

Uso de micofenolato mofetilo para reducir la dependencia de esteroides en el manejo de la sarcoidosis cardíaca

John Alex, Anton Andrej

Resumen

Antecedentes: La sarcoidosis cardíaca (SC) es un factor importante de enfermedad y mortalidad en pacientes con sarcoidosis sistémica. Aunque las terapias ahorradoras de esteroides se utilizan cada vez con mayor frecuencia, las decisiones terapéuticas siguen siendo complejas debido a la falta de ensayos aleatorizados y de guías clínicas claras publicadas. **Métodos y resultados:** Se realizó una revisión retrospectiva de 85 pacientes con SC tratados entre 2003 y 2018 con prednisona sola ($n = 32$) o con prednisona más micofenolato mofetilo ($n = 47$). Se evaluaron las características basales y los resultados clínicos. La edad media al diagnóstico de SC fue de 53 ± 11 años; el 66,2% de los pacientes eran varones y el 35,1% afrodescendientes. La exposición total a la dosis máxima de prednisona (dosis inicial \times número de días a esa dosis) fue menor con la terapia combinada (1440 mg [RIC, 1200–2760 mg]) que con la monoterapia con prednisona (2710 mg [RIC, 1200–5080 mg]; $P = 0,06$). En la tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa, ambas estrategias terapéuticas se asociaron con una reducción significativa del valor máximo estandarizado de captación cardíaca: descensos medianos de 3,9 (RIC 2,7–9,0; $P = 0,002$) con prednisona sola y de 2,9 (RIC 0–5,0; $P = 0,001$) con terapia combinada. La captación cardíaca cualitativa de 18F-fluorodesoxiglucosa mejoró o se resolvió en la mayoría de los pacientes (92,3% en el grupo con prednisona y 70,4% en el grupo de terapia combinada). El micofenolato mofetilo fue, en general, bien tolerado. **Conclusiones:** El uso de micofenolato mofetilo junto con prednisona en la sarcoidosis cardíaca puede reducir la exposición global a corticosteroides al tiempo que disminuye la inflamación cardíaca, sin problemas relevantes de seguridad.

Insuf Card 2023;18 (1): 11–22.

Palabras clave: Sarcoidosis cardíaca - Sarcoidosis sistémica - Micofenolato mofetilo - Prednisona - Terapia ahorradora de esteroides - Inmunosupresión - Exposición a corticosteroides - Inflamación cardíaca - PET/TC con 18F-FDG - Valor máximo estandarizado de captación (SUVmáx)

University of Ljubljana

Correspondencia: John Alex
University of Ljubljana
john.alexwonder@gmail.com

Recibido: 29/08/2022

Aceptado: 28/12/2022

Introducción

La sarcoidosis es un trastorno inflamatorio multisistémico caracterizado por inflamación granulomatosa no caseificante.¹ Los estudios de imagen y de histopatología sugieren que la afectación cardíaca puede presentarse en más de una cuarta parte de los pacientes con sarcoidosis sistémica,^{2–4} sin embargo, la sarcoidosis cardíaca (SC) con frecuencia pasa desapercibida en la práctica clínica; solo alrededor del 5% de los pacientes con sarcoidosis extracardíaca desarrollan manifestaciones cardíacas evidentes.^{5,6} Además, la enfermedad cardíaca ais-

lada puede estar presente hasta en el 25% de los casos de SC.^{7–9} Las presentaciones clínicas incluyen miocardiopatía con insuficiencia cardíaca (IC) progresiva, arritmias ventriculares (AV)—incluida la muerte súbita cardíaca—y bloqueo auriculoventricular (BAV). Dado que la SC constituye una de las principales causas de muerte en la sarcoidosis,^{5,10–12} el reconocimiento precoz y la supresión oportuna de la inflamación cardíaca son esenciales para limitar la progresión granulomatosa, favorecer la remisión, preservar la función miocárdica y reducir la mortalidad.

La inmunosupresión—con mayor frecuencia mediante corticosteroides—sigue siendo la base del tratamiento de la SC, a pesar de la ausencia de evidencia prospectiva aleatorizada y sin una ventaja de supervivencia claramente demostrada.¹³ El tratamiento prolongado con corticosteroides se asocia además con efectos adversos significativos, como aumento de peso, diabetes mellitus, osteoporosis e infecciones. Por ello, en la sarcoidosis sistémica se emplean terapias ahorradoras de esteroides con el objetivo de reducir la exposición acumulativa a corticosteroides. El metotrexato es el agente ahorrador de esteroides más utilizado en la sarcoidosis pulmonar, aunque su perfil de toxicidad puede limitar su uso.¹⁴ El micofenolato mofetilo (MMF), un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa, ha demostrado eficacia y tolerabilidad aceptable cuando se combina con prednisona en la sarcoidosis pulmonar crónica, especialmente en pacientes que no toleran otros fármacos ahorradores de esteroides.¹⁵ En un estudio realizado por Hamzeh y colaboradores,¹⁶ la prednisona se suspendió en el 38% de los pacientes (8/21) a los 12 meses, y entre el subgrupo con SC que disponía de tomografía por emisión de positrones cardíaca con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) previa al tratamiento, todos mostraron mejoría o resolución de la captación cardíaca de FDG tras 6 meses de tratamiento con MMF. La evidencia del MMF en la neurosarcoidosis ha sido variable, con un informe que sugiere tasas de recaída más altas en comparación con el metotrexato¹⁷ y otro que indica un beneficio clínico significativo cuando se utiliza como tratamiento de inducción, mantenimiento o rescate.¹⁸

En la actualidad, faltan ensayos aleatorizados y guías formales que orienten las estrategias inmunosupresoras en la SC. Aunque el MMF se utiliza en la práctica clínica—especialmente por especialistas en insuficiencia cardíaca familiarizados con la inmunosupresión en el contexto del trasplante—los datos que respaldan su papel específico en la SC siguen siendo limitados. Por ello, nos propusimos describir la experiencia de nuestro centro de referencia en sarcoidosis con el uso de MMF en la SC, con especial énfasis en la tolerabilidad y la respuesta clínica. Planteamos la hipótesis de que el MMF combinado con prednisona (1) reduciría la exposición total a prednisona, (2) sería bien tolerado, (3) disminuiría la inflamación cardíaca evaluada mediante FDG-PET, y (4) se asociaría con resultados clínicos favorables a corto plazo en pacientes con SC.

