



Revista Argentina de Cardiología

Argentine Journal of Cardiology

NOVIEMBRE 2021 | Vol. 89 SUPL. 7

ISSN 0034-7000

www.sac.org.ar

Consenso de Miocardiopatías restrictivas

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA



REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMITÉ EDITOR

Director

RAÚL A. BORRACCI†
Universidad Austral, Buenos Aires

Director Adjunto

JORGE THIERER
Instituto Universitario CEMIC, CABA

Directores Asociados

JOSÉ LUIS BARISANI
Hospital Presidente Perón, Buenos Aires
DARÍO C. DI TORO
Hospital Argerich, CABA
MARÍA AMALIA ELIZARI
Instituto Cardiovascular Buenos Aires, CABA
CLAUDIO C. HIGA
Hospital Alemán, CABA
LUCIANO LUCAS
Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA
WALTER M. MASSON
Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

Editor Consultor

HERNÁN C. DOVAL
Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

Delegado por la SAC

DAMIÁN HOLOWNIA
Instituto Antonio Heluane Centro de Diagnóstico Médico, San Miguel de Tucumán, Tucumán

Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ
Universidad de Buenos Aires

Vocales

BIBIANA DE LA VEGA
Hospital Zenón Santillán, Tucumán
JAVIER GUETTA
Instituto Universitario CEMIC, CABA
GUILLERMO E. LINIADO
Hospital Argerich, CABA
JORGE LOWENSTEIN
Cardiodiagnóstico Investigaciones Médicas de Buenos Aires, CABA
GASTÓN RODRÍGUEZ GRANILLO
Instituto Médico ENERI, CABA
Clínica La Sagrada Familia, CABA
PABLO ROURA
Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento, CABA
JORGE C. TRAININI
Universidad de Avellaneda, Buenos Aires
MARIANO TREVISÁN
Sanatorio San Carlos, Bariloche, Río Negro

Consultor en Estadística, Buenos Aires

JAVIER MARIANI
Hospital El Cruce, Buenos Aires

Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING
MARIELA ROMANO

COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)
GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)
JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)
University of Perugia School of Medicine, Perugia
ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU.)
Masonic Medical Research Laboratory
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU.)
Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of Medicine
BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)
Queen's University, Kingston
BAZÁN, MANUEL (CUBA)
INCOR, La Habana
BLANKSTEIN, RON
Harvard Medical School (EEUU)
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)
Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona
CABO SALVADOR, JAVIER
Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de Madrid UDIMA (ESPAÑA)
CAMM, JOHN (GRAN BRETAÑA)
British Heart Foundation, St. George's University of London
CARRERAS COSTA, FRANCESC (ESPAÑA)
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona
CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)
Pompidou Hospital, University of Paris Descartes, Paris
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU.)
UCSD Medical Center, San Diego, California
DI CARLI, MARCELO (EE.UU.)
Harvard Medical School, Boston, MA
EVANGELISTA MASIP, ARTURO (ESPAÑA)
Instituto Cardiológico, Quirónsalud-Teknon, Barcelona
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU.)
Lankenau Medical Center, Medical Science Building, Wynnewood, PA
FEDIGBAUM, HARVEY (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis
FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)
University of Alberta, Edmonton, Alberta
FERRARIO, CARLOS (EE.UU.)
Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem
FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)
Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust and Imperial College London
FUSTER, VALENTIN (EE.UU.)
The Mount Sinai Medical Center, New York
GARCÍA FERNÁNDEZ, MIGUEL ÁNGEL (ESPAÑA)
Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina
JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)
Department of Cardiology, A Coruña University Hospital, La Coruña
KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)
St. George's University of London, Cardiovascular Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London
KHANDERIA, BIJOY (EE.UU.)
Aurora Cardiovascular Services
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU.)
Duke University Medical Center, Durham
LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)
Hospital Universitario La Paz, Madrid
LUSCHER, THOMAS (SUÍZA)
European Heart Journal, Zurich Heart House, Zürich, Switzerland
MARZILLI, MARIO (ITALIA)
Cardiothoracic Department, Division of Cardiology, University Hospital of Pisa
MAURER, GERALD (AUSTRIA)
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg
MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig
NANDA, NAVIN (EE.UU.)
University of Alabama at Birmingham, Birmingham
NEUBAUER, STEFAN
University of Oxford and John Radcliffe Hospital (GRAN BRETAÑA)
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)
Department of Cardiology, Stavanger University Hospital, Stavanger
PALACIOS, IGOR (EE.UU.)
Massachusetts General Hospital
PANZA, JULIO (EE.UU.)
MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC
PICANO, EUGENIO (ITALIA)
Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa
PINSKI, SERGIO (EE.UU.)
Cleveland Clinic Florida
RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen
SERRUYS, PATRICK W.
Imperial College (GRAN BRETAÑA)
SICOURI, SERGE (EE.UU.)
Masonic Medical Research Laboratory, Utica
THEROUX, PIERRE (CANADÁ)
University of Toronto, Ontario
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)
Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti
VENTURA, HÉCTOR (EE.UU.)
Ochsner Clinical School-The University of Queensland School of Medicine, New Orleans
WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)
University of Calgary, Calgary, Alberta
ZIPES, DOUGLAS (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

ALEJANDRO R. HERSHSON

Presidente Electo

HÉCTOR R. DESCHLE

Vicepresidente 1°

CLAUDIO R. MAJUL

Vicepresidente 2°

RODRIGO A. DE LA FABA

Secretario

RICARDO A. VILLARREAL

Tesorero

ENRIQUE FAIRMAN

Prosecretario

VERÓNICA I. VOLBERG

Protesorero

HÉCTOR R. GÓMEZ SANTA MARÍA

Vocales Titulares

BLANCA M. LOSADA

MARIO J. SZEJFELD

JULIO O. IBÁÑEZ

CLAUDIA M. CORTÉS

Vocal Suplentes

MARÍA D. LUCONI

DAMIÁN E. HOLOWNIA

RICARDO LEÓN DE LA FUENTE

JORGE M. CASAS

Presidente Anterior

JOSÉ L. NAVARRO ESTRADA

Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 ISSN 1850-3748 versión electrónica - Registro de la Propiedad Intelectual en trámite

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

VOL 89 N° 7 NOVIEMBRE 2021

Dirección Científica y Administración

Azcúenaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar

Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

CONSENSO DE MIOCARDIOPATÍAS RESTRICTIVAS

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS

Director: Dr. Maximiliano De Abreu^{MTSAC}

Sub-Director: Dr. Sebastián Peralta^{MTSAC}

Secretario: Dr. Mario Cesar Spennato^{MTSAC}

Vocales

Dra. Laura Antonietti^{MTSAC}

Dr. Fernando Garagoli

Dr. Ariel Kraselnik

Dr. Santiago Lynch

Dra. Paola Rojas

Dra. Milagros Seijo

Comité Asesor

Dr. Gustavo Giunta^{MTSAC}

Dr. Ignacio Bluro^{MTSAC}

Dr. Mariano Falconi^{MTSAC}

Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta. La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar, los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.

CONSENSO ARGENTINO DE MIOCARDIOPATÍAS RESTRICTIVAS

Sociedad Argentina de Cardiología

Director

Dr. Alberto A. Fernández^{MTSAC}

Secretario

Dra. Stella Maris Pereiro González^{MTSAC}

Miembros del Comité de Redacción

Juan Pablo Costabel^{MTSAC}

Roxana Ratto

Jorge Thierer^{MTSAC}

Guillermo Liniado^{MTSAC}

Margarita Peradejordi^{MTSAC}

Cristian Emmanuel Scatularo^{MTSAC}

Luciano Battioni

Miguel Cerdá^{MTSAC}

Gisela Straitenberger

María Luján Talavera^{MTSAC}

Diego Arakaki

Silvana Mettini

Adrián Hrabar

Estefanía Fleming

Diego Pérez de Arenasa^{MTSAC}

Sergio Baratta^{MTSAC}

María Adela Aguirre

Adrián Fernández^{MTSAC}

Lucrecia Secco^{MTSAC}

Héctor Gómez Santamaría^{MTSAC}

Analía Guazzzone

Leonardo Lombardo

Roxana Campisi^{MTSAC}

Andrea Rodriguez

Miembros del Comité de Revisión

Jose Luis Barisani^{MTSAC}

Hugo Grancelli^{MTSAC}

Cesar Belziti^{MTSAC}

Enrique Fairman^{MTSAC}

Los autores recomiendan citar el artículo de esta forma:

Fernández AA, Pereiro González SM, Costabel JP, Straitenberger G, Aguirre MA, Ratto R, et al. Consenso de Miocardiopatías restrictivas. Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2021;89 (Suplemento 7):1-92. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.s7>.



Índice

1.	Introducción	1
2.	Clasificación	3
3.	Desarrollo	3
3.1	Enfermedades infiltrativas	3
3.1.1	Amiloidosis	3
3.1.2	Sarcoidosis	17
3.1.3	Hiperoxaluria primaria	23
3.2	Enfermedades de depósito	26
3.2.1	• Enfermedad de Fabry	26
3.2.2	• Enfermedad de Gaucher	34
3.2.3	• Hemocromatosis hereditaria	35
3.2.4	• Enfermedad de depósito de glucógeno	40
3.2.5	• Mucopolisacaridosis tipo 1	44
3.2.6	• Enfermedad de Niemann-Pick	47
3.3	Miocardiopatías restrictivas no infiltrativas	49
3.3.1	• Miocardiopatía restrictiva idiopática Idiopática.....	49
3.3.2	• Miocardiopatía diabética	50
3.3.3	• Esclerodermia.....	50
3.3.4	• Miopatías miofibrilares	51
3.3.5	• Pseudoxantoma elástico	52
3.3.6	• Trastornos de las proteínas sarcoméricas	54
3.4	Miocardiopatías restrictivas con compromiso endocárdico	56
3.4.1	• Enfermedad cardíaca carcinoide	56
3.4.2	• Fibrosis endomiocárdica	59
3.4.2.1	- Idiopática	60
3.4.2.2	- Síndromes hipereosinofílicos	61
3.4.2.3	- Leucemia eosinofílica crónica	62
3.4.2.4	- Asociada a fármacos	62
3.4.3	• Fibroelastosis endocárdica	62
3.4.4	• Consecuencias de cáncer y/o terapia oncológica.....	63
3.4.4.1	- Cáncer metastásico	63
3.4.4.2	- Agentes quimioterápicos: antraciclinas	64
3.4.4.3	- Radioterapia.....	65

4.	Imágenes en el diagnóstico de las miocardiopatías restrictivas.....	68
4.1	• Ecocardiografía	68
4.2	• Tomografía cardíaca.....	76
4.3	• Resonancia magnética cardíaca	79
4.4	• Medicina nuclear.....	84
5	Algoritmo diagnóstico en la miocardiopatía restrictiva.....	90
5.1	- Introducción.....	90
5.2	- Edad de presentación e historia familiar	90
5.3	- Síntomas y signos.....	91
5.4	- Electrocardiograma	91
5.5	- Estudios complementarios.....	91

Consenso de Miocardiopatías restrictivas

1. INTRODUCCIÓN

Las miocardiopatías restrictivas son un heterogéneo grupo de enfermedades del miocardio, con características comunes en cuanto a estructura y fisiopatología, pero muy distintas entre sí, en relación con complicaciones, tratamiento, evolución y pronóstico. Muchas de estas patologías son muy poco prevalentes, de ahí que la información que tenemos de ellas sea escueta y con frecuencia contradictoria (1-5).

En la gran mayoría de los casos, la información genética nos permite su caracterización, pero la caracterización imagenológica es el patrón más importante de referencia y accesibilidad en la práctica diaria.

La presentación clínica más frecuente es un cuadro de insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada, donde la disnea y fatiga son los síntomas más comunes, aunque la presencia de deterioro de la función ventricular, si bien es poco común, está presente como estadio final de su evolución (6).

