

¿Se deben mantener los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina a largo plazo en pacientes que normalizan la fracción de eyección tras un episodio de miocarditis aguda?

Manuel Anguita-Sánchez, Juan C. Castillo-Domínguez, Dolores Mesa-Rubio, Martín Ruiz-Ortiz, Amador López-Granados y José Suárez de Lezo

Servicio de Cardiología. Hospital Reina Sofía. Córdoba. España.

El efecto favorable de la administración de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y fracción de eyección deprimida está bien establecido, pero no hay tanta evidencia en pacientes con disfunción sistólica secundaria a miocarditis aguda que normalizan la contracción ventricular. Hemos seguido a 35 pacientes con miocarditis aguda y fracción de eyección < 45% estudiados entre 1987 y 1995, todos tratados con IECA; a los 34 ± 23 meses de seguimiento, la fracción de eyección era > 50% en los 35 casos. De esos 35, en 15 se suspendieron los IECA, mientras que 20 continuaron tomándolos. A los 3 años de seguimiento no hubo ninguna muerte, pero los pacientes en los que se suspendieron los IECA tuvieron una mayor incidencia de nuevos episodios de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección < 45% (el 33 frente al 5%; $p = 0,064$) y menor fracción de eyección (47 ± 12 frente a $57 \pm 11\%$; $p = 0,002$), lo que indica que estos fármacos se deben mantener a largo plazo también en estos pacientes.

Palabras clave: Miocarditis aguda. IECA. Pronóstico.

Should Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Be Continued Over the Long Term in Patients Whose Left Ventricular Ejection Fraction Normalizes After an Episode of Acute Myocarditis?

It is well established that long-term administration of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors has a favorable effect in patients with chronic heart failure and dilated cardiomyopathy. However, less information is available on patients whose left ventricular ejection fraction normalizes after an episode of systolic dysfunction secondary to acute myocarditis. We followed 35 patients who were diagnosed at our center between 1987 and 1995 with acute myocarditis and an ejection fraction <45%. All were taking ACE inhibitors. After 34 (23) months of follow-up, the left ventricular ejection fraction was >50% in all 35 patients. Treatment with ACE inhibitors was discontinued in 15 of the 35 patients, while the other 20 continued ACE inhibitor therapy. After 3 years of follow-up, no death had occurred, but the incidence of new episodes of heart failure with a left ventricular ejection fraction <45% was higher in patients who stopped taking ACE inhibitors (33% vs 5%, $P=.064$), and their ejection fraction was lower ($47 [12\%]$ vs $57 [11\%]$, $P=.002$). These results suggest that ACE inhibitors should be continued over the long term in these patients.

Key words: Acute myocarditis. ACE-inhibitors. Prognosis.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. M. Anguita Sánchez.
Damasco, 2, 2.º 9. 14004 Córdoba. España.
Correo electrónico: manuelp.anguita.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido el 13 de diciembre de 2005.
Aceptado para su publicación el 2 de marzo de 2006.

INTRODUCCIÓN

Hay numerosos estudios sobre el pronóstico a largo plazo de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica secundaria a disfunción sistólica ventricular izquierda (miocardiopatía dilatada) de cualquier etiología, así como una amplia evidencia sobre el efecto beneficioso de distintos fármacos, como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

ABREVIATURAS

FE: fracción de eyección.
 ICC: insuficiencia cardiaca crónica.
 NYHA: New York Heart Association.
 VO₂: consumo máximo de oxígeno.

(IECA) y los bloqueadores beta, sobre dicho pronóstico¹. Sin embargo, la historia natural de los pacientes con disfunción sistólica e insuficiencia cardiaca de corta evolución debida a miocarditis aguda² no es tan bien conocida, y se ignora si el tratamiento con IECA se debe mantener de forma indefinida a largo plazo en aquellos casos en que la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) se normaliza tras la disfunción inicial. Con el objetivo de evaluar este aspecto, hemos revisado nuestra experiencia en 35 pacientes consecutivamente diagnosticados de disfunción ventricular izquierda sistólica severa secundaria a miocarditis aguda entre 1987 y 1995 en nuestro centro y en los que se normalizó la FEVI tras el tratamiento.