Métodos

Población del estudio

Se incluyeron 127 pacientes consecutivos evaluados en el *Johns Hopkins Cardiac Sarcoidosis Program* entre 2003 y 2018, quienes fueron incorporados al *Johns Hopkins Cardiac Sarcoidosis Registry*. Se excluyeron los pacientes que recibieron un agente ahorrador de esteroides distinto de micofenolato mofetilo (MMF) (n = 37), incluyendo metotrexato (n = 16), azatioprina (n = 13), hidroxicloroquina (n = 3), leflunomida (n = 1) y otras terapias (n = 4). En la cohorte restante, 90 pacientes presentaban un diagnóstico confirmado de sarcoidosis cardíaca (SC) y fueron tratados con prednisona en monoterapia o con prednisona en combinación con MMF. Se excluyeron además los pacientes con documentación insuficiente en la historia clínica electrónica para determinar con precisión la dosificación de fármacos y/o los desenlaces de imagen cardíaca (n = 12), y un paciente adicional fue excluido debido a que el esquema inicialmente prescrito de MMF/prednisona nunca se inició. De este modo, la muestra analítica final fue de 85 pacientes.

El diagnóstico de SC se estableció conforme a los criterios de consenso de la *Heart Rhythm Society* (HRS) para SC definitiva o probable, o a los criterios japoneses actualizados de 2017 para diagnóstico clínico de SC.^{19–22}

Esquemas de tratamiento inmunosupresor

Para cada paciente se adjudicaron el plan terapéutico inicial dirigido a SC y la dosis de mantenimiento de corticosteroide (prednisona) al año, así como el régimen de MMF cuando correspondía. Dado que algunos pacientes habían recibido inmunosupresión previa por sarcoidosis extracardíaca, la estrategia de corticosteroides específica para SC se operacionalizó de la siguiente forma: (1) la dosis máxima inicial de prednisona correspondió a la dosis diaria prescrita al momento del diagnóstico de SC; (2) la dosis de mantenimiento de prednisona se definió como la dosis diaria a 1 año tras el diagnóstico; y (3) la exposición total a la dosis máxima de prednisona se calculó como la dosis máxima (mg) multiplicada por el número de días a dicha dosis antes de iniciar el descenso (tapering). El grupo de monoterapia incluyó a los pacientes que iniciaron prednisona sola, mientras que el grupo de terapia combinada incluyó a aquellos que comenzaron prednisona junto con MMF. El MMF se prescribió típicamente a una dosis diaria total de 1000–2000 mg.

Los pacientes tratados con MMF siguieron un enfoque estandarizado de monitorización que incluyó, al inicio, hemograma completo con diferencial, perfil metabólico básico, pruebas de función hepática y cribado de hepatitis B y C. Tras iniciar MMF, el seguimiento analítico (hemograma con diferencial, perfil metabólico básico y función hepática) se realizó mensualmente durante los primeros 3 meses y, si los parámetros permanecían estables, se espació a intervalos trimestrales. Se adjudicaron los efectos adversos relacionados con la inmunosupresión. La selección del agente inmunosupresor y la estrategia global de tratamiento se determinó por el clínico tratante, con ajustes de dosis guiados por el estado clínico y por la respuesta en FDG-PET.

Datos clínicos y desenlaces evaluados

Se extrajeron de la historia clínica electrónica variables demográficas y clínicas, incluyendo manifestaciones cardíacas de presentación, comorbilidades, terapias cardíacas concomitantes y afectación extracardíaca. La enfermedad coronaria se definió como revascularización previa, estenosis del tronco coronario izquierdo $>50\%$ o estenosis $\geq 70\%$ en otra arteria coronaria. La diabetes mellitus se definió por hemoglobina A1c $>6,5\%$ o uso de tratamiento hipoglucemiante. La enfermedad renal crónica se definió por tasa de filtración glomerular estimada <60 . La sarcoidosis multisistémica se definió como afectación de cinco órganos, de acuerdo con el marco de *Genomic Research in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Sarcoidosis* (GRADS).²³

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se midió mediante ecocardiografía transtorácica (ETT) conforme a las recomendaciones de la *American Society of Echocardiography*.²⁴ Se incluyeron estudios obtenidos antes del inicio del tratamiento y aproximadamente 1 año después. La recuperación se definió como FEVI $\geq 50\%$; la mejoría, como un incremento absoluto de FEVI $\geq 5\%$; y el deterioro, como una disminución absoluta de FEVI $\geq 5\%$ entre la evaluación pretratamiento y la postratamiento.

Al año de iniciar la inmunosupresión, se adjudicaron los siguientes eventos clínicos: arritmia ventricular nueva o recurrente (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular sostenida, muerte súbita abortada o cualquier terapia apropiada del desfibrilador automático implantable), bloqueo auriculoventricular avanzado sin respuesta al tratamiento, trasplante cardíaco, implantación de dispositivo de asistencia ventricular izquierda o muerte.

Interpretación y análisis de FDG-PET

El protocolo de FDG-PET ha sido descrito previamente.²⁵ En resumen, se indicó a los pacientes seguir una dieta rica en grasas y baja en carbohidratos durante 24 horas y, posteriormente, ayunar durante 12 horas antes del estudio, con el objetivo de favorecer el metabolismo miocárdico de ácidos grasos y reducir la captación fisiológica de FDG. Se realizaron PET/tomografía computarizada de cuerpo entero y PET/TC cardíaca dedicada (Discovery Rx VCT PET/CT, GE Healthcare, Milwaukee, WI) utilizando una dosis intravenosa de FDG de 0,135 mCi/kg, tal como se ha descrito.²⁶

La actividad miocárdica anormal de FDG se evaluó de forma semicuantitativa mediante el valor máximo estandarizado de captación ($SUV_{m\acute{a}x}$), en concordancia con las recomendaciones conjuntas de sociedades profesionales sobre el uso de FDG-PET en SC.²⁷ Las exploraciones postratamiento también se compararon cualitativamente con las imágenes basales para clasificar la captación cardíaca de FDG como resolución completa, mejoría parcial, sin cambios o empeoramiento. Se definió “PET 1” como el estudio basal inmediatamente previo al inicio de la inmunosupresión y “PET 2” como el estudio de seguimiento realizado aproximadamente entre 6 y 12 meses tras iniciar el tratamiento.

Análisis estadístico

Las variables continuas se resumieron como media \pm desviación estándar para datos con distribución normal y como mediana (rango intercuartílico) para datos no normales. Las variables categóricas se presentaron como recuentos y porcentajes. Las comparaciones entre grupos para desenlaces continuos se realizaron mediante la prueba t de Student o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon, según correspondiera. Los desenlaces categóricos se compararon mediante la prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher, de acuerdo con los supuestos aplicables. Los cambios intragrupo en el $SUV_{m\acute{a}x}$ cardíaco se evaluaron mediante pruebas pareadas seleccionadas según la distribución (t pareada o Wilcoxon de rangos con signo).