Llamativamente, ninguna sociedad científica relacionada con patología cardiovascular, incluso las referentes en el mundo occidental, ha publicado un documento de consenso y guía de práctica clínica acerca de estas patologías, lo que incrementa la complejidad vinculada con el desarrollo de un nuevo documento, ya que no contamos con un marco de referencia para su elaboración. Este escenario abre un camino muy amplio y complejo, pero, a la vez, nos sitúa ante la gran oportunidad de ser pioneros en la elaboración de este manuscrito (7).

La Sociedad Argentina de Cardiología, a través del “Área de Consensos y Normas”, ha entendido que existía una necesidad de ordenar la información publicada hasta el momento, por lo que se planteó la creación de un “Consenso Argentino de Miocardiopatías Restrictivas” con la característica de que –dada la gran heterogeneidad presente en las distintas patologías que lo componen, fundamentalmente en términos de prevalencia e información general– resultaba impráctico generar un documento según las pautas tradicionales de los consensos, por lo que hemos decidido realizar una publicación que revise todas las patologías, genere recomendaciones con las características tradicionales, en los casos en que sea posible, y en el resto podamos, al menos, dar mensajes que sean útiles para el médico en su práctica diaria.

A partir de la revisión de las distintas clasificaciones publicadas recientemente, definimos como la más completa y ajustada a nuestro pensamiento la presentada por Muchtar y col., dado que incluyó la información más relevante que caracteriza a estas patologías, al considerar el patrón fisiopatológico restrictivo e identificar las características etiopatogénicas (Tabla 1) (6).

El documento se desarrolló siguiendo los lineamientos del “Reglamento para el desarrollo de consensos de la Sociedad Argentina de Cardiología”.

El desarrollo del presente documento tuvo la siguiente estructura: cada subgrupo de patologías, de acuerdo con sus características etiopatogénicas, fue adjudicado a un conjunto de médicos sobre la base de su experiencia. Las miocardiopatías más prevalentes y con gran información fueron revisadas por un número acotado de especialistas. En aquellos grupos dedicados a gran variedad de patologías hubo un coordinador de cada subgrupo, quien fue el encargado de evaluar y editar la información generada por los distintos coautores. Por último, toda la información obtenida fue revisada y editada por cuatro revisores con amplia experiencia en el tema. Esta organización nos permitió que médicos jóvenes y aquellos con mayor experiencia consensaran la información y tuvieran la oportunidad de participar en una publicación tan importante. Las recomendaciones fueron consensadas siguiendo los lineamientos del reglamento.

En la parte final del documento, luego de la revisión de las distintas patologías, incorporamos dos capítulos que sirvieran como referencia global para el estudio y diagnóstico de las miocardiopatías restrictivas, un algoritmo de diagnóstico y una revisión de los distintos estudios de imagen para caracterizar este heterogéneo grupo de patologías; creemos que, sin duda, estos capítulos enriquecen y ordenan el documento en general.

El tiempo de desarrollo de este Consenso fue de 18 meses.

Esperamos que esta publicación, fruto del trabajo mancomunado de un conjunto de médicos cardiólogos pertenecientes a la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), cumpla el propósito encomendado por el Área de Consensos de la SAC y llene un vacío importante en la literatura médica. Esto facilitará el cumplimiento del objetivo primario de los Consensos SAC: colaborar con los médicos asistenciales y los pacientes en el proceso de toma de mejores decisiones. En particular, en esta temática compuesta por un conjunto de miocardiopatías cuya información científica, salvo excepciones, es de difícil acceso bibliográfico.

En el caso de aquellas patologías donde, de acuerdo con la evidencia, se logró formular recomendaciones se utilizó la siguiente clasificación:

- Clase I: condiciones para las cuales hay evidencia y/o acuerdo general en que el tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil y efectivo. Una indicación de clase I no significa que el procedimiento sea el único aceptable.
- Clase II: condiciones para las cuales existe evidencia conflictiva y/o divergencias de opinión acerca de la utilidad/eficacia del procedimiento o tratamiento.
 - IIa: el peso de la evidencia/opinión es a favor de la utilidad/eficacia.
 - IIb: la utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.
- Clase III: condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general de que el procedimiento o tratamiento no es útil/eficaz y en algunos casos puede llegar a ser perjudicial.

En lo referente al nivel de evidencia sobre la cual se basa la recomendación consensuada, se utilizó el siguiente esquema:

- Nivel de evidencia A: evidencia sólida, proveniente de estudios clínicos controlados y con asignación aleatoria o metanálisis. Implica la presencia de múltiples grupos de población en riesgo (3 a 5) analizados. Consistencia general en la dirección y la magnitud del efecto.
- Nivel de evidencia B: evidencia derivada de un solo estudio clínico controlado y con asignación aleatoria o de grandes estudios sin asignación aleatoria. Los grupos de población en riesgo evaluados son más limitados (2 o 3).
- Nivel de evidencia C: consenso u opinión de expertos y/o estudios pequeños, o retrospectivos o bien de registros.

Dr. Alberto Fernández
Director

Dra Stella Pereiro
Secretaria

BIBLIOGRAFÍA

1. McKenna W, Maron B, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circ Res* 2017;121:722-30.
2. Pereira N, Grogan M, Dec W. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies Part 1 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1130-48.
3. Pereira N, Grogan M, Dec W. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies Part 2 of a 2-Part Series *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1149-66.
4. Sweet M, Mestroni L, Taylor M. Genetic Infiltrative Cardiomyopathies. *Heart Fail Clin* 2018;14(2):215-24.
5. Brown KN, Pendela V, Díaz R. Restrictive Cardiomyopathy. 2020 May 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
6. Madan N, Kalra N. Clinical evaluation of infiltrative cardiomyopathies resulting in heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med* 2020; 21(2):181-90.
7. Muchtar E, Blauwet L, Gertz M. Restrictive Cardiomyopathy Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res* 2017; 21:819-37.

2. CLASIFICACIÓN

Tabla 1. Clasificación de miocardiopatías restrictivas. Adaptado de referencia 7

	Modo de adquisición
Infiltrativas	
Amiloidosis	Adquirida/Hereditaria
Sarcoidosis	Adquirida
Hiperoxaluria primaria	Hereditaria
Enfermedades por depósito	
Enfermedad de Fabry	Hereditaria
Enfermedad de Gaucher	Hereditaria
Hemocromatosis	Adquirida/Hereditaria
Enfermedad por depósito de glicógeno	Hereditaria
Mucopolisacaridosis tipo 1 (Enf. de Hurler)	Hereditaria
Mucopolisacaridosis tipo 2 /Enf. de Hunter)	Hereditaria
Enfermedad de Niemann-Pick	Hereditaria
No infiltrativas	
Idiopática	Adquirida
miocardiopatía diabética	Adquirida
Esclerodermia	Adquirida
Miopatías miofibrilares	Adquirida
Pseudoxantoma elástico	Adquirida
Trastornos de proteína sarcomérica	Adquirida
Endomiocárdicas	
Síndrome carcinoide cardíaco	Adquirida
Endomiocardiofibrosis	
Idiopática	Adquirida
Síndrome hipereosinofílico	Adquirida
Leucemia eosinofílica crónica	Adquirida
Inducida por fármacos (serotonina, metisergida, ergotamina, agentes mercuriales, busulfán)	Adquirida
Fibroelastosis endocárdica	Hereditaria
Consecuencia de cáncer/terapia oncológica	
Cáncer metastásico	Adquirida
Agentes quimioterápicos (antraciclinas)	Adquirida
Radiación	Adquirida

3. DESARROLLO

3.1 Enfermedades infiltrativas

3.1.1 Amiloidosis

Introducción

El compromiso cardíaco (CA) en la amiloidosis es la principal causa de mortalidad en este grupo de enfermedades. Esto obliga a que los cardiólogos conozcan dicha patología en profundidad y estén familiarizados con su diagnóstico y tratamiento.

Fisiopatología

La amiloidosis es un grupo de trastornos relativamente poco frecuentes causados por el depósito de proteínas mal plegadas en forma de fibrillas insolubles. Este depósito conduce, en períodos variables de tiempo, a una falla multiorgánica progresiva que genera la muerte del individuo que la padece si no se trata a tiempo. El depósito patológico de péptidos y proteínas como resultado de cambios secuenciales en el plegamiento se localiza principalmente en los espacios extracelulares, provocando diversos grados de disfunción orgánica que puede llevar a la muerte.

La amiloidogénesis es el proceso a través del cual una proteína soluble normal pasa a una forma insoluble y se constituye posteriormente la fibra amiloide. El cambio implica una transición estructural sustancial desde la proteína precursora hasta las fibrillas amiloides. Este proceso puede ocurrir por mecanismos diversos, entre ellos la presencia de inestabilidad intrínseca, favorecida por la edad y el proceso de envejecimiento normal (TTRwt), una concentración aumentada en plasma de la proteína precursora (β 2-microglobulina, amiloide sérico A [SAA], cadenas livianas kappa o lambda), una mutación genética desestabilizadora (TTR, Apo A1, gelsolina, fibrinógeno) y escisión proteolítica (Alzheimer) (1,2) (Figura 1).

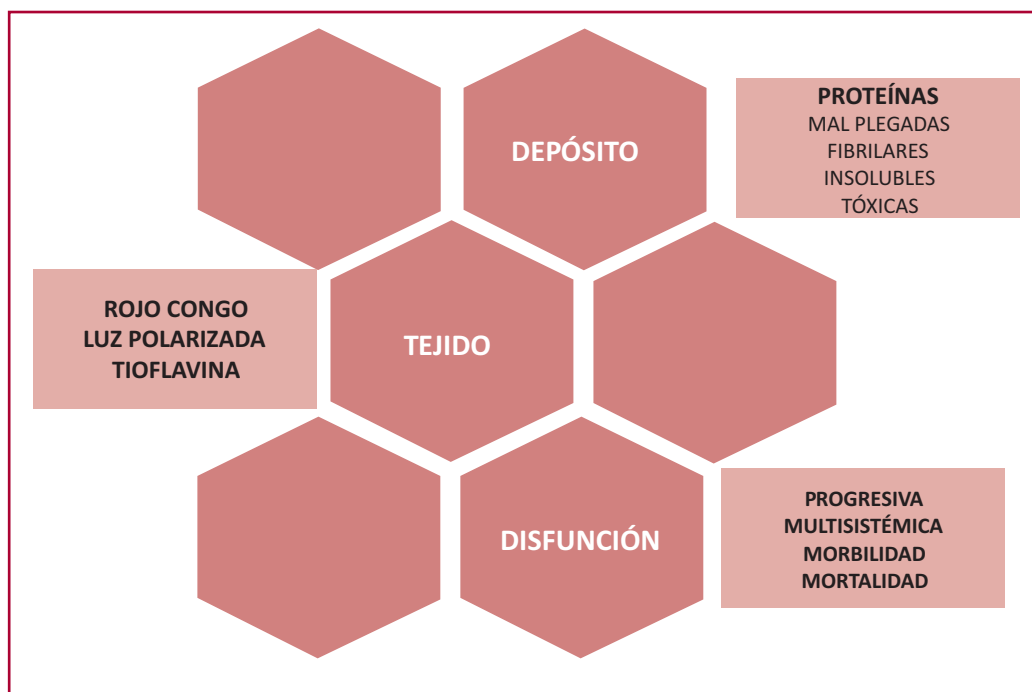


Fig. 1. Esquema de afectación producida por la amiloidosis

Formas de amiloidosis cardíaca

Amiloidosis AL

La amiloidosis derivada de la cadena liviana de inmunoglobulina se denomina AL. Las cadenas livianas amiloidogénicas pueden ser kappa o lambda y son sintetizadas por células plasmáticas clonales anómalas.

