación vascular, hepatitis, hemorragia sistémica, coagulación intravascular diseminada y sepsis. Se estima que la mortalidad es de 3/10.000 procedimientos⁶⁹. En la revisión de los estudios publicados en los que se realiza inmunoadsorción a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y MD no hemos encontrado referencia a efectos adversos específicos, complicaciones graves, ni mortalidad en el curso del tratamiento. No obstante, es preciso tener en cuenta que estos primeros estudios presentan una serie de limitaciones metodológicas, que analizaremos a continuación.

Tamaño de la muestra y seguimiento

Todos los estudios publicados se han realizado en un número reducido de pacientes y con un seguimiento máximo de un año. Es necesario confirmar sus resultados en grupos más amplios y con seguimientos más prolongados.

Diferencias en la metodología referida al valor de AAC

El valor de AAC no permanece estable a lo largo de la historia natural de las enfermedades autoinmunes: en algunos casos sufre oscilaciones cíclicas no necesariamente relacionadas con el curso clínico. En otras, en cambio, se utiliza como control del mismo, ya que una elevación del valor de AAC antecede al «brote» agudo. No hay datos específicos sobre la evolución en el tiempo de las concentraciones de AAC frente a receptor β ni su posible relación con el grado evolutivo de la enfermedad, salvo la evidencia ya comentada de que en estadios finales de la enfermedad en los que predomina la fibrosis de AAC disminuye. En el primer estudio publicado por Wallukat et al en 1996⁶⁴ se realiza un seguimiento de la concentración de AAC tras un tratamiento con inmunoadsorción y posterior reposición de inmunoglobulinas, observándose que los AAC recuperan el valor inicial a los 75 días del tratamiento. Sin embargo, Müller et al publicaron en el año 2000⁶⁸ un estudio controlado en el que, tras un tratamiento inicial con inmunoadsorción sin reposición posterior de inmunoglobulinas, pero sí con antioxidantes, la concentración de AAC se mantenía en concentraciones bajas tras controles a los 3, 6, 9 y 12 meses, sin que recuperara los valores iniciales. Los autores especulan sobre la posible influencia de los tratamientos coadyuvantes a la inmunoadsorción (reposición de inmunoglobulinas y administración de antioxidantes) en la concentración de los AAC, sin que las características de diseño de los estudios permitan extraer conclusio-

nes definitivas en este aspecto crucial.

Alteraciones en la volemia y parámetros hemodinámicos a corto plazo

En el trabajo de Dörffel et al⁶⁵ se realiza un control hemodinámico antes y después de cada sesión, comprobándose que no hay cambios en los parámetros hemodinámicos tras cada sesión (incluyendo la presión venosa), pero sí tras el conjunto de las 5 sesiones. No parece probable que los efectos beneficiosos de la inmunoadsorción sean secundarios a una reducción de la volemia ya que, tras una sesión de inmunoadsorción, el plasma se reinfunde en su totalidad, comprobándose que el hematocrito, la viscosidad sanguínea, así como las concentraciones de TNF e IL permanecieron también invariables⁶⁷.

Utilización de tratamientos adicionales

Bloqueadores beta. Dörffel inicia el tratamiento con bloqueadores beta sólo un día antes del inicio de las sesiones de aféresis, con la intención de que desplacen a los AAC del receptor, aumentando la fracción circulante de los mismos. Podría argumentarse que el inicio del tratamiento con bloqueadores beta es el responsable de la mejoría de los pacientes; sin embargo, no parece probable que tras 3 días de tratamiento pueda conseguirse una mejoría tan significativa en los parámetros hemodinámicos y de función ventricular⁶⁵. En 1996 (año de realización del estudio) no estaba tan generalizada la utilización de bloqueadores beta en la insuficiencia cardíaca, por lo que no es extraño que los pacientes no estuviesen previamente en tratamiento crónico con bloqueadores beta. En este sentido, el estudio de Felix et al⁶⁷, publicado en enero de 2000, ya incluyó a 4 pacientes en tratamiento previo con bloqueadores beta y, sin embargo, no incluyeron en su protocolo el empleo de los mismos antes de iniciar la inmunoadsorción. En el estudio de Müller et al (coetáneo en su realización con el de Felix), todos los pacientes, tanto del grupo control como de inmunoadsorción, fueron tratados desde el inicio con bloqueadores beta (bisoprolol). En el seguimiento realizado a los 3 meses, los parámetros de función ventricular mejoraron por igual en ambos grupos, observándose a partir de los 3 meses una clara mejoría ($p = 0,0001$) en el grupo tratado con inmunoadsorción⁶⁸. Este estudio sugiere que la mejoría de los parámetros de función ventricular observada en el grupo tratado con inmunoadsorción no sólo es atribuible al uso añadido de bloqueadores beta.