Resultados

Características de los pacientes

Se analizaron 85 pacientes con sarcoidosis cardíaca (SC): 38 (44,7%) recibieron prednisona en monoterapia y 47 (55,3%) fueron tratados con prednisona más micofenolato mofetilo (MMF). Las caracterís-

Tabla 1: Características basales en el diagnóstico de la sarcoidosis cardíaca

	Cohorte total (n = 85)	Monoterapia con prednisona (n = 38)	Terapia combinada (n = 47)	Valor de P
Edad al diagnóstico	54.2 (10.8)	56.5 (10.9)	52.8 (10.2)	.21
Sexo masculino	55 (64.7)	28 (73.7)	27 (57.4)	.12
Raza				
Negra	31 (36.5)	11 (28.9)	20 (42.6)	.42
Blanca	51 (60.0)	25 (65.8)	26 (55.3)	
Otra	3 (3.5)	2 (5.3)	1 (2.1)	
Presentación clínica				
Insuficiencia cardíaca	28 (32.9)	16 (42.1)	12 (25.5)	.10
Arritmias ventriculares	34 (40.0)	17 (44.7)	17 (36.2)	.43
Antecedente de ablación de TV	10 (11.8)	6 (15.8)	4 (8.5)	.34
Arritmia auricular	7 (9.3)	4 (11.8)	3 (7.3)	.52
Bloqueo AV de tercer grado	14 (16.5)	5 (13.2)	9 (19.1)	.58
Antecedente de sarcoidosis extracardíaca	23 (27.1)	9 (23.7)	14 (29.8)	.53
Sarcoidosis multisistémica	10 (11.8)	3 (7.9)	7 (14.9)	.36
Comorbilidades				
Enfermedad coronaria	12 (14.3)	6/36* (16.7)	6 (12.8)	.61
Diabetes mellitus	16 (19.0)	7/36* (19.4)	9 (19.1)	.97
Afectación orgánica				
Pulmones	60 (70.6)	29 (76.3)	31 (66.0)	.30
Ganglios linfáticos	24 (28.2)	7 (18.4)	17 (36.2)	.07
Piel	9 (10.6)	1 (2.6)	8 (17.0)	.04
Hígado	12 (14.1)	4 (10.5)	8 (17.0)	.39
Ocular	8 (9.4)	2 (5.3)	6 (12.8)	.29
Bazo	16 (18.8)	8 (21.1)	8 (17.0)	.64
Neurológica	4 (4.7)	2 (5.3)	2 (4.3)	.83
Otra	13 (15.3)	5 (13.2)	8 (17.0)	.62
Biopsia extracardíaca				
Realizada	62 (72.9)	23 (60.5)	39 (83.0)	.02
Positiva	54 (87.1)	18 (78.3)	36 (92.3)	.11
Biopsia endomiocárdica				
Realizada	12 (14.1)	5 (13.2)	7 (14.9)	.82
Positiva	5 (41.7)	2 (40.0)	3 (42.9)	.92
Criterios HRS				
No	26 (30.6)	17 (44.7)	9 (19.1)	.03
Probable	52 (61.2)	19 (50.0)	33 (70.2)	
Definitiva	7 (8.2)	2 (5.3)	5 (10.6)	
Criterios de la guía japonesa	26 (30.6)	17 (44.7)	9 (19.1)	.01
Dispositivos				
DAI	20 (23.5)	10 (26.3)	10 (21.3)	.58
Marcapasos permanente	9 (10.6)	2 (5.3)	7 (14.9)	.18
TRC-D	8 (9.4)	4 (10.5)	4 (8.5)	.75
ETT basal (n = 82)				
FEVI, mediana	42 (32–53)	36 (30–45)	47 (32–55)*	.18
FEVI ≥50%	31 (37.8)	9 (25.0)	22/45 (48.9)*	.03
FEVI <50%	51 (62.2)	27 (75.0)	23/45 (51.1)*	
FDG-PET basal (n = 55)				
FEVI	44 (33–53)	31 (23–40)*	48 (40–54)*	.004
SUV _{máx} cardíaco	4.1 (2.8–7.5)	3.8 (2.9–7.6)*	4.3 (2.7–7.4)*	.67

AVB, bloqueo auriculoventricular; CAD, enfermedad coronaria; CRT-D, terapia de resincronización cardíaca con desfibrilador; DM, diabetes mellitus; FDG-PET, tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa; HRS, Heart Rhythm Society; ICD, desfibrilador automático implantable; IS, inmunosupresión; LGE, realce tardío con gadolinio; LVEF, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PPM, marcapasos permanente; SUV_{máx}, valor máximo estandarizado de captación; TTE, ecocardiograma transtorácico; VT, taquicardia ventricular.

Las arritmias ventriculares se definen como fibrilación ventricular, taquicardia ventricular sostenida, muerte súbita abortada o cualquier terapia apropiada de desfibrilador automático implantable. Las arritmias auriculares se definen como fibrilación auricular o aleteo auricular. La sarcoidosis multisistémica se define como afectación de 5 o más órganos según el estudio GRADS.

Los datos se presentan como número (%), media (DE) o mediana (rango intercuartílico).

* Algunos datos están ausentes.

ticas basales de la cohorte global y estratificadas por estrategia terapéutica se presentan en la Tabla 1. La edad media al diagnóstico de SC fue 54,2 (DE 10,8) años; 55 pacientes (64,7%) fueron varones y 31 (36,5%) fueron personas negras.

En la presentación clínica, las manifestaciones cardíacas más frecuentes fueron insuficiencia cardíaca (32,9%), arritmias ventriculares (40,0%) y bloqueo auriculoventricular (BAV) de tercer grado (16,5%) (Tabla 1). Un 27,1% tenía antecedente de sarcoidosis extracardíaca al momento de la presentación, y la sarcoidosis multisistémica se documentó en 11,8% (Tabla 1).

En cuanto a la afectación orgánica extracardíaca, se observó compromiso pulmonar en 70,6%, ganglionar en 28,2%, esplénico en 18,8%, hepático en 14,1%, cutáneo en 10,6%, ocular en 9,4% y neurológico en 4,7% (Tabla 1). La biopsia extracardíaca se realizó en 62 pacientes (72,9%) y fue positiva en 54 (87,1% de las biopsias realizadas). La biopsia endomiocárdica se efectuó en 12 (14,1%) y fue positiva en 5 (41,7% de las biopsias realizadas) (Tabla 1). Según los criterios HRS, 52 pacientes (61,2%) se clasificaron como *probable* y 7 (8,2%) como *definitiva*; además, 26 (30,6%) cumplieron criterios de la guía japonesa (Tabla 1). Al diagnóstico, 20 pacientes (23,5%) portaban DAI, 9 (10,6%) marcapasos permanente y 8 (9,4%) TRC-D (Tabla 1); asimismo, 10 (11,8%) tenían antecedente de ablación de taquicardia ventricular (Tabla 1).