La enfermedad puede desarrollarse como variante local o sistémica y es capaz de depositarse en casi todos los tipos de órganos y tejidos, excepto el sistema nervioso central (SNC). La afectación renal y cardíaca conjunta se encuentra en más del 50% de los pacientes. Esta última suele tener un ritmo de progresión extremadamente rápido generando falla cardíaca terminal en semanas. Por este motivo, la sospecha diagnóstica es imprescindible para poder instaurar el tratamiento que elimine el clon amiloidogénico en tiempo y forma. Aproximadamente el 75% de los pacientes manifiesta algún grado de compromiso cardíaco al momento de la presentación si son evaluados adecuadamente. Estos pacientes experimentan un rápido empeoramiento de la insuficiencia cardíaca con una supervivencia media de solo 6 meses, si la quimioterapia citotóxica no logra controlar el clon de células plasmáticas productor de cadenas livianas amiloidogénicas (3-5).

Amiloidosis ATTR

La amiloidosis derivada de transtiretina (TTR) puede ser hereditaria o variante como se prefiere denominar actualmente (ATTRv), o puede deberse al depósito de la transtiretina no mutada (ATTRwt), es decir “wild type” refiriéndose al origen salvaje o nativo de la transtiretina. En este último caso la transtiretina no presenta ninguna mutación.

En algunas situaciones específicas, ambas formas pueden coexistir. La forma hereditaria, ATTRv, ocurre debido a la presencia de mutaciones en sitios que codifican un aminoácido en el gen TTR, cambiándolo por otro aminoácido y derivando en una forma inestable, mal plegada e insoluble de la proteína. La ATTR de tipo salvaje o nativa se origina en situaciones en que la proteína nativa se desnaturaliza y se torna insoluble. Normalmente, los macrófagos deberían eliminarla, con el envejecimiento, estos mecanismos pueden tornarse disfuncionales o ineficaces. Posteriormente, la TTR nativa forma estructuras fibrilares y se deposita en tejidos causando disfunción, sin que exista una mutación puntual.

-ATTRv

La presentación clínica se caracteriza por dos manifestaciones principales: la polineuropatía progresiva sensitiva, motora y autonómica que comienza como una neuropatía de fibra fina, y la miocardiopatía restrictiva. Existe también compromiso renal, que suele ser tardío, y digestivo mayormente de origen disautonómico. Las formas de presentación infiltrativas leptomeníngicas se caracterizan por episodios de sangrado atípico subaracnoideo reiterado, sin constatar el antecedente traumático y sin evidencia angiográfica de alteraciones vasculares previas. El compromiso ocular es frecuente en ATTRv y se caracteriza por la presencia de opacidades vítreas, producidas por el depósito del material amiloide en el humor vítreo (6).

-ATTRwt

La variante nativa o ATTRwt se denominaba hasta hace algunos años amiloidosis sistémica senil. En la actualidad probablemente sea la causa más frecuente de amiloidosis (superando la prevalencia de la amiloidosis AL). Los motivos del aumento de la incidencia seguramente tienen que ver con el envejecimiento poblacional y con el aumento de la sospecha diagnóstica. Se han detectado depósitos de amiloide originado en la TTR nativa en otros órganos y tejidos además del corazón, como el ligamento amarillo, el túnel carpiano y el nervio auditivo. Se diagnostica predominantemente en varones mayores de 50-60 años. La relación varón-mujer es de 10 a 1.

La sobrevida depende de los síntomas de cardiopatía, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la elevación de biomarcadores de daño cardíaco. Las manifestaciones clínicas extracardíacas incluyen el síndrome del túnel carpiano, el síndrome del canal estrecho lumbar y la rotura del tendón largo del bíceps.

La ATTRwt es la forma más común de amiloidosis cardíaca en la actualidad. La evolución es más lenta que en otros tipos de amiloidosis. En general, el pronóstico es malo cuando los síntomas de insuficiencia cardíaca se han instalado francamente y los pacientes no responden al tratamiento diurético, con una sobrevida global de algunos años y en general menor a una década (7).

Amiloidosis AA

La amiloidosis originada por el depósito de amiloide sérico A (SAA) se denomina AA. El SAA es una proteína cuya síntesis hepática puede ser inducida por el aumento de citoquinas proinflamatorias, entre ellas IL-6, IL-1 y TNF (8).

Diagnóstico

Electrocardiograma

La lectura crítica del electrocardiograma a menudo se subestima, pero desempeña un papel importante en el diagnóstico de amiloidosis cardíaca (AC). Los cardiomiocitos en contacto con el amiloide pierden progresivamente su función tanto mecánica como eléctrica: el voltaje disminuido (QRS < 0,1 mV en derivaciones precordiales y < 0,05 mV en las derivaciones de las extremidades) es la expresión de este aislamiento eléctrico. Particularmente, el contraste con la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en la ecocardiografía es el elemento sospechoso más significativo para la patología; por ello se promueve el empleo del *ratio* entre el grosor ventricular izquierdo y el voltaje total de QRS (9,10).

Las alteraciones comúnmente detectables son el patrón de “seudoinfarto” (70% de los casos) caracterizado por una progresión deficiente de la onda R o por complejos QS, bloqueos auriculoventriculares, retrasos inespecíficos de conducción intraventricular, bloqueos de rama completos o incompletos, taquicardia supraventricular y arritmias ventriculares complejas.

Ecocardiograma

La ecocardiografía transtorácica (ETT) ha sido durante mucho tiempo la piedra angular de la evaluación cardíaca no invasiva en la AC. Típicamente se ha asociado con un ventrículo izquierdo normal o pequeño, con hipertrofia concéntrica; alrededor del 20% presenta HVI asimétrica.

Según el Consenso del 10th Internacional Symposium on Amyloidosis 2004, el criterio ecocardiográfico quedó definido por la presencia de HVI con un punto de corte de 12 mm a nivel septal en ausencia de otras causas de HVI como hipertensión arterial (HTA) o estenosis aórtica (EAo).

Otros signos ecocardiográficos clásicos son la hipertrofia de ventrículo derecho, la dilatación biauricular, el derrame pericárdico leve, el engrosamiento de las válvulas auriculoventriculares y el del septo interauricular; así como el aspecto granular o *sparkling* del miocardio que, con la llegada del segundo armónico a la imagen, ha reducido su valor predictivo positivo para la detección de amiloidosis.

Las velocidades obtenidas mediante Doppler tisular, la deformación o *strain* y la fracción de contracción miocárdica permiten superar esas limitaciones y se han propuesto como índices más adecuados para la evaluación de la función cardíaca. Phelan y col. describieron un patrón típico denominado “preservación apical”: afección de segmentos basales y medios con preservación relativa de los segmentos apicales, que es útil para diferenciarlas de otras cardiomiopatías con fenotipos similares (11-13).

La disfunción diastólica suele ser la alteración más temprana y frecuente, con trastorno de la relajación en etapas iniciales, alteración progresiva de la distensibilidad (*compliance*) ventricular y finalmente un patrón restrictivo en etapas mucho más avanzadas (Figuras 2 y 3, Tabla 1).

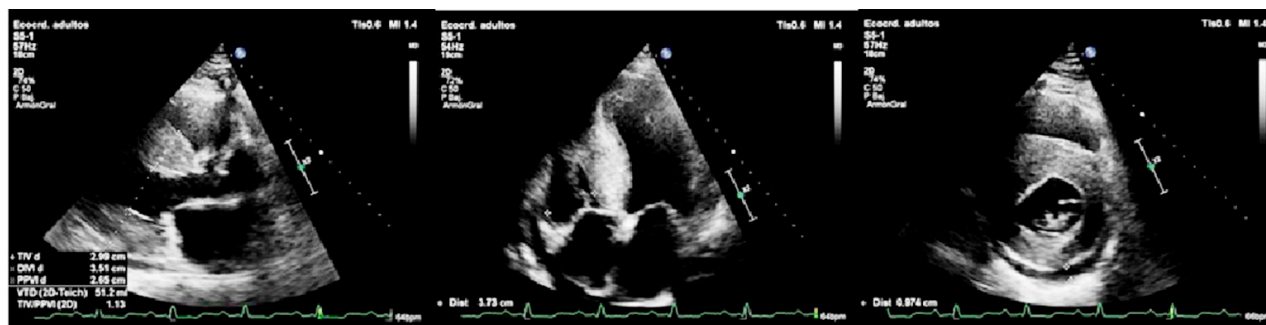


Fig. 2. ETT de un paciente con ATTRv V30M. Se puede observar el aspecto granular del septo (*septum*) interventricular, hipertrofia ventricular izquierda concéntrica marcada, dilatación biauricular y leve derrame pericárdico. Fuente: Dra. Gisela Straitenberger.

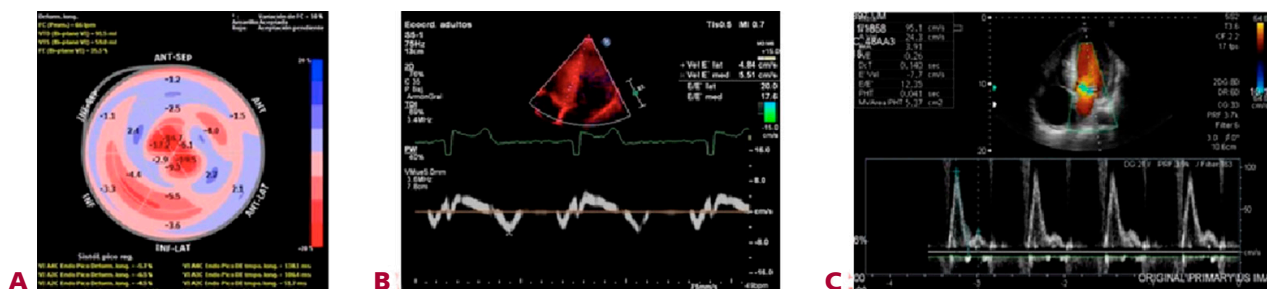


Fig. 3. A: Mapa polar de ATTRv con strain longitudinal global que muestra valores marcadamente reducidos a nivel basal y medio, cercanos al normal a nivel apical. ISRR: 2.1 FEY/SLG: 11.5. **B y C:** Disfunción diastólica tipo III - patrón restrictivo. E/A > 2. TD < 140 ms. e'septal y lateral < 5 cm/s. E/e' > 14. Fuente: Dra. Gisela Straitenberger

Tabla 1. Recomendaciones para estudio ecocardiográfico transtorácico en la amiloidosis

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Confirmar la sospecha inicial, determinar el grosor parietal, la “textura”, magnitud y la extensión del compromiso y la función ventricular utilizando las pautas ASE/EACVI, 23 Se habla de deterioro de la FE VI < 52% para hombres y < 54% para mujeres.	I	B
– Se recomienda la evaluación de las velocidades longitudinales miocárdicas y los parámetros de deformación (<i>strain</i> y <i>strain rate</i>), derivados del Doppler tisular (s', e' y a') y/o técnicas del speckle-tracking para la detección de disfunción sistólica temprana. Los informes deben incluir función diastólica y hemodinámica, el mapa polar cuando esté disponible.	Ila	C
– Se recomienda un informe general sobre la probabilidad de amiloidosis basado en los hallazgos de imágenes (no sugerente, muy sugestivo o equívoco para la AC).	Ila	C
– Evaluación de tamizaje a familiares de primer grado de ATTR	I	B

Resonancia magnética cardíaca (RMC)

La caracterización tisular mediante RMC, principalmente en la presencia de realce tardío con gadolinio (RTG) con un patrón subendocárdico global, es patognomónico de AC, transmural (el más frecuente) o parcheado.