MÉTODOS

Las características de los pacientes, los criterios de inclusión, el protocolo de seguimiento y los resultados a los 5 años de seguimiento ya han sido publicados². Los criterios diagnósticos de miocarditis aguda utilizados fueron clínicos, ecocardiográficos y mediante isótopos radiactivos: pacientes con insuficiencia cardiaca de corta evolución, inferior a 2 semanas, que tuvieran una FEVI < 45% con ventrículo izquierdo no dilatado (diámetro telediastólico normal para la edad y superficie corporal), captación miocárdica difusa de marcadores de necrosis (anticuerpos antimiosina marcados con indio-111), y en los que se descartó (mediante ecocardiograma, gammagrafía de perfusión miocárdica y coronariografía) cualquier otra posible causa de disfunción ventricular izquierda. La FEVI se determinó por ecocardiografía mediante el método de Simpson. Todos los pacientes recibieron IECA, diuréticos y digoxina inicialmente. La FEVI inicial fue de 27 ± 8%.

A los 34 ± 23 meses, la FEVI se había normalizado en los 35 pacientes (FEVI media del 57 ± 7%) que seguían recibiendo IECA. Ninguno de los 35 pacientes estaba tomando diuréticos, y sólo tomaban digoxina los que estaban en fibrilación auricular (5 casos, 16%). En ese momento, los enfermos fueron dados de alta de nuestra consulta, para continuar su seguimiento por su cardiólogo habitual, que pudo decidir sobre la continuidad de los IECA atendiendo a su propio criterio. Cinco años más tarde realizamos una nueva visita en nuestra consulta a todos los pacientes. Se realizó una comparación entre los pacientes a los que su médico

les había retirado los IECA y los que proseguían tomándolos. Se utilizaron el test de la χ^2 o el test exacto de Fisher para la comparación de las variables cualitativas y el test de la t de Student para datos no emparejados para el análisis de las variables cuantitativas.

RESULTADOS

De los 35 pacientes con FEVI > 50%, los IECA fueron retirados por sus médicos en 15 (42%), mientras que seguían tomándolos los otros 20 (58%). Las características demográficas y clínicas eran similares en ambos grupos (tabla 1), al igual que el tratamiento recibido (con excepción de los IECA). La FEVI al alta de nuestra consulta era similar y normal en ambos grupos (56 ± 8 y 57 ± 8%), todos los pacientes estaban asintomáticos y la prevalencia de fibrilación auricular también era similar, del 13 y el 15% (tabla 1). Ningún paciente recibía en ese momento diuréticos ni bloqueadores beta, y tomaban digoxina, para el control de la fibrilación auricular, 2 pacientes en el grupo en que se retiraron los IECA (13%) y 3 en el grupo que siguió tomando IECA (15%).

No hubo ninguna muerte durante el seguimiento, pero la incidencia de nuevos episodios de insuficiencia cardiaca con FEVI < 45% fue superior en el grupo de pacientes sin IECA (el 33 frente al 5%; p = 0,064). La insuficiencia cardiaca fue de carácter moderado en todos los casos (clase funcional II en 4 pacientes y III en 2). Ningún paciente requirió nuevo ingreso y todos mejoraron con diuréticos y la reintroducción de los IECA. En los 6 pacientes se añadieron, además, bloqueadores beta. La FEVI durante la descompensación en los 6 pacientes fue del 37 ± 7%, incrementándose al 52 ± 8% en el control ecocardiográfico a los 6 meses. Sólo en un paciente de los 6 (perteneciente al grupo sin IECA), la FEVI no se normalizó tras la reinstauración de los IECA y los bloqueadores beta (en concreto, fue del 35% en el estudio final a los 5 años). No hubo diferencias relevantes entre los 6 pacientes en los que se produjo ese deterioro de la FEVI y el resto de los pacientes, con excepción del tratamiento o no con

TABLA 1. Características demográficas, clínicas y de tratamiento más importantes en los pacientes con y sin inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

| | Sin IECA n = 15 | Con IECA n = 20 |
|-----------------------|--------------------|--------------------|
| Edad (años) | 23 ± 12 | 24 ± 13 |
| Varones | 10 (66%) | 14 (70%) |
| Clase NYHA I | 15 (100%) | 20 (100%) |
| FEVI previa | 56 ± 8% | 57 ± 8% |
| Fibrilación auricular | 2 (13%) | 3 (15%) |

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA: New York Heart Association.