Inmunoglobulinas. El objetivo de las técnicas de aféresis es la eliminación (más o menos selectiva) de la molécula que se supone patógena (en este caso la eliminación de los AAC frente a receptor β que son

una fracción de la IgG total). En el momento actual no disponemos de ninguna técnica que elimine de forma selectiva los AAC específicos, por lo que se elimina una mayor o menor proporción de IgG, con el consiguiente riesgo potencial de infección secundaria al estado transitorio de inmunodepresión humoral. Por este motivo, se incluyó la utilización de IGIV en el primer estudio publicado⁶⁶. Felix et al, sin embargo, mantienen la utilización de IGIV no sólo con el fin de prevenir la inmunodepresión, sino también como método para evitar el rebote en la producción de AAC al saturar los receptores Fc⁶⁸. La utilización de IGIV es, al menos, discutible si se fundamenta en el riesgo de infección. Phol et al, en un estudio aleatorio valoran el riesgo añadido de infección en pacientes tratados con inmunodepresores y aféresis, comprobando que el riesgo de infección no aumenta en el grupo de aféresis con respecto a los tratados sólo con inmunodepresores⁷⁰. Müller et al no utilizan IGIV tras la inmunoadsorción argumentando que en el estudio inicial de Wallukat, en el que sí se utilizan, se observa un rebote en la concentración de AAC. Sus resultados parecen confirmar esta argumentación ya que, sin aumentar las infecciones, el valor de AAC en los pacientes tratados con inmunoadsorción permanece bajo a los 12 meses de seguimiento.