Los valores elevados de mapeo T1 son característicos y el cálculo del volumen extracelular (CVE) tras la administración de contraste permite evaluar el incremento del espacio extracelular. Los valores del CVE en la AC son más elevados en comparación con otras cardiopatías, a excepción de las zonas de infarto (12,13) (Figura 4, Tabla 2).

Fig. 4. RMC secuencias de realce tardío en plano eje corto a nivel medial y 4 cámaras de escasa extensión en el subendocardio del ventrículo izquierdo (VI), *septum* interventricular, y un importante realce del *septum* interauricular, pared libre de la AI y extenso en su pared libre del ventrículo derecho (VD). Lavado temprano del contraste del pool sanguíneo (imagen gris oscura de las cavidades cardíacas), que condiciona imágenes con menor intensidad que lo normal, y una dificultad para generar anulación del miocardio (miocardio negro) en las secuencias de realce tardío. Fuente: Dra. Gisela Straitenberger

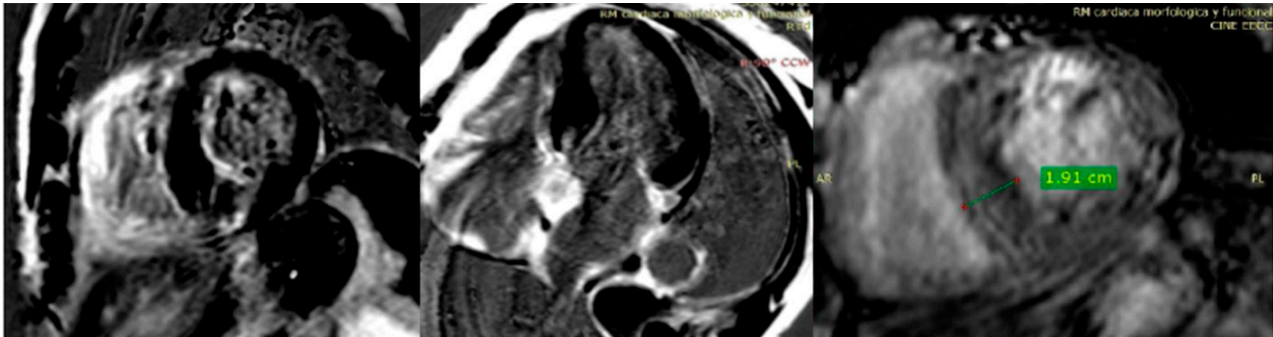


Tabla 2. Recomendaciones para estudio RMC en amiloidosis

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– RMC con RTG para la evaluación de la estructura cardíaca especialmente en pacientes con mala ventana acústica por ETT.	I	C
– Caracterización tisular ante sospecha de AC con T1 si está disponible, especialmente en pacientes con Insuficiencia Renal	Ila	C

Medicina nuclear

Se han investigado numerosos radiotrazadores en la detección no invasiva sobre la base de los mecanismos fisiológicos alterados por la infiltración miocárdica.

Los trazadores óseos tienen una marcada afinidad por los depósitos miocárdicos de transtiretina y, en menor medida, por los depósitos de cadenas ligeras de inmunoglobulinas u otras formas de amiloide. El pirofosfato de tecnecio-99m (99mTc-PYP), el 99mTc-hidroxiometileno difosfonato (99mTc-HDMP) y el ácido 99mTc-3,3-difosfono-1,2 propanodicarboxílico (99mTc-DPD) se han utilizado como trazadores cardíacos en ATTRv y ATTRwt, ya que tienen una avidéz específica por los depósitos de amiloide con 92% de sensibilidad y 95% de especificidad. En ausencia de gammapatía monoclonal, la gammagrafía Tc-DPD/PYP tiene una sensibilidad, especificidad y un valor predictivo positivo superior al 98% para el diagnóstico de AC-ATTR. Se han descrito situaciones infrecuentes de falsa positividad en infartos extensos, calcificaciones cardíacas y cardiotoxicidad.

El primer paso de la interpretación es confirmar visualmente la captación difusa de radiotrazadores miocárdicos. El enfoque a 1 hora ha sido validado para 99mTc-PYP e implica la generación de una región de interés (ROI) elíptica/circular sobre el corazón (H) en las imágenes planas anteriores con cuidado para evitar la superposición esternal y con el tamaño ajustado para maximizar la cobertura del corazón sin inclusión del pulmón adyacente. Este ROI debe reflejarse sobre el tórax contralateral (CL). Una relación semicuantitativa H/CL $>1,5$ a 1 hora puede diferenciar con precisión la AC-ATTR de la AL, con alta sensibilidad y especificidad. Se puede encontrar una prueba falsamente positiva con una relación H/CL elevada en presencia de fracturas óseas homolaterales, calcificación anular mitral, estenosis aórtica severamente calcificada, nódulos pulmonares calcificados y/o calcificaciones homolaterales del tejido mamario.

Se puede usar un enfoque a 2 o 3 horas (como se realiza para 99mTc-DPD/HMDP) en el que se usa una escala de calificación visual (Perugini). La captación miocárdica se clasifica en 4 grados: 0, sin absorción miocárdica; 1, absorción miocárdica menor que el hueso; 2, captación miocárdica igual al hueso; 3, absorción miocárdica mayor que el hueso. Aunque esta clasificación tiene una alta sensibilidad y especificidad diagnóstica para AC-ATTR, no tiene importancia pronóstica.

La cuantificación SPECT/CT en la gammagrafía DPD supera a las técnicas de cuantificación planar sobre todo para la diferenciación del *pool* sanguíneo (14,15). Por ello la recomendación es realizar dichas técnicas en lugar de las planares siempre que sea posible.

Tomografía por emisión de positrones (PET)

Cuando la gammagrafía DPD es negativa pero el cuadro clínico es sugestivo, los trazadores de PET tienen el potencial de proporcionar una cuantificación precisa, aunque requieren una evaluación adicional, una difusión más generalizada de la tecnología y un uso clínico más amplio para alcanzar su máximo potencial.

Análisis bioquímicos

Los biomarcadores cardíacos NT-proBNP y troponinas se encuentran elevados en AC y se utilizan para estadificación con diferentes puntos de corte. En la AL, NT-proBNP tiene 99% sensibilidad de diagnóstico. El mecanismo de elevación de BNP implica un aumento de las presiones de llenado cardíaco por infiltración amiloide, mientras que la troponina es resultado de la muerte celular de miocitos.

El proteinograma electroforético en suero es una prueba poco sensible y no es fiable para diagnosticar la amiloidosis AL. Las cadenas livianas libres anormales (FLC o FRELITE) se definen por una proporción anormal de inmunoglobulinas kappa y lambda en suero. El rango de referencia puede variar según el método de ensayo utilizado: está entre 0,26 y 1,65 en pacientes con función renal normal o entre 0,31 y 3,7 en pacientes con insuficiencia renal. En AL, la concentración del FLC, junto con el NT-proBNP y la troponina T o I cardíaca, pueden utilizarse para asignar una etapa de enfermedad que confiera información pronóstica altamente reproducible.

Biopsias de tejidos

El amiloide, con la tinción de hematoxilina-eosina, aparece como una sustancia amorfa, eosinofílica, rosada, de aspecto hialino y homogénea. El diagnóstico de amiloidosis requiere la identificación histológica del depósito amiloide por tinción con rojo de Congo, con su característica birrefringencia verde manzana después del examen al microscopio de luz polarizada.

La biopsia endomiocárdica sigue siendo el procedimiento de referencia (estándar de oro), porque es 100% específico suponiendo un muestreo apropiado, para la detección de depósitos de amiloide, y es altamente sensible (100%), aunque no es práctica como prueba de detección de AC dado su riesgo inherente y el requisito de experiencia que se limita a unos pocos centros.

Hay escasos estudios acerca de la rentabilidad de la biopsia extracardíaca (grasa abdominal, gingival, glándulas salivales menores, gastrointestinal, médula ósea, etc.) en la ATTR. A pesar de existir depósitos extracardíacos, no todos los órganos tienen la misma probabilidad de mostrar amiloide por histología. En cualquier caso, conviene destacar que una biopsia negativa de un órgano no afectado clínicamente no excluye el diagnóstico.

Una vez que se identifica el amiloide mediante tinción con rojo Congo, se deben realizar tinciones inmunohistoquímicas (IHQ) que se basan en el uso de anticuerpos específicos contra proteínas amiloides conocidas (cadenas ligeras κ y λ , AA y TTR) (Tabla 3).

Tabla 3. Tejidos para biopsia y rédito diagnóstico

Sitio	Sensibilidad	Especificidad
Nervio sural	70-80% ATTR	Alta
Glándulas salivales	91% ATTR V30M	Alta
Tejido adiposo subcutáneo abdominal	14-83%	Alta
Piel sana	40 al 55%	Alta

Análisis genéticos

Las pruebas genéticas se llevan a cabo para permitir la detección de mutaciones ATTR amiloidogénicas específicas, utilizando técnicas variadas dependiendo de la experiencia y las instalaciones disponibles en cada país.

La constatación de una mutación causal permite ofrecer consejo genético y la monitorización de portadores asintomáticos, que podrían beneficiarse en el futuro de terapias que retrasen o incluso prevengan el inicio de la enfermedad (Tabla 4).

Tabla 4. Recomendaciones para estudios genéticos

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Secuenciación molecular completa para diferenciar ATTRv de ATTRwt	I	C
– PCR para detección de mutación puntual en familiares con diagnóstico	I	C

Algoritmo: sospecha y diagnóstico

El enfoque diagnóstico actual para la amiloidosis cardíaca implica el uso de una o más de estas modalidades de imagen junto con la evaluación de un trastorno de las células plasmáticas.

Todas las técnicas pueden complementarse entre sí, aportando información adicional o confirmatoria, adecuándose cada una a la situación clínica específica y apoyándose en su propia fortaleza para evitar o suplir debilidades de las otras. (Figuras 5 y 6, Tablas 5 y 6).

Tratamiento de la amiloidosis

Visión general

La amiloidosis es una enfermedad multisistémica, lo que genera que el manejo requiera el conocimiento de la patología de los diferentes órganos involucrados. Es por ello que el enfoque multidisciplinario a través de grupos de trabajo con un manejo consensuado parecería la mejor opción para estos pacientes. Cada subtipo de amiloidosis requerirá un tratamiento específico distinto; sin embargo, las distintas formas van a coincidir en sintomatología y pronóstico producto de la afectación cardíaca y extracardíaca que necesita una atención médica estrecha.

Tratamiento de la enfermedad de base

ATTR

En ATTR, la progresión de la enfermedad se puede ralentizar o prevenir mediante nuevas terapias dirigidas a reducir el depósito de transtiretina (TTR) a nivel miocárdico. Los pasos claves en la progresión ATTR-AC incluyen los puntos mostrados en la Figura 7 y 8.