En la ecocardiografía transtorácica basal (ETT; $n = 82$), la FEVI mediana fue 42% (RIC 32–53); 31 pacientes (37,8%) presentaban FEVI $\geq 50\%$ y 51 (62,2%) FEVI $< 50\%$ (Tabla 1). En la subcohorte con FDG-PET basal ($n = 55$), la FEVI mediana fue 44% (RIC 33–53) y la SUV_{máx} cardíaca mediana fue 4,1 (RIC 2,8–7,5) (Tabla 1).

Efectos adversos de la inmunosupresión

En la cohorte total, 48 pacientes (56,5%) reportaron al menos un efecto adverso atribuido a corticosteroides (Tabla 2). Los eventos más frecuentes fueron aumento de peso (29,4%), diabetes (17,6%) e insomnio (15,3%), seguidos por fragilidad cutánea (9,4%), enfermedad por reflujo gastroesofágico (8,2%) e infecciones (7,1%) (Tabla 2).

Desenlaces clínicos al año del inicio de la inmunosupresión

Los desenlaces a 1 año se resumen en la Tabla 3. Entre los pacientes con datos disponibles de tratamiento médico (denominadores según Tabla 3), los betablo-

queadores se utilizaron en 71,2%, los IECA/ARA-II en 63,0%, los antagonistas del receptor mineralocorticoide en 17,8% y los diuréticos en 37,0%; el uso de IECA/ARA-II fue más frecuente con terapia combinada que con prednisona sola (75,6% vs 46,9%; $P = 0,01$) (Tabla 3).

Respecto al régimen inmunosupresor, el tiempo hasta el inicio de prednisona fue 3 días (RIC 0–35) en la cohorte global; la dosis máxima de prednisona fue 40 mg (RIC 40–60), con una duración a dosis máxima de 45 días (RIC 30–75) y una exposición total a dosis máxima de 1800 mg (RIC 1200–3300) (Tabla 3). La dosis de mantenimiento de prednisona al año fue 15 mg (RIC 10–20) (Tabla 3). En el grupo combinado, el tiempo hasta el inicio de MMF fue 10 días (RIC 0–90), con dosis inicial 1000 (RIC 500–2000) y dosis máxima 2000 (RIC 1500–2500) (Tabla 3).

En cuanto a eventos clínicos al año, se documentó nueva TV/FV sostenida en 11 pacientes (12,9%), terapias del DAI en 11 (12,9%), y BAV de tercer grado persistente en 8/13 (61,5%) evaluables (Tabla 3). El desenlace compuesto trasplante cardíaco/DAVI/muerte ocurrió en 4 pacientes (4,7%) (Tabla 3).

Desenlaces ecocardiográficos

Los resultados ecocardiográficos de seguimiento (aproximadamente al año) se presentan en la Tabla 4 ($N = 78$). El tiempo hasta la ETT de seguimiento fue 362 días (RIC 250 a 430). La FEVI mediana en el seguimiento fue 47% (RIC 37 a 57) en la cohorte global y fue mayor en el grupo combinado que en el de prednisona sola (50% vs 42%; $P = 0,03$) (Tabla 4). El cambio mediano de FEVI fue +5% (RIC 0 a 12) en la cohorte global; numéricamente mayor en combinación (+7%) que en monoterapia (+2%), sin significación estadística ($P = 0,08$) (Tabla 4). Al año, 38 pacientes (48,7%) alcanzaron FEVI $\geq 50\%$ (Tabla 4).

Respuesta en FDG-PET al tratamiento

Los resultados de FDG-PET de seguimiento se muestran en la Tabla 5 ($N = 45$). El tiempo hasta el PET de seguimiento fue 352 días (RIC 165–550). Persistieron defectos de perfusión en 32 pacientes (71,1%), y la captación de FDG estuvo presente en 17 (37,8%) (Tabla 5). En la evaluación cualitativa, la captación se resolvió en 24 (53,3%), mejoró en 11 (24,4%), empeoró en 8 (17,8%) y permaneció sin cambios en 2 (4,4%) (Tabla 5). La SUV_{máx} en el seguimiento fue 0 (RIC 0–4,2), y la disminución absoluta (Δ SUV_{máx}) fue 3,5 (RIC 2,1–5,9), sin diferen-

Tabla 2: Tolerabilidad de los corticosteroides en pacientes tratados por sarcoidosis cardíaca

	Cohorte total (N = 85)	Monoterapia con prednisona (n = 38)	Terapia combinada (n = 47)	Valor de P
Cualquier efecto adverso	48 (56.5)	16 (42.1)	32 (68.1)	.02
Aumento de peso	25 (29.4)	11 (28.9)	14 (29.8)	.93
Aumento del apetito	4 (4.7)	2 (5.3)	2 (4.3)	.82
Diabetes	15 (17.6)	4 (10.5)	11 (23.4)	.12
CAD/HHS	2 (2.4)	0 (0)	2 (4.3)	.50
ERGE	7 (8.2)	1 (2.6)	6 (12.8)	.13
Miopatía	3 (3.5)	0 (0)	3 (6.4)	.25
Fragilidad cutánea	8 (9.4)	3 (7.9)	5 (10.6)	.73
Diaforesis	5 (5.9)	2 (5.3)	3 (6.4)	.83
Trastorno del estado de ánimo	9 (10.6)	2 (5.3)	7 (14.9)	.18
Insomnio	13 (15.3)	4 (10.5)	9 (19.1)	.27
Infección	6 (7.1)	2 (5.3)	4 (8.5)	.69
Retención de líquidos	5 (5.9)	2 (5.3)	3 (6.4)	.83
Osteopenia	3 (3.5)	1 (2.6)	2 (4.3)	.99

CAD/HHS, cetoacidosis diabética / síndrome hiperglucémico hiperosmolar; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico.
 Los datos se presentan como número (%).

Tabla 3: Resultados clínicos al año del inicio de la inmunosupresión en la sarcoidosis cardíaca