CONCLUSIÓN

La hipótesis fisiopatológica que atribuye a los AAC un papel trascendente en el inicio y progresión de la enfermedad en, al menos, algunos casos de MD idiopática, se ha visto reforzada por la demostración de la eficacia de tratamientos basados en la eliminación de los mismos por diversas técnicas, entre las que se incluye la inmunoadsorción. La mejora, muy sustancial, tanto en los parámetros de función ventricular como clínicos que se demuestra en los estudios publicados hasta el momento, en fases avanzadas de la enfermedad en las que la única alternativa terapéutica actual es el trasplante, justifica plenamente la realización de estudios posteriores que confirmen o rechacen y, en cualquier caso, maten sus indicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Von Herrath MG, Oldstone MBA. Virus-induced autoimmune disease. *Curr Opin Immunol* 1996;8:878-85.
2. Mountz JD, Talal N. Retrovirus, apoptosis and autogenes. *Immunol Today* 1993;14:532-6.
3. Yoshida S, Gershwin E. Autoimmunity and selected environmental factors of disease induction. *Semin Arthritis Rheum* 1993;22:399-419.
4. Griem P, Gleichmann E. Metal ion induced autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 1995;7:831-8.
5. Lanzavecchia A. How can cryptic epitopes trigger autoimmunity? *J Exp Med* 1995;181:1945-8.
6. Viard JP, Bach JF. Autoantigen. En: Van Oss J, Van Regenmortel M, editors. *Immunochemistry*. New York: Ed. Marcel Dekker, 1994;681-98.
7. Regueiro JR, López Larrea C. La autoinmunidad y la autotolerancia. En: Regueiro JR, López Larrea C, et al. *Inmunología. Biología y patología del sistema inmune*. Madrid: Ed. Panamericana, 1996; p. 137-43.
8. Sequí J, García Lerma JG, Ramos MJ, Elez ML. Autoanticuerpos naturales y autoanticuerpos marcadores de enfermedad autoinmune. *Inflamación* 1994;5:11-8.
9. Magnusson Y, Wallukat G, Waagstein F, Hjalmarsen A, Hoebeke J. Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994;89:2760-7.
10. Wallukat G, Morowinski M, Kowal K, Förster A, Boewer V, Wollenberger A. Autoantibodies against the β -adrenergic receptor in human myocarditis and dilated cardiomyopathy: β -adrenergic agonism without desensitization. *Eur Heart J* 1991;12(Suppl D):178-81.
11. Heilbrunn SM, Shah P, Bristow MR, Valentine HA, Ginsburg R, Fowler MB. Increased β -receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1989;79:483-90.
12. Michels VV, Moll PP, Rodeheffer RJ, Miller FA Jr, Tajik AJ, Burnett JC Jr, et al. Circulating heart autoantibodies in familial as compared with nonfamilial idiopathic dilated cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 1994;69:24-7.
13. Liu HR, Zhao RR, Zhi JM, Wu BW, Fu ML. Screening of serum autoantibodies to cardiac beta-1-adrenoceptor and M2-muscarinic acetylcholine receptors in 408 healthy subjects of varying ages. *Autoimmunity* 1999;29:43-51.
14. Jahns R, Boivin V, Siegmund C, Boege F, Lohse MJ, Inselmann G. Activating beta-1-adrenoceptor antibodies are not associated with cardiomyopathies secondary to valvular or hypertensive heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1545-51.
15. Fu MLX, Hoebeke J, Matsui L, Matoba M, Magnusson Y, Hedner T, et al. Autoantibodies against cardiac G-proteine-coupled receptors define different populations with cardiomyopathies but not with hipertension. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;72:15-20.
16. Caforio AL, Goldman JH, Baig MK, Haven AJ, dalla Libera L, Keeling PJ, et al. Cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy become undetectable with disease progression. *Heart* 1997;77:62-7.
17. Fu MLX, Schulze W, Wallukat G, Hjalmarsen A, Hoebeke J. A synthetic peptide corresponding to the second extracellular loop of the human M2 acetylcholine receptor induces pharmacological and morphological changes in cardiomyocytes by active immunization after 6 months in rabbits. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;78:203-7.
18. Oldstone MBA. Molecular mimicry and autoimmune disease. *Cell* 1987;50:819-20.
19. Dangas G, Konstadoulakis MM, Epstein SE, Stefanadis CI, Kymionis GD, Toutouza MG, et al. Prevalence of autoantibodies against contractile proteins in coronary artery disease and their clinical implications. *Am J Cardiol* 2000;85:870-2.
20. Srinivasappa J, Saegusa J, Prabhakar BS, Gentry MK, Buchmeier MJ, Wiktor TJ, et al. Molecular mimicry: frequency of reactivity of monoclonal antibodies with normal tissues. *J Virol* 1986;57:397-401.
21. Beisel KW, Srinivasappa J, Olsen MR, Stiff AC, Essani K, Prabhakar BS. A neutralizing monoclonal antibody against Coxsackievirus B4 cross-reacts with contractile muscle proteins. *Microb Pathog* 1990;8:151-6.
22. Bernward L, Schannwell M, Kuhl U, Skrauer B-E, Schultheiss HP. Antimyosin autoantibodies are associated with deterioration of systolic and diastolic left ventricular function in patients with