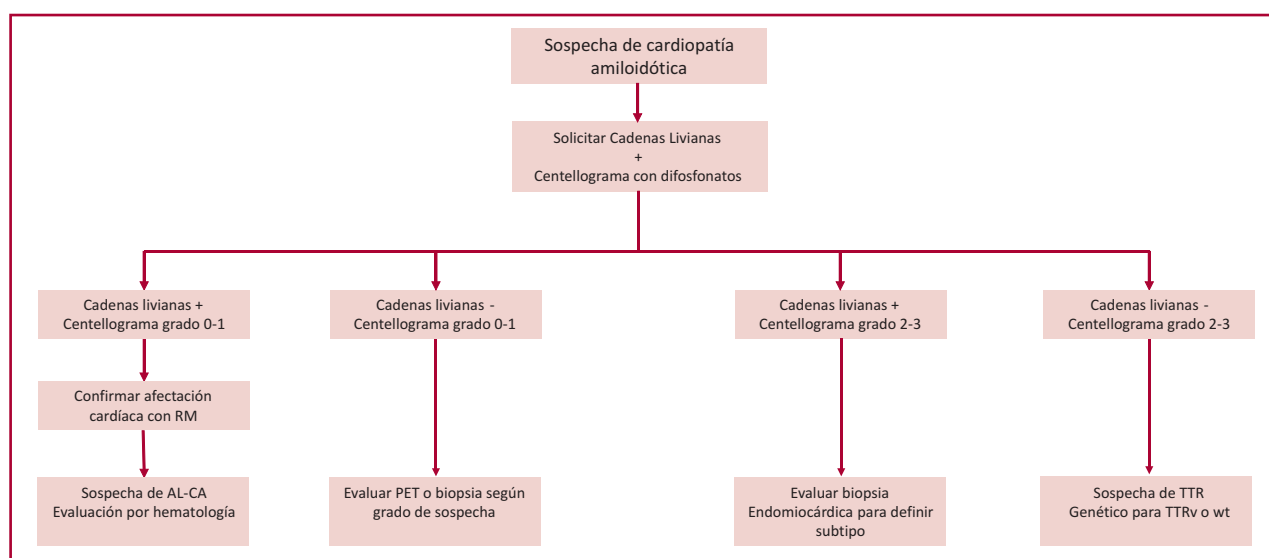
Fig. 5. Fundamentos de la sospecha de cardiopatía amiloidótica**Fig. 6.** Algoritmo diagnóstico de los tipos de cardiopatía amiloidótica

Tabla 5. Diagnóstico diferencial

Diagnósticos diferenciales
Enfermedad de Fabry
Cardiopatía hipertensiva
Miocardiopatía hipertrófica
Miocardiopatía restrictiva
Miocardiopatía mixedematosa
Hemocromatosis
Estenosis aórtica u obstrucción del tracto de salida del VI
Enfermedad por depósito de glucógeno
Sarcoidosis
Enfermedad maligna infiltrativa

Tabla 6. Principales características diferenciales

Característica	ATTRv	Miocardiopatía hipertrófica	ATTRwt
Espesor pared VI	1,5-2 cm	1,2-3,5 cm	> 2 cm
Tipo HVI	concéntrica	variable-asimétrica	concéntrica
Aumento pared VD	frecuente	poco frecuente	frecuente
Aumento SIA	frecuente	ausente	frecuente
Valvas mitral	engrosadas	elongadas	engrosadas
Derrame pericárdico	frecuente	muy raro	frecuente
Lleno restrictivo en Doppler	frecuente	raro	frecuente
Función sistólica del VI	normal	supernormal	levemente reducida
Strain longitudinal global	severamente reducido	reducido	severamente reducido
Strain rate	severamente reducido	reducido	severamente reducido

Fig. 7. Opciones de tratamiento (desarrollo propio)

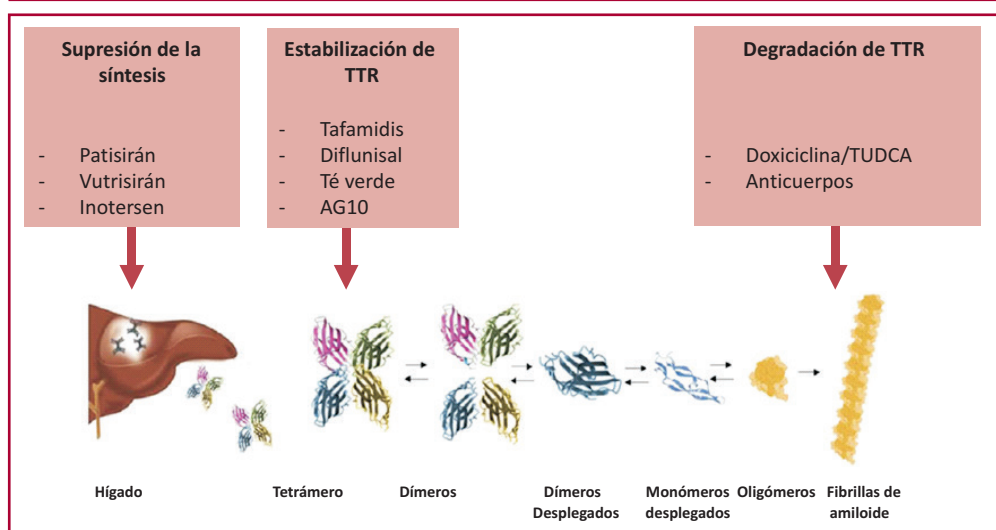


Fig. 8 . Manejo de las distintas afectaciones de la cardiopatía amiloidótica

Manejo del paciente con amiloidosis cardíaca confirmada		
De la insuficiencia cardíaca	De la enfermedad de base	Del riesgo trombótico
<ul style="list-style-type: none">• Uso de diuréticos de asa solos o combinados con tiazídicos o antagonistas de aldosterona (I C).• Evaluar descenso/retiro de betabloqueantes (IIa C).• Evitar bloqueantes cálcicos (IIb C).• Minimizar uso de IECA/ARA2 (IIb C).• Evaluar individualmente el trasplante cardíaco (IIa B)	TTR <ul style="list-style-type: none">• Tafamidis (I B)• Diflunisal (IIa C)• Doxicilina/TUDA (IIb C)• Té verde (IIb C)• Trasplante hepático en ATTRv AL <ul style="list-style-type: none">• Esquema de quimioterapia ± TMO (I A)	<ul style="list-style-type: none">• Buscar sistemáticamente FA (I C)• Anticoagulación en pacientes con Fibrilación auricular (I C)• Evaluar riesgos/beneficios de anticoagulación en pacientes sin FA (IIb C)• Realizar ETE sistemáticamente pre cardioversion (IIa C)
De las arritmias	De las valvulopatías	De la afectación extracardíaca
<ul style="list-style-type: none">• Control del ritmo precoz en FA (IIa C)• Implante sistemático de marcapasos en pacientes con trastornos de conducción sin bloqueo AV (III B).• Considerar implante de CDI en prevención primaria (IIb C)• Considerar implante de CDI en prevención secundaria (IIa C)• Considerar implante de resincronizador (IIb C)	<ul style="list-style-type: none">• Evaluar individualmente el beneficio de la intervención sobre la estenosis aórtica severa. (IIa B).	<ul style="list-style-type: none">• Patisirán para neuropatía en TTRrh (I B).• Inotersen para la neuropatía de la TTRh (IIa B)

a - Fármacos que estabilizan los tetrámeros de TTR

Tafamidis

Es un agente oral estabilizador de TTR que se une a los tetrámeros y previene su descomposición. En el ensayo clínico ATTR-ACT, 441 pacientes con miocardiopatía ATTR (76% ATTRwt, 24% ATTRv) y síntomas en clase funcional I-III de la New York Heart Asociación (NYHA) fueron aleatorizados a tafamidis o placebo. Los pacientes fueron aleatorizados en una forma 2: 1: 2 a tafamidis 80 mg, tafamidis 20 mg o placebo (16). En el seguimiento a más de 30 meses, tafamidis se asoció con una reducción del 32% en la mortalidad y una reducción del 30 % en la hospitalización por causa cardiovascular. Tafamidis fue bien tolerado y también se asoció con una mejora de la calidad de vida y en la prueba de caminata de 6 minutos en comparación con placebo.

Al momento de la presentación de este Consenso, tafamidis es la única molécula con demostrada eficacia en pacientes con ATTR-CM y la única con autorización por las entidades regulatorias.

Diflunisal

Diflunisal es un fármaco antiinflamatorio no esteroide que se une de forma no selectiva al sitio de unión de T4 de TTR y estabiliza los tetrámeros de TTR para prevenir la formación de fibrillas amiloides *in vitro*. En un estudio de fase 2 realizado, los pacientes que fueron tratados con diflunisal (250 mg dos veces al día) presentaron una reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Diflunisal aún no ha recibido la aprobación de la FDA ni EMEA para su uso en ATTR; sin embargo, es utilizado en varios lugares del mundo tanto por su parecido con el mecanismo de acción de tafamidis como por su menor costo.

Té verde

Epicagalecatequina (EGCG) es una molécula presente en el té verde que se une al TTR soluble y disminuye la frecuencia de disociación del tetrámero *in vitro*. En un estudio observacional en 19 pacientes realizado por Kristen y col., EGCG detuvo la progresión de la amiloidosis TTR cardíaca. Los resultados de un análisis retrospectivo, unicéntrico sugirió que EGCG, aunque es un tratamiento terapéutico seguro, no se asoció con una mejoría en la supervivencia (17-21).

Ningún ensayo clínico aleatorizado de EGCG como tratamiento para ATTR ha sido finalizado hasta la fecha.

AG10

AG10 es un potente estabilizador selectivo de TTR. En estudios *in vitro*, Penchala y col. demostraron que AG10 previno la disociación de TTR de tipo salvaje y TTR relacionada con la mutación V122I. AG10 impresiona tener más interacciones de hidrógeno que tafamidis, lo que indicaría una unión más fuerte con los receptores tetrámeros y posiblemente más estabilidad de TTR en comparación con tafamidis (22-25). Debemos esperar los estudios en Fase 3.

b - Fármacos que reducen la síntesis de TTR a nivel hepático

Inotersen

Es un oligonucleótido antisentido que inhibe la síntesis hepática de TTR. Distintos estudios farmacológicos muestran un nivel de inhibición con la molécula cercana al 74%.

En el NEUROTTR, los pacientes aleatorizados a inotersen tuvieron una función neurológica significativamente mejor y mejor calidad de vida en comparación con placebo. Una preocupación importante con relación al fármaco fue que la trombocitopenia y la glomerulonefritis aumentaron durante el ensayo.

En relación con su efecto a nivel cardíaco, una revisión de los datos de la cohorte mostró que la terapia no sugirió efecto sobre la deformación longitudinal miocárdica, otra variable ecocardiográfica versus placebo. Debemos esperar los resultados de los estudios en curso para definir el verdadero impacto y seguridad de esta prometedora molécula (26).

Patisirán

Patisirán es una molécula de ARN que interfiere con la síntesis hepática de TTR. En estudios de farmacocinética logra inhibir alrededor del 81% de la síntesis.

En el ensayo de polineuropatía APOLLO, la función neurológica y la calidad de vida de los pacientes en el brazo de patisirán mejoraron en comparación con placebo. En una subpoblación cardíaca, el patisirán redujo el grosor medio de la pared del ventrículo izquierdo a los 18 meses, en comparación con placebo. Debemos esperar los resultados del estudio en curso APOLLO B para evaluar la eficacia y la seguridad de la molécula en el grupo específico con cardiopatía.

c - Fármacos que alteran el amiloide depositado en el tejido

Doxiciclina/Ácido tauroursodesoxicólico

La doxiciclina, un antibiótico derivado de la tetraciclina, se estudió en modelos de ratón con polineuropatía amiloide familiar y se encontró que altera los depósitos de TTR y reduce los marcadores asociados con los tejidos afectados por amiloide, lo que sugiere un impacto clínico positivo. El ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA), un ácido biliar endógeno, redujo significativamente la agregación de fibrillas y disminuyó los biomarcadores de apoptosis y oxidación. La combinación de doxiciclina y TUDCA ha demostrado sinergia. Carecemos de estudios de grandes proporciones que demuestren la eficacia de esta combinación.

Anticuerpos para la degradación del amiloide

La degradación del amiloide ya depositado es lo más cercano al pensamiento de una “cura” de la enfermedad. Sin embargo, en la práctica, es la estrategia más atrasada en términos de desarrollo farmacológico probablemente por el hecho de que no es tan sencillo gatillar un proceso de destrucción del elemento amiloide sin generar un daño colateral. Existen varios protocolos en desarrollo. Aún falta información en esta área terapéutica.