IECA. En el estudio final (visita a los 5 años) la FEVI fue significativamente más baja en los pacientes en los que se había suspendido los IECA ($47 \pm 12\%$ frente a $57 \pm 11\%$; $p = 0,002$).

DISCUSIÓN

La evolución a largo plazo de los pacientes con miocardiopatía dilatada crónica es bien conocida y hay notables evidencias sobre la necesidad del tratamiento crónico con IECA y bloqueadores beta¹ en estos enfermos. Sin embargo, la historia natural de los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda debida a miocarditis aguda es menos conocida³. Una proporción importante de estos enfermos puede normalizar por completo la fracción de eyección tras el episodio inicial², y tampoco se sabe si se debe mantener a largo plazo, o incluso de forma indefinida, el tratamiento con IECA. Los resultados del presente trabajo indican que hasta un tercio de los enfermos en los que se suspenden los IECA vuelve a presentar algún episodio de insuficiencia cardiaca, mientras que su incidencia en los pacientes que continuaron tomándolos es muy baja (sólo un 5% en 5 años). Asimismo, la FEVI a los 5 años de seguimiento fue significativamente inferior en el grupo de pacientes que suspendieron los IECA. Esto indica que podría ser preferible mantener a largo plazo estos fármacos incluso en los pacientes con evolución favorable tras el episodio inicial de miocarditis aguda. El mecanismo del efecto beneficioso de los IECA en estos pacientes no es bien conocido aunque, junto con su efecto modulador del eje neurohumoral, se han descrito otras explicaciones, como la inhibición de la fibrosis y del remodelado ventricular izquierdo^{4,5}, y la reducción de vasospasmos de pequeño vaso⁶.

Nuestro estudio tiene evidentes limitaciones, como su carácter observacional y no aleatorizado, así como el pequeño número de casos (inherente a la escasa frecuencia de esta enfermedad). La decisión sobre la suspensión de los IECA fue tomada por el clínico responsable de cada paciente de acuerdo con su propio criterio, lo que podría haber originado algún sesgo. Sin embargo, las características de ambos grupos de pacientes son idénticas, como se muestra en la tabla 1, lo

que reduce esta posibilidad. Debido a la época de realización del estudio, no se utilizaron bloqueadores beta en ningún paciente. Es posible que alguno de los casos no se tratara de una auténtica miocarditis, debido a los criterios clínicos utilizados para su diagnóstico, y que pudiera corresponder a otras enfermedades poco frecuentes, como *apical ballooning*. Por otra parte, aunque hubo una mayor incidencia de episodios de insuficiencia cardiaca, la gravedad de estos eventos fue escasa, sin producir muertes ni necesidad de ingreso hospitalario, y con un buen control tras la reintroducción de los fármacos.

A pesar de estas limitaciones, nuestros resultados indican que la retirada de los IECA podría asociarse con una peor evolución y una disminución de la FEVI en este tipo de pacientes. Sería interesante poder definir qué pacientes son los que tienen un mayor riesgo de deterioro de la función ventricular tras la retirada de los IECA. Probablemente se requiera un estudio aleatorizado y con mayor número de casos para confirmar estos hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Trabajo de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica (versión resumida, actualización 2005). Rev Esp Cardiol. 2005;58:1062-92.
2. Torres F, Anguita M, Jiménez D, Mesa D, Tejero I, Franco M, et al. Evolución a largo plazo de la miocarditis aguda. Estudio prospectivo de una serie de 99 pacientes (1987-1995). Rev Esp Cardiol. 1996;49:723-31.
3. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med. 2000;342:1077-84.
4. Godel LM, León JS, Engman D. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in experimental myocarditis. Curr Pharm Des. 2003;9:723-35.
5. Nakazawa JW, Watanabe K, Ma M, Wahed MI, Hasegawa G, Natio M, et al. Quinapril inhibits progression of heart failure and fibrosis in rats with dilated cardiomyopathy after myocarditis. Mol Cell Biochem. 2003;251:77-82.
6. Rezkalla S, Kloner RA, Khatib G, Khatig R. beneficial effects of captopril in acute coxsackievirus B3 murine myocarditis. Circulation. 1990;81:1039-46.