- chronic myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:11-8.
23. Caforio AL, Grazzini M, Mann JM, Keeling PJ, Bottazzo JF, McKenna WJ, et al. Identification of alpha and beta cardiac myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1992;85:1734-42.
 24. Caforio AL, Keeling PJ, Zachara E, Mestroni L, Camerini F, Mann JM, et al. Evidence from family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1994;344:773-7.
 25. Konstadoulakis MM, Kroumbouzou H, Tsiamis E, Trikas A, Toutouzias P. Clinical significance of antibodies against tropomyosin, actin and myosin in patients with dilated cardiomyopathy. *J Clin Lab Immunol* 1993;40:61-7.
 26. Fujita A, Kuroda S, Tada H, Hidaka Y, Kimura M, Tabeoka K, et al. Amino N. Enzyme-linked immunosorbent assay for anti-tropomyosin antibodies and its clinical application to various heart diseases. *Clin Chim Acta* 2000;299:179-92.
 27. Otto A, Stahle I, Klein R, Berg PA, Pankuweit S, Brandsch R. Anti-mitochondrial antibodies in patients with dilated cardiomyopathy (anti-M7) are directed against flavoenzymes with covalently bound FAD. *Clin Exp Immunol* 1998;111:541-7.
 28. Klein R, Maisch B, Kochsiek K, Berg PA. Demonstration of organ-specific autoantibodies against heart mitochondria (anti-M7) in sera from patients with some forms of heart diseases. *Clin Exp Immunol* 1984;58:283-92.
 29. Schulteiss HP, Bolte HD. Immunological analysis of autoantibodies against the adenine nucleotide translocator in dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17:603-17.
 30. Schulze K, Witzembichler B, Christmann C, Schulteiss HP. Disturbance of myocardial energy metabolism in experimental virus myocarditis by antibodies against nucleotide translocator. *Cardiovasc Res* 1999;44:91-100.
 31. Zhang WG, Ma AQ, Wei J, Feng QM, Liu ZQ. Study of autoantibodies against the adenine nucleotide translocator in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Blood Press* 1996;3(Suppl):45-8.
 32. Ansari AA, Neckelmann N, Villinger F, Leung P, Danner DJ, Brar SS, et al. Epitope mapping of the branched chain alpha-keto acid dehydrogenase dihydrolipoyl transacylase (BCKD-E2) protein that reacts with sera from patients with dilated cardiomyopathy. *J Immunol* 1994;153:4754-65.
 33. Lee S, Ansari AA, Cha S. Isolation of human anti-branched chain alpha-oxo acid dehydrogenase-E2 recombinant antibodies by Ig repertoire cloning in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Mol Cells* 1999;9:25-30.
 34. Limas CJ, Limas C. Immune-mediated modulation of sarcoplasmic reticulum function in human dilated cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 1992;87(Suppl I):269-76.
 35. Sen L, Cui G, Fonarow GC, Laks H. Differences in mechanisms of SR dysfunction in ischemic vs. idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H709-H118.
 36. Knowlton AA, Kapadia S, Torre-Amione G, Durand JB, Bies R, Young J, et al. Differential expression of heat shock proteins in normal and failing human hearts. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:811-8.
 37. Portig I, Pankuweit S, Maisch B. Antibodies against stress proteins in sera of patients with dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1998;29:2245-51.
 38. Parrillo JE, Cunnion RE, Epstein SE, Parker MM, Suffredini AF, Brenner M, et al. A prospective, randomized, controlled trial of Prednisone for Dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1989;321:1061-8.
 39. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, et al. A clinical Trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995;333:269-75.
 40. Camargo PR, Snitcowsky R, da Luz PL, Mazzieri R, Higuchi ML, Rati M, et al. Favorable effects of immunosuppressive therapy in children with dilated cardiomyopathy and active myocarditis. *Pediatr Cardiol* 1995;16:61-8.
 41. Kleinert S, Weintraub RG, Wilkinson JL, Chow CW. Myocarditis in children with dilated cardiomyopathy: incidence and outcome after dual therapy immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:1248-54.
 42. Galve BE, Alfonso F, Ballester M, Castro Beiras A, Fernández de Soria R, Penas M, et al. Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en miocardiopatías y miocarditis. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:360-93.
 43. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992;257:387-9.
 44. Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart. *J Clin Invest* 1993;92:2303-12.
 45. Krown KA, Page MT, Nguyen C, Zechner D, Gutierrez V, Comstock KL, et al. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest* 1996;98:2854-65.
 46. Bozkurt B, Kribbs S, Clubb FJ Jr, Michael LH, Didenko VV, Hornsby PJ, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 1998;97:1382-91.
 47. Skudicky D, Bergeman A, Sliwa K, Candy G, Sareli P. Beneficial effects of pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and carvedilol: results of a randomized study. *Circulation* 2001;103:1083-8.
 48. Skudicky D, Bergeman A, Sliwa K, Candy G, Sareli P. Reduction in Fas/APO-1 plasma concentrations correlates with improvement in left ventricular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with pentoxifylline. *Heart* 2000;84:438-9.
 49. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, Parilti-Eiswirth S, Hayes F, Blosch C, et al. Safety of a soluble P75 Tumor Necrosis Factor Receptor (Enbrel, Etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1999;99:3224-6.
 50. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, Beiser AS, Wessel DL, Takahashi M, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 1994;89:252-7.
 51. Takada H, Kishimoto C, Hiraoka Y. Therapy with immunoglobulin suppresses myocarditis in murine Coxsackie virus B3 model: antiviral and antiinflammatory effects. *Circulation* 1995;92:1604-11.
 52. Weller AH, Hall M, Huber SA. Polyclonal immunoglobulin therapy protects against cardiac damage in experimental Coxsackie virus induced myocarditis. *Eur Heart J* 1992;13:115-9.
 53. McNamara D, Rosenblum W, Janosko K, Trost MK, Villanueva F, Demetris AJ, et al. Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. *Circulation* 1997;95:2476-8.
 54. Gullestad L, Halfdan A, Fjeld JG, Wikeby L, Andreassen AK, Ihlen H, et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001;103:220-5.
 55. Dwyer JM. Manipulating the immune system with immune globulin. *N Engl J Med* 1992;326:107-16.
 56. Wolf HM, Eibl MM. Immunomodulatory effect of immunoglobulins. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14(Suppl 15):S17-S25.
 57. Ballow M. Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:151-7.
 58. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the Heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992;257:387-9.
 59. Yu Z, Lennon VA. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *N Engl J Med* 1999;340:227-8.
 60. Cohen S, Freeman T. Metabolic heterogeneity of human gamma globulin. *Biochem J* 1960;76:475-87.
 61. Kaplan AA. Towards a rationale prescription of plasma exchange: the kinetics of immunoglobulin removal. *Semin Dial* 1992;5:227-9.