Tratamiento de las formas AL

Esta entidad es resorte de tratamiento de los hematólogos y oncohematólogos. No existe cura para los pacientes con amiloidosis AL, pero cada día y gracias a la evolución de los tratamientos, mayor cantidad de pacientes pueden entrar en remisión con la terapia con fármacos (50 a 80%). Las remisiones, cuando ocurren, pueden durar una década o más.

Recientemente, han mejorado los fármacos útiles para tratar el mieloma múltiple y el linfoma. Dado que los pacientes con amiloidosis AL a menudo tienen una proliferación similar de linfocitos o células plasmáticas, estos mismos fármacos han resultado útiles en ellos.

- Melfalán: medicamento de quimioterapia que se usa en dosis altas como parte de un trasplante de células madre.
- Bortezomib: un nuevo agente que bloquea la proteasoma, una enzima en todas las células, que resulta muy útil en pacientes con mieloma múltiple y, más recientemente, en pacientes con amiloidosis AL.
- Talidomida: inicialmente asociada al desarrollo de defectos de nacimiento resultó ser extremadamente eficaz para tratar a pacientes con mieloma múltiple.
- Lenalidomida: una versión más nueva de la talidomida con menos efectos secundarios y mayor eficacia en general.
- Rituximab: útil para pacientes con linfoma, macroglobulinemia de Waldenstrom y amiloidosis AL.
- Ciclofosfamida: otro fármaco de quimioterapia que puede atacar las células que causan la amiloidosis AL.

El trasplante de células madre de sangre periférica es un procedimiento que puede conducir a una remisión a largo plazo en pacientes con amiloidosis AL que pueden tolerarlo, a menudo sin necesidad de medicación adicional.

De la insuficiencia cardíaca

Los pacientes con AC sufren de insuficiencia cardíaca (IC) con predominio derecho. El uso de diuréticos de asa parece la mejor opción combinado con antagonistas de los receptores mineralocorticoides o diuréticos tiazídicos si fuese necesario. Los fármacos habitualmente usados en pacientes con fracción de eyección reducida como inhibidores de la enzima convertidora, antagonistas de los receptores de la angiotensina e incluso betabloqueantes deberán usarse con cautela, individualizando su uso. Particularmente los betabloqueantes podrían reducir demasiado el inotropismo en algunos pacientes o favorecer los bloqueos en otros.

En los casos de formas terminales de insuficiencia cardíaca y en centros especializados el trasplante cardíaco es una opción que permite mejorar la cantidad y calidad de vida de los pacientes.

De las valvulopatías

La ATTRwt es común en varones de edad avanzada con estenosis aórtica (EAO) y se observa en la autopsia cardíaca en el 25% de los pacientes mayores de 85 años. La prevalencia de estenosis aórtica también aumenta con la edad. La EAO grave afecta a más del 3% de las personas mayores de 75 años, con características ecocardiográficas similares a las de la ATTR-AC. Dado que tanto la EAO grave como la AC-ATTR son comunes con el paso de la edad, no debería sorprender que puedan coexistir. Varios estudios han demostrado una prevalencia de estenosis aórtica y AC del 14-16% en pacientes ancianos con un procedimiento de reemplazo percutáneo y se asociaba con bajo gradiente y bajo flujo. Esto por lo pronto no excluye a los pacientes con AC-ATTR de la indicación de intervención sobre la valvulopatía, pero al menos obliga a conocer que los resultados clínicos pueden no ser tan buenos como los esperados en pacientes sin amiloidosis (27-33).

De las arritmias

Las arritmias auriculares son frecuentes en pacientes con amiloidosis cardíaca. La fibrilación auricular (FA) es la más común de ellas. Particularmente en FA no hay datos para informar la elección entre una estrategia de control de frecuencia o ritmo. Los medicamentos a menudo se toleran mal y la amiodarona puede ser el agente mejor aceptado por los pacientes. La eficacia a largo plazo de las estrategias de control del ritmo, incluida la ablación con catéter, es incierta, debido al distinto grado de afectación auricular que pueden tener los pacientes. Existe información de experiencias en donde la ablación realizada en etapas tempranas de la evolución natural de la arritmia podría mejorar la evolución de los pacientes.

La enfermedad del sistema de conducción también es muy prevalente en los pacientes con amiloidosis cardíaca. El implante de marcapasos de forma profiláctica no ha demostrado beneficios sistemáticos. Sin embargo, podría plantearse en pacientes con trastornos avanzados de conducción con buena función ventricular y acceso a terapias estabilizadoras de la enfermedad.

El uso de la terapia de resincronización cardíaca no ha sido examinado en extenso. Al día de hoy debe individualizarse esta indicación caso por caso (34-37).

No se ha demostrado que la terapia con dispositivos (marcapasos y/o desfibrilador automático implantable [CDI]) mejore la supervivencia. Los criterios para el implante de CDI en prevención primaria aún no han sido claramente identificados. Sugerimos que se ofrezcan CDI a pacientes con indicaciones estándar para la prevención secundaria y que se utilice un enfoque individualizado para la prevención primaria (38-40).

Del riesgo trombótico

En ausencia de contraindicaciones se recomienda la anticoagulación terapéutica en pacientes con amiloidosis cardíaca y FA, independientemente del riesgo calculado de accidente cerebrovascular (ACV) o embolia sistémica por cualquier score. No hay datos para informar la elección entre warfarina y anticoagulantes orales directos. Estos últimos pueden ser preferibles debido a la facilidad de administración y relativamente menor riesgo de hemorragia intracraneal mostrado en otras poblaciones.

En pacientes con amiloidosis cardíaca se han informado tasas elevadas de trombo auricular izquierdo en imágenes y en autopsias, incluso de pacientes con antecedentes anticoagulación en rango terapéutico o con FA de corta duración. Por ello se recomienda considerar la ecocardiografía transesofágica antes de la realización de una cardioversión en pacientes estables, independientemente de la duración de la arritmia o de la anticoagulación. Se ha demostrado previamente que los pacientes con ATTR-CM en ausencia de otras enfermedades cardiovasculares tienen una función mecánica deficiente de la aurícula izquierda (AI) y de la orejuela de la AI en comparación con los controles. Toda esta información avala la discusión sobre el uso profiláctico de anticoagulación en pacientes sin FA, con evidencia de disfunción auricular y bajo riesgo hemorrágico (41).

CONCLUSIÓN

La amiloidosis cardíaca es una enfermedad frecuente que afecta significativamente la calidad y sobrevida de nuestros pacientes. Su diagnóstico requiere inicialmente un alto nivel de sospecha, ya que se presenta frecuentemente como diagnóstico diferencial de cardiopatías hipertensivas y miocardiopatías hipertróficas entre otras.

El centellograma cardíaco con difosfonatos y el dosaje de cadenas livianas son la piedra angular para su diagnóstico específico y de esta manera utilizar los tratamientos disponibles lo antes posible para evitar su progresión.

Mensajes para recordar

Es una enfermedad generada por el depósito de proteínas en forma de fibrillas en el intersticio de miocardio. Afecta múltiples órganos pero la afectación cardíaca es la que marca el pronóstico del paciente.

Se consideró durante muchos años una enfermedad infrecuente, sin embargo los avances y la simplificación del diagnóstico nos ha demostrado que no lo es.

La afectación cardíaca es progresiva, generando inicialmente trastornos leves de la distensibilidad y el sistema de conducción y avanzando luego hacia el aumento de los espesores y la falla diastólica evidente.

El 95% de las formas cardíacas se generan por el depósito de cadenas livianas provenientes de la médula ósea (AL) o por el de transtirretina desde el hígado (ATTR)

Su presentación clínica es habitualmente como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada junto a un fenotipo con aumento de los espesores miocárdicos de al menos 12 mm.

El diagnóstico debe sospecharse cuando se presenta afectación clínica en forma de insuficiencia cardíaca, afectación periférica en forma predominante de síndrome de túnel carpiano, seudonormalización de la presión arterial o neuropatía periférica entre otras formas. El ecocardiograma es la imagen que frecuentemente lleva la sospecha por el aumento de los espesores cardíacos, la dilatación auricular y la alteración de la deformación miocárdica.

La combinación del centellograma con difosfonatos y el dosaje de cadenas livianas en sangre permite el diagnóstico etiológico de más del 90% de los pacientes.

El pronóstico de las formas AL y ATTR es distinto, al igual que su tratamiento, por lo que la disquisición diagnóstica precoz es clave para el pronóstico de los pacientes.

El tratamiento específico buscará reducir el depósito de proteínas, ya sea restringiendo la generación en el foco de origen o evitando la formación de fibrillas y su consecuente depósito.

El manejo global del paciente, tanto de los síntomas cardíacos como extracardíacos requiere un especial conocimiento y un enfoque multidisciplinario para mejorar la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018;25(4):215-9.
2. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583-96.
3. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation* 2017;135(14):1357-77.
4. Mahmood S, Bridoux F, Venner CP, Sachchithanatham S, Gilbertson JA, Rowczenio D, et al. Natural history and outcomes in localised immunoglobulin light-chain amyloidosis: A long-term observational study. *Lancet Haematol* 2015;2(6):e241-50.
5. Röcken C. Systemic and localised light-chain amyloidosis: Two diseases. *The Lancet Haematology* 2015;2:e225-6.
6. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31.

7. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(10):1014-20.
8. Okuda Y, Yamada T, Ueda M, Ando Y. First nationwide survey of 199 patients with amyloid a amyloidosis in Japan. *Intern Med* 2018;57(23):3351-5.
9. Cyrille NB, Goldsmith J, Álvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2014;114(7):1089-93.
10. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol* 2005;95(4):535-7.
11. Moñivas Palomero V, Durante-López A, Sanabria MT, Cubero JS, González-Mirelis J, López-Ibor JV, et al. Role of Right Ventricular Strain Measured by Two-Dimensional Echocardiography in the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32(7):845-53.
12. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2-Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. *J Card Fail* 2019;25(11):e1-39.
13. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 2 of 2-Diagnostic Criteria and Appropriate Utilization. *J Card Fail* 2019;25(11):854-65.
14. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(6):1076-84.
15. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, Milandri A, Gagliardi C, Bartolomei I, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev* 2015;20(2):117-24.
16. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379(11):1007-16.
17. Rezai-Zadeh K, Shytle D, Sun N, Mori T, Hou H, Jeannot D, et al. Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) modulates amyloid precursor protein cleavage and reduces cerebral amyloidosis in Alzheimer transgenic mice. *J Neurosci* 2005;25(38):8807-14.
18. Mereles D, Buss SJ, Hardt SE, Hunstein W, Katus HA. Effects of the main green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate on cardiac involvement in patients with AL amyloidosis. *Clin Res Cardiol* 2010;99(8):48390.
19. Kristen A V, Lehrke S, Buss S, Mereles D, Steen H, Ehlermann P, et al. Green tea halts progression of cardiac transthyretin amyloidosis: an observational report. *Clin Res Cardiol* 2012;101(10):80513.
20. aus dem Siepen F, Bauer R, Aurich M, Buss SJ, Steen H, Altland K, et al. Green tea extract as a treatment for patients with wild-type transthyretin amyloidosis: an observational study. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:6319-25.
21. Saeki K, Hayakawa S, Nakano S, Ito S, Oishi Y, Suzuki Y, et al. In Vitro and In Silico Studies of the Molecular Interactions of Epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG) with Proteins That Explain the Health Benefits of Green Tea. *Molecules* 2018;23(6):1295.
22. Judge DP, Heitner SB, Falk RH, Maurer MS, Shah SJ, Witteles RM, et al. Transthyretin Stabilization by AG10 in Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(3):285-95.
23. Penchala SC, Connelly S, Wang Y, Park MS, Zhao L, Baranczak A, et al. AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(24):9992-7.
24. Fox JC, Hellawell JL, Rao S, O'Reilly T, Lumpkin R, Jernelius J, et al. First-in-Human Study of AG10, a Novel, Oral, Specific, Selective, and Potent Transthyretin Stabilizer for the Treatment of Transthyretin Amyloidosis: A Phase 1 Safety, Tolerability, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Study in Healthy Adult Volunteers. *Clin Pharmacol drug Dev* 2020;9(1):115-29.
25. Miller M, Pal A, Albusairi W, Joo H, Pappas B, Haque Tuhin MT, et al. Enthalpy-Driven Stabilization of Transthyretin by AG10 Mimics a Naturally Occurring Genetic Variant That Protects from Transthyretin Amyloidosis. *J Med Chem* 2018;61(17):7862-76.
26. Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, Jung J, Benson MD. Inotersen therapy of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid* 2020;27(1):52-8.
27. Balciunaite G, Rimkus A, Zurauskas E, Zarembo T, Palionis D, Valeviciene N, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in aortic stenosis: Prevalence, diagnostic challenges, and clinical implications. *Hellenic J Cardiol* 2019;61(2):92-8.
28. Java AP, Greason KL, Dispenzieri A, Grogan M, Maleszewski JJ, Daly RC, et al. Cardiac amyloidosis in aortic stenosis-icebergs and Archimedes' principle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;156(3):966-7.
29. Penalver J, Ambrosino M, Jeon HD, Agrawal A, Kanjanahattakij N, Pitteloud M, et al. Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Aortic Stenosis: Connection and Therapeutic Implications. *Curr Cardiol Rev* 2019;15.
30. Ternacle J, Krapf J, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, et al. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019 26;74(21):2638-51.
31. Peskó G, Jenei Z, Varga G, Apor A, Vágó H, Czibor S, et al. Coexistence of aortic valve stenosis and cardiac amyloidosis: echocardiographic and clinical significance. *Cardiovasc Ultrasound* 2019;17(1):32.
32. Çiçek S. Cardiac amyloidosis and aortic stenosis: Great masquerader back again! *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;156(1):104-5.
33. Scully PR, Moon JC, Treibel TA. Cardiac amyloidosis in aortic stenosis: The tip of the iceberg. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;156(3):9656.
34. Giancaterino S, Urey MA, Darden D, Hsu JC. Management of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6(4):351-61.
35. John RM. Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. *J Innov Card Rhythm Manag* 2018;9(3):3051-7.
36. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P, et al. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106(10):528-40.
37. Cheung CC, Roston TM, Andrade JG, Bennett MT, Davis MK. Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis: Challenges in Risk Stratification and Treatment. *Can J Cardiol* 2020;36(3):416-23.
38. Hamon D, Algalarrondo V, Gandjbakhch E, Extramiana F, Marijon E, Elbaz N, et al. Outcome and incidence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with cardiac amyloidosis. *Int J Cardiol* 2016; 222:562-8.
39. John RM, Stern DL. Use of Implantable Electronic Devices in Patients with Cardiac Amyloidosis. *Can J Cardiol* 2020;36(3):408-15.
40. Varr BC, Zarafshar S, Coakley T, Liedtke M, Lafayette RA, Arai S, et al. Implantable cardioverter-defibrillator placement in patients with cardiac amyloidosis. *Hear Rhythm* 2014;11(1):158-62.
41. Ballantyne B, Manian U, Sheyin O, Davey R, De S. Stroke risk and atrial mechanical dysfunction in cardiac amyloidosis. *ESC Hear Fail* 2020;7(2):705-7.

3.1.2 Sarcoidosis

Introducción

La sarcoidosis sistémica (SS) es una enfermedad inflamatoria multisistémica que se caracteriza por la formación de granulomas no caseosos. Se la considera una enfermedad rara por su baja prevalencia e incidencia. Fundamentalmente afecta a los pulmones, pero no exclusivamente ya que también puede comprometer tejido linfático, ojos, piel, sistema nervioso y, raramente, corazón. (1)

Es apenas más prevalente en mujeres que en hombres y suele diagnosticarse antes de los 40 años con un pico en la 2da década de la vida. (2) Con relación a la sarcoidosis cardíaca (SC) propiamente dicha, en países occidentales no hay diferencia de género. En cambio, en Japón, el compromiso cardíaco suele verse más en mujeres de edad media lo que pone de manifiesto una clara diferencia de sexo según la raza. (3) De lo anterior se destaca como concepto que afecta a ambos sexos y todas las razas. (4)

No existen datos de incidencia y prevalencia en Argentina. Se conoce que la frecuencia de enfermedad es mayor en Japón, en Europa del Norte y, en EE. UU. se observa mayor prevalencia en sujetos afroamericanos.

Salvo excepciones, es una patología de curso crónico y progresivo. Cuando existe compromiso cardíaco en el marco de una SS, el pronóstico se agrava ya que representa la principal causa de muerte. (5, 6)

Etiología y fisiopatología

Se desconoce la etiología de la enfermedad. Algunos patógenos han sido vinculados al desarrollo de esta como por ejemplo el *Propionibacterium acnes* que ha sido rescatado de lesiones sarcoidóticas. A su vez, tanto en Japón como en EE. UU., han sido reportados *clusters* de familias con SS. Se cree que el sistema HLA podría estar involucrado, puntualmente los halotipos HLA DRB ,1, 1101 y 0101. (7)

Signos y síntomas

La expresión clínica de la enfermedad dependerá de la localización, la extensión y la actividad. Si la SC ocurre en el contexto de un compromiso sistémico, puede haber síntomas constitucionales como fiebre, astenia o pérdida de peso.

La sarcoidosis puede afectar cualquier parte del corazón, por lo que los signos y síntomas de afección cardíaca dependerán de la zona afectada (Tabla 1).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de los diferentes sitios potencialmente afectados en la sarcoidosis cardíaca

Área cardíaca afectada	Daño estructural	Signos y Síntomas
Septo basal del ventrículo izquierdo	Trastornos de la conducción: bloqueo de rama derecha, bloqueo AV en diferentes grados	Cansancio, disnea, mareos, síncope, muerte súbita o paro cardíaco reanimado
Miocardio	Arritmias ventriculares: EV, TV, FV Disfunción del ventrículo izquierdo Formación de aneurismas y trombos	Palpitaciones, mareos, disnea, síncope y muerte súbita o paro cardíaco reanimado
Aparato valvular	Insuficiencia valvular	Insuficiencia cardíaca clínica Accidente cerebrovascular Insuficiencia cardíaca clínica
Pericardio	Derrame pericárdico	Mareos, cansancio, disnea, signos de falla cardíaca derecha, taponamiento cardíaco
Aurícula izquierda	Dilatación de la aurícula izquierda: Fibrilación auricular Formación de trombos	Disnea, palpitaciones Accidente cerebrovascular

Las formas clínicas de presentación más frecuentes son: i- trastornos de conducción aurículo-ventricular (AV), ii- las arritmias ventriculares y iii- Bloqueo de rama derecha.

Los trastornos de la conducción AV pueden producir bradicardia leve con escasos síntomas, hasta bloqueo AV de alto grado con síncope o, incluso, muerte súbita. El bloqueo AV avanzado puede ser la expresión inicial de la SC entre un 23% a un 77.4% de los pacientes. (3)

Las arritmias ventriculares como la taquicardia o la fibrilación ventricular pueden ser otro modo de manifestación de la enfermedad, con una incidencia reportada entre el 23 y 36% según las diferentes series y, como es esperable, pueden causar muerte súbita. (3)

El bloqueo de rama derecho es otro hallazgo relativamente frecuente (entre un 12 y 66%). Si bien no es específico de SC, en el marco de un paciente con sarcoidosis extra cardíaca, debe encender la sospecha de compromiso cardíaco. (3)

En la medida que la enfermedad avanza y compromete el miocardio, deteriorando la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) aparecerá insuficiencia cardíaca (IC) clínica.

Diagnóstico

La mayoría de las veces el diagnóstico es tardío y se hace a través de la documentación de los granulomas en algún tejido extracardíaco comprometido, ya que el rédito diagnóstico de la biopsia endomiocárdica (BEM) es bajo, apenas del 20%. (8, 9) En general, el diagnóstico se efectúa a través de la anatomía patológica de ganglios linfáticos que están accesibles para biopsia o, en su defecto, de toma de una muestra del tracto respiratorio a partir de un lavado broncoalveolar.

En la SS, entre un 5% a un 10% de los pacientes se presentan con síntomas cardíacos. Esta cifra puede ascender al 25% si se toman en cuenta estudios por imágenes o las necropsias de pacientes fallecidos. (10, 11)

El mayor desafío diagnóstico son los pacientes que se presentan exclusivamente con SC como enfermedad aislada ya que la BEM, como se mencionó anteriormente, tiene bajo rédito diagnóstico por lo que los métodos complementarios no invasivos serán relevantes al momento de definir el tratamiento específico, dado que éste puede mejorar el curso de la enfermedad y el pronóstico evolutivo.

Electrocardiograma: los hallazgos electrocardiográficos más frecuentes son: bloqueo de rama derecha y bloqueo AV por afectación del sistema de conducción, desviación del eje, ondas Q anormales, cambios en el ST y arritmias ventriculares como manifestación del daño del músculo cardíaco, más específicamente del ventrículo izquierdo, cuyo mecanismo principal son las micro reentradas. Las ondas Q patológicas son manifestaciones de lesiones miocárdicas que no guardan relación con un territorio coronario específico. Estos hallazgos se observan en más del 90% de los pacientes que presentan SC.

Biomarcadores: la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se encuentra elevada en aproximadamente un 60% de las SS versus solo un 21% de los pacientes con SC, de modo que carece de sensibilidad para identificar pacientes con compromiso cardíaco. No está del todo claro si esta elevación estaría relacionada con la aparición o gravedad de la enfermedad. (3, 12)

El péptido natriurético cerebral (BNP por sus siglas en inglés) está elevado en la SC, lo que le da especificidad si es mayor de 100 pg/mL. (13) En SS con otras causas de afectación cardíaca concomitantes, diferentes a la sarcoidosis (como por ejemplo hipertrofia ventricular izquierda, amiloidosis, etc.) se pueden elevar los niveles de dichos péptidos, pero no en los rangos antes mencionados.

El uso de troponina I y troponina T de alta sensibilidad mejora la especificidad y diagnóstico de compromiso cardíaco por sarcoidosis. Tanto en etapas diagnósticas como durante el tratamiento son útiles para determinar la efectividad de la terapia instaurada. Niveles elevados de troponina de alta sensibilidad dan sustento para sospechar la progresión del compromiso cardíaco por deterioro de la función ventricular.

Ecocardiograma: el ecocardiograma es muy útil como método diagnóstico no invasivo para detectar anomalías cardíacas morfológicas y funcionales en etapas de *screening*. Al mismo tiempo es un método adecuado durante el seguimiento para pesquisar la progresión de la enfermedad, principalmente es útil para detectar deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Un hallazgo altamente específico es el adelgazamiento del septum interventricular en su porción basal, ≤ 4 mm de espesor a 10 mm del anillo aórtico (vista de eje largo ventricular izquierdo) con una especificidad del 100% y un 12,6% de sensibilidad en el diagnóstico de sarcoidosis cardíaca. (3)

El engrosamiento de la pared ventricular puede imitar a una miocardiopatía hipertrófica, que se puede presentar tanto en el VI como en la pared libre del ventrículo derecho (VD).

Otros de los hallazgos ecocardiográficos son las alteraciones de la motilidad que no respetan territorio coronario. El compromiso del VI es típicamente parchado por inflamación e infiltración. En etapas avanzadas, aparece escara y cicatriz con dilatación y disfunción sistólica del VI.

La dilatación de cavidades es un importante factor pronóstico. Puede presentarse con deterioro de la FEVI y, en algunos casos, con trombos intracavitarios. Existe disfunción diastólica, manifestado con un patrón de flujo transmitral pseudonormal o restrictivo.