	Cohorte total (N = 85)	Monoterapia con prednisona (n = 38)	Terapia combinada (n = 47)	Valor de P
Tratamiento médico				
Betabloqueador	52/73 (71.2)	21/32 (65.6)	31/41 (75.6)	.35
IECA/ARA-II	46/73 (63.0)	15/32 (46.9)	31/41 (75.6)	.01
ARM	13/73 (17.8)	5/32 (15.6)	8/41 (19.5)	.67
Diurético	27/73 (37.0)	12/32 (37.5)	15/41 (36.6)	.94
Antiarrítmico	29/77 (37.7)	15/35 (42.9)	14/42 (33.3)	.39
Esquema de inmunosupresión				
Tiempo hasta inicio de prednisona, días	3 (0–35)	2 (0–60)	6 (0–35)	.42
Dosis máxima de prednisona, mg	40 (40–60)	40 (30–60)	45 (40–60)	.38
Duración de la dosis máxima de prednisona, días	45 (30–75)	60 (30–120)	38 (28–65)	.09
Exposición total a la dosis máxima de prednisona, mg	1800 (1200–3300)	2400 (1200–4800)	1710 (1120–2925)	.10
Dosis de mantenimiento de prednisona, mg	15 (10–20)	15 (10–25)	12.5 (10–20)	.52
Cambio en la dosis de prednisona desde el inicio, mg	30 (20–40)	25 (10–40)	30 (25–45)	.19
Tiempo hasta inicio de MMF, días	–	–	10 (0–90)	–
Dosis inicial de MMF	–	–	1000 (500–2000)	–
Dosis máxima de MMF	–	–	2000 (1500–2500)	–
Resultados clínicos				
Nueva TV/FV sostenida	11 (12.9)	5 (13.2)	6 (12.8)	.96
Terapia del DAI	11 (12.9)	2 (5.3)	9 (19.1)	.06
Bloqueo AV de tercer grado persistente	8/13 (61.5)	2/5 (40.0)	6/8 (75.0)	.21
Trasplante cardíaco/DAVI/Muerte	4 (4.7)	3 (7.9)	1 (2.1)	.32

IECA, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-II, antagonista del receptor de angiotensina II; AVB, bloqueo auriculoventricular; HT, trasplante cardíaco; DAI, desfibrilador automático implantable; DAVI, dispositivo de asistencia ventricular izquierda; MMF, micofenolato mofetilo; ARM, antagonista del receptor mineralocorticoide; FV, fibrilación ventricular; TV, taquicardia ventricular.

Los datos se presentan como número (%), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico).

Tabla 4: Resultados ecocardiográficos aproximadamente al año del inicio de la inmunosupresión en la sarcoidosis cardíaca

	Cohorte total (N = 78)	Monoterapia con prednisona (n = 35)	Terapia combinada (n = 43)	Valor de P
Tiempo hasta ETT de seguimiento, días	362 (250 a 430)	365 (250 a 428)	360 (240 a 435)	.78
FEVI, %	47 (37 a 57)	42 (32 a 52)	50 (38 a 60)	.03
Cambio en FEVI, %	+5 (0 a 12)	+2 (−3 a 8)	+7 (0 a 12)	.08
FEVI ≥ 50% al año	38 (48.7)	15 (42.9)	23 (53.5)	.35
FEVI < 50% al año	40 (51.3)	20 (57.1)	20 (46.5)	

Abreviaturas como en la Tabla 1.

Los datos se presentan como número (%), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico).

cias estadísticamente significativas entre estrategias (Tabla 5).

Discusión

En este estudio informamos los desenlaces a corto plazo de pacientes con sarcoidosis cardíaca (SC) manejados con prednisona en monoterapia o con prednisona más micofenolato mofetilo (MMF). Hasta donde conocemos, esta serie constituye una de las cohortes más grandes que describen una estrategia terapéutica basada en MMF para la SC, y es la mayor en detallar la respuesta en FDG-PET entre pacientes tratados con MMF.

Observaciones clave

- La inmunosupresión se inició de forma temprana y, en comparación con la monoterapia, el grupo tratado con prednisona + MMF presentó una menor exposición a la dosis máxima de prednisona, aunque la dosis de mantenimiento al año fue similar entre los grupos (exposición total a la dosis máxima: 1710 [1120–2925] mg vs 2400 [1200–4800] mg; P = 0,10; dosis de mantenimiento al año: 12,5 [10–20] mg vs 15 [10–25] mg; P = 0,52) (Tabla 3).
- El MMF fue, en general, bien tolerado; únicamente un número reducido de pacientes suspendió el fármaco por efectos adversos, mientras que más de la mitad reportó eventos adversos relacionados con corticosteroides. En nuestra cohorte, 48/85 (56,5%) presentaron al menos un efecto adverso por corticosteroides, con una mayor proporción registrada en el grupo combinado (32/47 [68,1%] vs 16/38 [42,1%]; P = 0,02) (Tabla 2).
- Aproximadamente al año, la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) en ecocardiografía mostró mejoría global, con recuperación funcional ampliamente comparable entre las estrategias terapéuticas. La FEVI de

seguimiento fue 50% (38–60) en combinación frente a 42% (32–52) en monoterapia (P = 0,03); el cambio en FEVI fue +7% (0–12) vs +2% (−3 a 8) (P = 0,08), y la proporción con FEVI ≥ 50% al año fue 53,5% vs 42,9% (P = 0,35) (Tabla 4).

- La mayoría de los pacientes mostró supresión parcial o completa de la captación cardíaca de FDG en el PET de seguimiento, acompañada de desenlaces clínicos favorables a corto plazo. En el PET de seguimiento (N = 45), la captación de FDG estuvo presente en 17/45 (37,8%) y ausente en 28/45 (62,2%); cualitativamente, 24/45 (53,3%) presentaron resolución y 11/45 (24,4%) mejoría, mientras que 8/45 (17,8%) empeoraron y 2/45 (4,4%) permanecieron sin cambios (P = 0,28 entre grupos) (Tabla 5). Además, los defectos de perfusión persistieron en 32/45 (71,1%) (Tabla 5).

Mayor reconocimiento y persistente incertidumbre terapéutica en la SC

Datos contemporáneos sugieren que la SC se detecta con mayor frecuencia. Un estudio finlandés reportó un aumento aproximado de 20 veces en los casos identificados entre 1988 y 2012; sin embargo, no está claro si esto refleja un incremento real de la incidencia, mayor conciencia clínica o avances en las técnicas diagnósticas por imagen.¹⁰ En cualquier caso, los clínicos deben mantener un alto índice de sospecha ante arritmias ventriculares de nueva aparición, bloqueo auriculoventricular o insuficiencia cardíaca de inicio reciente sin explicación alternativa, ya que una detección temprana podría permitir una supresión más precoz de la inflamación miocárdica y limitar la lesión fibrótica irreversible.