62. Swainson P, Robson JS, Urbaniak SJ, Keller AJ, Kay AB. Treatment of Goodpasture's disease by plasma exchange and immunosuppression. *Clin Exp Immunol* 1978;32:233-42.
63. Jones JV, Robinson MF, Parciany RK, Layfer LF, McLeod B. Therapeutic plasmapheresis in systemic lupus erythematosus: effect on immune complexes and antibodies to DNA. *Arthritis Rheum* 1981;24:1113-20.
64. Wallukat G, Reinke P, Dörffel WV, Luther HP, Bestvater K, Felix SB, et al. Removal of autoantibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. *Int J Cardiol* 1996;54:191-5.
65. Dörffel WF, Wallukat G, Baumann G, Felix SB. Immunoadsorption in dilated cardiomyopathy. *Therapeutic Apheresis* 2000; 4:235-8.
66. Dörffel WV, Felix SB, Wallukat G, Brehme S, Bestvater K, Hofmann T, et al. Short-term hemodynamic effects of immunoadsorption in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997;95: 1994-7.
67. Felix SB, Staudt A, Dörffel WV, Stangl V, Merkel K, Pohl M, et al. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1590-8.
68. Müller J, Wallukat G, Dandel M, Bieda H, Brandes K, Spiegelsberger S, et al. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101:385-91.
69. Kaplan A. Therapeutic plasmapheresis: complications and management. En: Kaplan A, editor. *A practical guide to therapeutic plasma exchange*. Malden: Blackwell Science, 1999; p. 53-5.
70. Pohl MA, Lan SP, Berl T. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Plasmapheresis does not increase the risk for infection in immunosuppressed patients with severe lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1991;114:924-9.