A pesar del uso clínico extendido de inmunosupresión en SC, persisten brechas relevantes de conocimiento: la dosis y duración óptimas de corticosteroides, el mejor agente ahorrador de esteroides

Tabla 5: Resultados cuantitativos y cualitativos del FDG-PET de seguimiento tras el tratamiento inmunosupresor en la sarcoidosis cardíaca

	Cohorte total (N = 45)	Monoterapia con prednisona (n = 16)	Terapia combinada (n = 29)	Valor de P
Tiempo hasta PET de seguimiento, días	352 (165–550)	380 (280–565)	340 (155–470)	.35
Defecto de perfusión presente	32 (71.1)	12 (75.0)	20 (69.0)	.67
Captación de FDG presente	17 (37.8)	4 (25.0)	13 (44.8)	.19
Cambio cualitativo en la captación de FDG				.28
Resuelta	24 (53.3)	12 (75.0)	12 (41.4)	
Mejorada	11 (24.4)	3 (18.8)	8 (27.6)	
Empeorada	8 (17.8)	1 (6.2)	7 (24.1)	
Sin cambios	2 (4.4)	0 (0)	2 (6.9)	
SUV _{máx}	0 (0–4.2)	0 (0–1.5)	0 (0–4.5)	.23
ΔSUV _{máx}	3.5 (2.1–5.9)	4.2 (3.0–8.5)	3.1 (0–5.3)	.12

ΔSUV_{máx}, disminución absoluta del valor máximo estandarizado de captación. Otras abreviaturas como en la Tabla 1. Los datos se presentan como número (%), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico).

y las herramientas más fiables para monitorizar la respuesta terapéutica no están definitivamente establecidas. El ensayo aleatorizado multicéntrico en curso que compara prednisona en monoterapia frente a prednisona a baja dosis más metotrexato (CHASMCS; NCT03593759) aportará evidencia importante para guiar la práctica.

Gravedad al debut clínico e importancia del momento de intervención

En nuestra cohorte, el debut estuvo dominado por arritmias ventriculares (40,0%), insuficiencia cardíaca (32,9%) y trastornos de conducción, incluyendo bloqueo auriculoventricular de tercer grado (16,5%) (Tabla 1), un patrón coherente con informes previos.²⁸ Cabe destacar que una proporción sustancial ya portaba un dispositivo implantable al momento del diagnóstico (DAI 23,5%, marcapasos permanente 10,6% y TRC-D 9,4%) (Tabla 1), y que 62,2% presentaba FEVI basal <50% (Tabla 1), lo que sugiere que la inflamación miocárdica y/o la cicatriz probablemente precedieron el reconocimiento clínico. Si bien procuramos iniciar la inmunosupresión de forma rápida tras el diagnóstico (tiempo a inicio de prednisona: 2 [0–60] días en monoterapia vs 6 [0–35] días en combinación; P = 0,42) (Tabla 3), la relación entre la duración de la inflamación pretratamiento y la respuesta terapéutica requiere investigación adicional, dado que probablemente contribuye a la variabilidad interindividual.

Estrategia ahorradora de esteroides y exposición a prednisona

Dada la carga sustancial de toxicidad asociada a corticosteroides a largo plazo, el empleo de agentes

ahorradores de esteroides es cada vez más frecuente, ya sea como adyuvantes o como alternativas en pacientes que no responden o no toleran esteroides. En esta cohorte, la exposición total a la dosis máxima de prednisona fue numéricamente mayor con monoterapia que con terapia combinada (2400 [1200–4800] mg vs 1710 [1120–2925] mg; P = 0,10) (Tabla 3), y la duración a dosis máxima también tendió a ser mayor con monoterapia (60 [30–120] días vs 38 [28–65] días; P = 0,09) (Tabla 3). Aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística, resultan clínicamente relevantes y probablemente reflejan mayor confianza clínica para reducir la dosis cuando se coadministra MMF, sin un compromiso evidente de la respuesta a corto plazo. De forma importante, al año ambos grupos mostraron dosis de mantenimiento similares (15 [10–25] mg en monoterapia vs 12,5 [10–20] mg en combinación; P = 0,52) (Tabla 3), en línea con observaciones previas.²⁸ Un seguimiento más prolongado permitirá determinar si los regímenes ahorradores de esteroides facilitan reducciones adicionales de la dosis de mantenimiento. Estudios prospectivos—idealmente con algoritmos estandarizados de descenso—mejorarían la capacidad de comparar la eficacia ahorradora de esteroides de los agentes no corticosteroides.²⁹

Tolerabilidad de MMF frente a otros agentes ahorradores

En nuestra experiencia, el MMF mostró una tolerabilidad favorable. La tasa de eventos adversos en pacientes tratados con MMF fue comparable a reportes previos y parece inferior a la descrita con algunas alternativas, como leflunomida, metotrexato y azatioprina.^{14,30} En contraste, los efectos ad-

versos relacionados con corticosteroides fueron frecuentes: 56,5% de la cohorte presentó al menos uno (Tabla 2), con un perfil dominado por aumento de peso (29,4%), diabetes (17,6%) e insomnio (15,3%) (Tabla 2). Estos hallazgos resaltan la importancia de la toma de decisiones compartida, un asesoramiento explícito sobre riesgos y beneficios, y el manejo proactivo de factores modificables (p. ej., control glucémico y tensional). La mayor frecuencia documentada de efectos adversos por esteroides en el grupo combinado (68,1% vs 42,1%; $P = 0,02$) (Tabla 2)—pese a menor exposición a dosis máximas—podría reflejar diferencias en la sistematicidad del registro entre periodos, con una vigilancia más estructurada en épocas recientes.

Función ventricular y respuesta en PET

Al año, la FEVI de seguimiento fue mayor con terapia combinada que con monoterapia (50% [38–60] vs 42% [32–52]; $P = 0,03$) (Tabla 4), y el cambio en FEVI fue numéricamente superior en el grupo combinado (+7% [0–12] vs +2% [–3 a 8]; $P = 0,08$) (Tabla 4). Sin embargo, la proporción que alcanzó $FEVI \geq 50\%$ al año fue comparable entre estrategias (53,5% vs 42,9%; $P = 0,35$) (Tabla 4). Estudios previos han mostrado asociaciones heterogéneas entre la severidad basal de la disfunción del VI y la respuesta a esteroides, con evidencia de beneficio sobre todo en disfunción leve a moderada en algunos trabajos,³¹ mientras que otros observaron beneficio incluso en disfunción más severa.¹⁰

Consistente con la mejoría clínica, el FDG-PET de seguimiento mostró supresión de la captación en una mayoría: la captación de FDG estuvo ausente en 28/45 (62,2%) y presente en 17/45 (37,8%) (Tabla 5). Cualitativamente, 24/45 (53,3%) presentaron resolución completa y 11/45 (24,4%) mostraron mejoría, mientras que 8/45 (17,8%) empeoraron y 2/45 (4,4%) no cambiaron; no se observaron diferencias significativas entre estrategias ($P = 0,28$) (Tabla 5). La persistencia de defectos de perfusión en el seguimiento fue frecuente (71,1%) (Tabla 5), lo que subraya la necesidad de investigar si la inmunosupresión puede inducir recuperación medible de las anomalías de perfusión y cómo se relaciona ello con desenlaces a largo plazo. En conjunto, estos hallazgos respaldan la utilidad práctica de combinar MMF con prednisona para reducir carga de esteroides manteniendo control inflamatorio.

Papel del tratamiento de insuficiencia cardíaca y riesgo arrítmico

La contribución del tratamiento farmacológico guiado por guías para la insuficiencia cardíaca a la recuperación del VI en SC sigue siendo incierta. Aunque el uso de IECA/ARA-II fue mayor en el grupo combinado (31/41 [75,6%] vs 15/32 [46,9%]; $P = 0,01$) (Tabla 3), esa diferencia por sí sola difícilmente explica la mejoría funcional observada, y el diseño retrospectivo impide separar los efectos de la farmacoterapia de IC de los de la inmunosupresión.

Es relevante que, pese al tratamiento, una proporción no despreciable desarrolló arritmias ventriculares nuevas tras iniciar inmunosupresión: 11/85 (12,9%) presentaron nueva TV/FV sostenida (Tabla 3). Además, las terapias apropiadas del DAI fueron numéricamente más frecuentes en el grupo combinado (9/47 [19,1%] vs 2/38 [5,3%]; $P = 0,06$) (Tabla 3). Si ello refleja mayor carga de cicatriz, inflamación persistente o diferencias en la gravedad basal no está claro. Series pequeñas han descrito empeoramiento arrítmico ocasional tras iniciar esteroides, aunque parece infrecuente.^{32,33} Asimismo, la ausencia de captación en FDG-PET puede no excluir por completo actividad inflamatoria residual capaz de contribuir a eventos clínicos. La mayor frecuencia de terapias del DAI en el grupo combinado podría indicar un fenotipo basal más severo que motivó terapia dual inicial, aunque no pueden excluirse explicaciones alternativas, como menor exposición a esteroides o una mejor captura de eventos en periodos más recientes.

Enfermedad refractaria y estrategias de escalamiento

Un subgrupo continuó mostrando evidencia de inflamación miocárdica y presentó eventos clínicos adversos a pesar de terapia intensiva. En nuestra cohorte, el desenlace compuesto trasplante cardíaco/DAVI/muerte ocurrió en 4/85 (4,7%) a 1 año (Tabla 3). Es difícil discernir si esto representa fracaso terapéutico real o inmunosupresión insuficiente, ya que en la práctica no se monitorizan rutinariamente niveles de MMF ni función inmune. En tales casos, puede considerarse el escalamiento a terapias biológicas, especialmente inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)- α . El TNF- α se encuentra elevado en insuficiencia cardíaca crónica, y los ensayos de inhibición de TNF- α en IC han mostrado resultados mixtos, incluyendo al menos un estudio con empeoramiento de la IC y aumento de mortalidad que contribuyó a una advertencia de

“caja negra” de la FDA para su uso en IC moderada a severa.^{34,35} Sin embargo, experiencia más reciente—incluyendo reportes de nuestro grupo y de otros—sugiere que infliximab y adalimumab pueden ser beneficiosos en inflamación refractaria por SC en pacientes cuidadosamente seleccionados, sin efectos cardíacos adversos aparentes.^{25,36} El momento ideal para iniciar MMF y para escalar a inhibición de TNF- α —buscando maximizar la resolución inflamatoria y minimizar la exposición a esteroides—permanece por definir.

Enfoque práctico en nuestro programa

Nuestra práctica actual consiste en iniciar una dosis moderada de prednisona (30–40 mg) seguida de un descenso planificado, introduciendo de forma temprana un agente ahorrador de esteroides. Se realizan FDG-PET cardíacas seriadas para evaluar la respuesta inflamatoria y guiar el descenso, junto con una vigilancia estrecha de efectos adversos y monitorización de seguridad de rutina.

Conclusiones

En esta cohorte de práctica real de pacientes con sarcoidosis cardíaca, el tratamiento con micofenolato mofetilo combinado con prednisona fue, en general, bien tolerado y se asoció con una menor exposición a la dosis máxima inicial de prednisona en comparación con la monoterapia con prednisona (1710 [1120–2925] mg vs 2400 [1200–4800] mg; $P = 0,10$), manteniendo una dosis de mantenimiento similar al año (12,5 [10–20] mg vs 15 [10–25] mg; $P = 0,52$) (Tabla 3). Ambas estrategias terapéuticas se asociaron con mejoría de la función sistólica del ventrículo izquierdo y con reducción de la actividad inflamatoria cardíaca en FDG-PET en la mayoría de los pacientes: la FEVI de seguimiento fue 50% (38–60) en combinación y 42% (32–52) en monoterapia ($P = 0,03$) (Tabla 4), y en el PET de seguimiento la captación de FDG estuvo ausente en 62,2% (Tabla 5), con resolución o mejoría cualitativa en 77,7% (Tabla 5), junto con desenlaces clínicos globalmente favorables a corto plazo (TV/FV nueva 12,9% y HT/DAVI/muerte 4,7%) (Tabla 3).

En conjunto, estos hallazgos respaldan al MMF como un adyuvante ahorrador de esteroides pragmático en el manejo de la sarcoidosis cardíaca, con potencial para reducir la carga de corticosteroides sin perder control inflamatorio. No obstante, se requieren estudios prospectivos, estandarizados e idealmente aleatorizados, con seguimiento más prolongado, para definir esquemas óptimos de dosificación

y descenso, identificar qué pacientes se benefician más de la terapia combinada temprana y determinar el impacto en desenlaces a largo plazo, incluyendo recurrencia arrítmica, progresión de fibrosis y supervivencia.

Limitaciones

El estudio presenta limitaciones importantes. En primer lugar, su diseño retrospectivo y no aleatorizado implica que la asignación del tratamiento (prednisona sola vs. prednisona + MMF) dependió de la preferencia del clínico, lo que introduce sesgo de selección y limita la inferencia causal. Además, existe posible confusión por indicación, ya que los pacientes que iniciaron terapia combinada pudieron diferir en gravedad basal, comorbilidades o riesgo percibido, influyendo en los desenlaces independientemente del MMF. Al provenir de un centro terciario de referencia, la cohorte puede representar casos más complejos o avanzados, lo que restringe la generalización a otros entornos asistenciales. Asimismo, puede haber sesgo temporal y de documentación, dado que las prácticas terapéuticas y el registro de efectos adversos evolucionan con el tiempo, afectando la notificación de eventos, la intensidad del seguimiento y la captura de desenlaces. La estrategia terapéutica no fue estandarizada (descenso de prednisona, escalada de MMF y ajustes), quedando guiada por criterio clínico y respuesta clínica/PET, lo que genera heterogeneidad en exposición y evaluación de respuesta. También hubo disponibilidad e interpretabilidad incompletas de los estudios de imagen, ya que no todos contaron con FDG-PET pareadas interpretables y ETT de seguimiento, algunos PET fueron no interpretables por preparación dietética inadecuada y el momento del seguimiento varió, lo que puede sesgar las estimaciones de respuesta. El horizonte de seguimiento fue relativamente corto (≈ 1 año), posiblemente insuficiente para evaluar recaídas, éxito del descenso de esteroides, progresión fibrótica, carga arrítmica, supervivencia libre de trasplante o toxicidades tardías. El tamaño muestral y la baja frecuencia de eventos limitan la potencia para comparar desenlaces duros (muerte, DAVI, trasplante) y detectar diferencias modestas. Además, no puede delimitarse la contribución de terapias concomitantes para insuficiencia cardíaca y arritmias (tratamiento farmacológico, dispositivos, antiarrítmicos) sobre la recuperación de FEVI y los eventos arrítmicos. Por último, no se realizó monitorización farmacológica rutinaria del MMF ni de la función inmune, por lo

que no es posible distinguir si la inflamación persistente se debió a exposición insuficiente al fármaco o a resistencia al tratamiento.

Referencias bibliográficas

- [1] Patterson KC, Chen ES. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment. *Chest* 2018;153: 1432–42.
- [2] Jr. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman M, Yeager H, Bresnitz E, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1885–9.
- [3] Johns C, Schonfeld S, Scott P, Zachary J, MacGregor M. Longitudinal study of c sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy: complications and outcomes. *Ann N Y Acad Sci* 1986:702–12.
- [4] Iannuzzi M, Rybicki B, Sarcoidosis Teirstein A. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357:2153–65. 5. Perry A, Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:167–72.
- [5] Vignaux O, Dhote R, Duboc D. 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;26:762–7.
- [6] Tavora F, Cresswell N, Li L, Ripple M, Solomon C, Burke A. Comparison of necropsy findings in patients with sarcoidosis dying suddenly from cardiac sarcoidosis versus dying suddenly from other causes. *Am J Cardiol* 2009;104:571–7.
- [7] Iwai K, Tachibana T, Takemura T, Matsui Y, Kitaichi M, Kawabata Y. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathologica Japonica* 1993;43:372–6.
- [8] Jr. Coleman GC, Shaw PW, Balfour PC, Gonzalez JA, Kramer CM, Patel AR, et al. Prognostic value of myocardial scarring on CMR in patients with cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:411–20.
- [9] 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;131:624–32.
- [10] Lynch JP, 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;35:372–90.
- [11] Yafasova A, Fosbol EL, Schou M, Gustafsson F, Rossing K, Bundgaard H, et al. Long-term adverse cardiac outcomes in patients with sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:767–77.
- [12] Grutters JC, van den Bosch JM. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2006;28:627–36.
- [13] Vorselaars ADM, Wuyts WA, Vorselaars VMM, Zannen P, Deneer VHM, Veltkamp M, et al. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest* 2013;144:805–12.
- [14] Brill AK, Ott SR, Geiser T. Effect and safety of mycophenolate mofetil in chronic pulmonary sarcoidosis: a retrospective study. *Respiration* 2013;86:376–83.
- [15] Hamzeh N, Voelker A, Forssen A, Gottschall EB, Rose C, Mroz P, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in sarcoidosis. *Respir Med* 2014;108:1663–9.
- [16] Bitoun S, Bouvry D, Borie R, Mahevas M, Sacre K, Haroche J, et al. Treatment of neurosarcoidosis: a comparative study of methotrexate and mycophenolate mofetil. *Neurology* 2016;87:2517–21.
- [17] Androdias G, Maillet D, Marignier R, Pinede L, Confavreux C, Broussolle C, et al. Mycophenolate mofetil may be effective in CNS sarcoidosis but not in sarcoid myopathy. *Neurology* 2011;76:1168–72.
- [18] 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;11:1305–23.
- [19] Yoshinaga K, Miyagawa M, Kiso K, Ishida Y. Japanese guidelines for cardiac sarcoidosis. *Ann Nuclear Cardiol* 2017;3:121–4.
- [20] Terasaki F, Yoshinaga K. New guidelines for diagnosis of cardiac sarcoidosis in Japan. *Ann Nuclear Cardiol* 2017;3:42–5.
- [21] Terasaki. CF. Guidelines for the diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis. Published on February 24, 2017 [in Japanese]. The Japanese Circulation Society (JCS). 2017. Available at: http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2016_terasaki_h.pdf.
- [22] Moller DR, Koth LL, Maier LA, Morris A, Drake W, Rossman M, et al. Rationale and design of the Genomic Research in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Sarcoidosis (GRADS) study. *Sarcoidosis protocol. Ann Am Thorac Soc* 2015;12: 1561–71.
- [23] 3rd Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277–314.

- [24] Gilotra NA, Wand AL, Pillarisetty A, Devraj M, Pavlovic N, Ahmed S, et al. Clinical and imaging response to tumor necrosis factor alpha inhibitors in treatment of cardiac sarcoidosis: a multicenter experience. *J Card Fail* 2020;27:83–91.
- [25] Kruse MJ, Kovell L, Kasper EK, Pomper MG, Moller DR, Solnes L, et al. Myocardial blood flow and inflammatory cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:157–67.
- [26] Chareonthaitawee P, Beanlands RS, Chen W, Dorbala S, Miller EJ, Murthy VL, et al. Joint SNMMI-ASNC expert consensus document on the role of (18)F-FDG PET/CT in cardiac sarcoid detection and therapy monitoring. *J Nucl Cardiol* 2017;24:1741–58.
- [27] Ning N, Guo HH, Iagaru A, Mitra E, Fowler M, Witteles R. Serial cardiac FDG-PET for the diagnosis and therapeutic guidance of patients with cardiac sarcoidosis. *J Card Fail* 2019;25:307–11.
- [28] Moller DR. Negative clinical trials in sarcoidosis: failed therapies or flawed study design? *Eur Respir J* 2014;44:1123–6.
- [29] Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M, Pearson K, Parambil JG, Lazar CA, et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2011;38:1145–50.
- [30] Sadek MM, Yung D, Birnie DH, Beanlands RS, Nery PB. Corticosteroid therapy for cardiac sarcoidosis: a systematic review. *Can J Cardiol* 2013;29:1034–41.
- [31] Winters S, Cohen M, Greenberg S, Stein B, Curwin J, Pe E, et al. Sustained ventricular tachycardia associated with sarcoidosis: assessment of the underlying cardiac anatomy and the prospective utility of programmed ventricular stimulation, drug therapy and an implantable antitachycardia device. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:937–43.
- [32] Furushima H, Chinushi M, Sugiura H, Kasai H, Washizuka T, Aizawa Y. Ventricular tachyarrhythmia associated with cardiac sarcoidosis: its mechanisms and outcome. *Clin Cardiol* 2004;27:217–22.
- [33] Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT, Anti TNFTACHFI. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133–40.
- [34] Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594–602.
- [35] Baker MC, Sheth K, Witteles R, Genovese MC, Shoor S, Simard JF. TNF-alpha inhibition for the treatment of cardiac sarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50:546–52.