Menos frecuentemente, puede haber compromiso valvular ($<3\%$), siendo la válvula mitral la más frecuentemente afectada. La insuficiencia mitral funcional se genera, en la mayoría de los casos, por cambios en la geometría ventricular secundario a dilatación de la cavidad y con menos frecuencia la causa de dicha disfunción es el compromiso del aparato valvular por infiltración. (14, 15)

Cuando el pericardio se encuentra comprometido se puede hallar derrame pericárdico (entre un 2 y 8%). (3)

Resonancia magnética cardíaca: este método complementario es adecuado para determinar alteraciones estructurales y funcionales tanto del VI como del VD con mejor definición morfológica en pacientes con SC o con SS para descartar el compromiso cardíaco. Para determinar la presencia de edemas o fibrosis se utiliza la técnica de realce tardío con gadolinio.

Es muy importante evaluar la presencia de aneurismas ventriculares, alteración de la motilidad y engrosamiento parietal que no tuvieran relación con anatomía. Otros hallazgos extracardíacos como adenopatías hiliares, lesiones pulmonares o hepáticas son importantes de considerar ante la sospecha de SC o SS.

Los cambios morfológicos y de función ventricular luego del tratamiento inmunosupresor para SC son orientadores en el seguimiento y efectividad de la terapia establecida, aun así este método complementario no está estandarizado para definir actividad de la enfermedad.

La gammagrafía de perfusión miocárdica (SPECT): puede detectar lesiones miocárdicas en reposo y esfuerzo aportando información con relación al flujo regional, es así como defectos de perfusión que no guardan relación con territorio coronario o se encuentran a nivel del septum interventricular hallazgos altamente sugestivos de afectación cardíaca por sarcoidosis.

Esta técnica se utiliza habitualmente junto con la gammagrafía con galio (citrato de galio-67) y la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET ^{18}F -FDG) mejorando la sensibilidad diagnóstica de la sarcoidosis cardíaca.

La gammagrafía con galio (citrato de galio-67): este método se ha utilizado desde hace más de 50 años en la detección de la afectación cardíaca por sarcoidosis. Detecta no sólo células inflamatorias si no también tumorales. Tiene alta especificidad, pero baja sensibilidad por lo que previamente deben excluirse otras patologías cardíacas inflamatorias y tumorales. El uso combinado con el SPECT permite delinear mejor la anatomía, mejorando la sensibilidad del diagnóstico.

Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET ^{18}F -FDG): la tomografía por emisión de positrones es un método diagnóstico para SC de alta especificidad y sensibilidad, por lo que se utiliza para evaluar la gravedad y el pronóstico de la enfermedad, estadificación, respuesta al tratamiento inmunosupresor y recidivas.

El ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG) es un análogo de la glucosa que normalmente es utilizado como fuente energética por múltiples células como las neuronas, los miocitos, células inflamatorias y cancerígenas. Cuando se utiliza para diagnóstico de SC, es de vital importancia realizar una preparación previa con una dieta de bajo contenido de carbohidratos (5 gr) y ayuno de 12 horas, para facilitar que aquellas células de origen no inflamatorio deriven su metabolismo hacia el uso de otras fuentes de energía (como los ácidos grasos libres que en esta condición de ayuno y dieta pobre en carbohidratos se favorece) y así delimitar el área afectada por sarcoidosis, marcada con ^{18}F -FDG.

Biopsia endomiocárdica: la realización de la BEM está indicada ante la sospecha de SC. Como se mencionó previamente, el rédito diagnóstico por histología es muy bajo (alrededor de un 20%) más aún si el paciente se encuentra en estadios tempranos de la enfermedad, a pesar de lo cual las muestras de biopsia deben realizarse siempre que sea posible para tener el diagnóstico definitivo e implementar tratamientos eficaces. La anatomía patológica informará la presencia de granulomas epiteloideos que característicamente no presentan necrosis caseosa, con diferentes niveles de infiltraciones de linfocitos. No es infrecuente que haya células gigantes multinucleadas formadas por la fusión de macrófagos, por lo que se deberá tener en cuenta otros diagnósticos diferenciales como enfermedades inflamatorias granulomatosas.

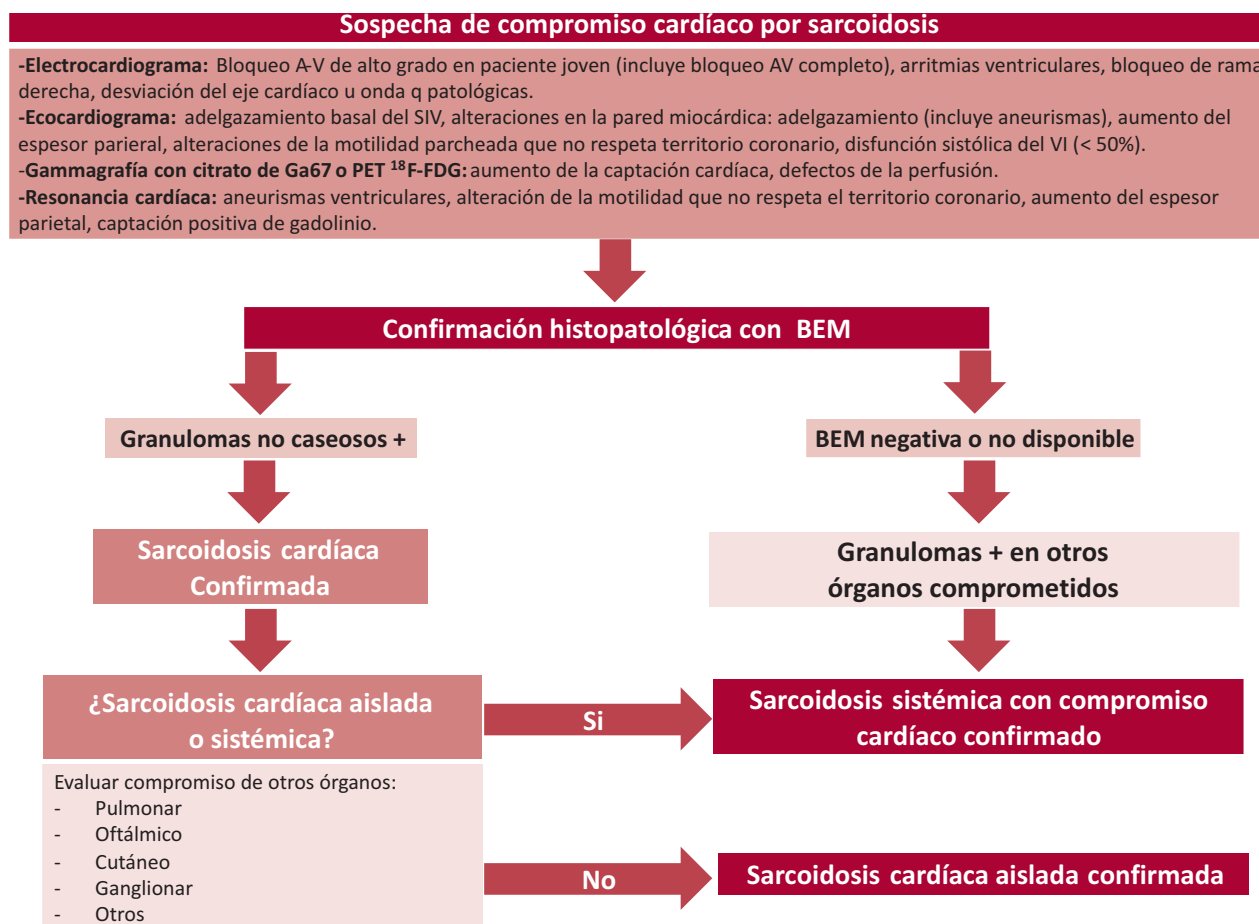
Estudio electrofisiológico: el estudio electrofisiológico está indicado para evaluar el riesgo de muerte súbita sobre todo en pacientes asintomáticos determinando sus posibles mecanismos (siendo el mecanismo de reentrada el más frecuente) y eventual ablación si así estuviese indicado. El paciente con manifestación de evento arritmico puede verse beneficiado con la realización del estudio antes y después del tratamiento inmunosupresor para determinar la respuesta al mismo.

Algoritmo diagnóstico

Las primeras guías publicadas exigían la confirmación por histología de los granulomas cardíacos para aseverar el diagnóstico de SC. Luego, con el advenimiento de las nuevas modalidades por imágenes, se incorporaron criterios no invasivos al algoritmo diagnóstico. Esto ha resultado especialmente útil para la SC aislada.

En este consenso proponemos el esquema diagnóstico basado en la guía japonesa de sarcoidosis que se centra en la demostración de la presencia de granulomas en tejido cardíaco pero, en caso de que la BEM sea negativa o no se encuentre disponible, es posible arribar al diagnóstico en base a los hallazgos de los métodos complementarios y la búsqueda activa de compromiso sistémico. (Figura 1) (3)

Fig. 1. Algoritmo diagnóstico de sarcoidosis cardíaca en pacientes con síntomas compatibles con compromiso cardíaco. AV: aurículo-ventricular, SIV: septum interventricular, VI: ventrículo izquierdo, BEM: biopsia endomiocárdica



Diagnósticos diferenciales

Es importante tener presente cuáles son las enfermedades que pueden presentarse con un fenotipo similar o que pueden tener hallazgos en la anatomía patológica que simulen una sarcoidosis.

Siempre que haya deterioro de la FEVI y más aún si coexisten aneurismas, se debe descartar a la enfermedad coronaria y a la miocardiopatía chagásica como diagnósticos diferenciales que tienen una prevalencia elevada en pacientes con IC y más aún en Argentina.

Otro gran diagnóstico diferencial que se plantea, y sobre todo ante la presencia de captación de gadolinio parcheado sin distribución coronaria, es la miocarditis. Si ésta debutara con clínica de IC y arritmia ventricular, el diagnóstico diferencial que debe pensarse es la miocarditis de células gigantes que también presenta granulomas en la anatomía patológica, pero con necrosis. (3)

Tratamiento

El tratamiento de la SC tiene como objetivos: *Tratar la inflamación, Prevenir la fibrosis, Preservar la estructura y la función cardíaca y Prevenir la muerte arrítmica.*

Tratamiento farmacológico

-**Inmunosupresión:** el objetivo del tratamiento inmunosupresor es reducir la inflamación para evitar la formación de escaras y cicatrices y, por lo tanto, preservar la función cardíaca. En forma paralela, es fundamental determinar el riesgo de muerte arrítmica (ya sea por bloqueos AV o por taquicardia ventricular) y prevenirla.

Los corticoides son el grupo de drogas con mayor experiencia y evidencia, aunque esta última proviene únicamente de ensayos observacionales. La administración en etapas tempranas de la enfermedad podría ser mucho más beneficiosa que en etapas avanzadas donde predomina la fibrosis. Existe alguna evidencia que indica que,

si se administran de manera precoz (cuando todavía no hay fibrosis en la resonancia, pero si inflamación en el PET), podrían revertir del deterioro de la FEVI, el bloqueo AV y la carga de arritmia ventricular. No obstante, la indicación de marcapasos (MC) o cardiodesfibrilador implantable (CDI) no debería supeditarse a la respuesta de esta medicación. Los corticoides están indicados entonces en presencia de: *Bloqueo AV, Arritmias ventriculares y Deterioro de la FEVI*.

Por el contrario, no hay consenso acerca de cuándo indicar terapia con corticoides cuando el compromiso cardíaco es leve (focos de fibrosis leves detectados por resonancia, por ejemplo).

En la Figura 2 se propone un esquema de tratamiento con corticoides. La asociación con inmunosupresores como metotrexato, ciclofosfamida, azatriopina, infliximab o rituximab ha sido evaluada pero la evidencia proviene de reporte de casos.

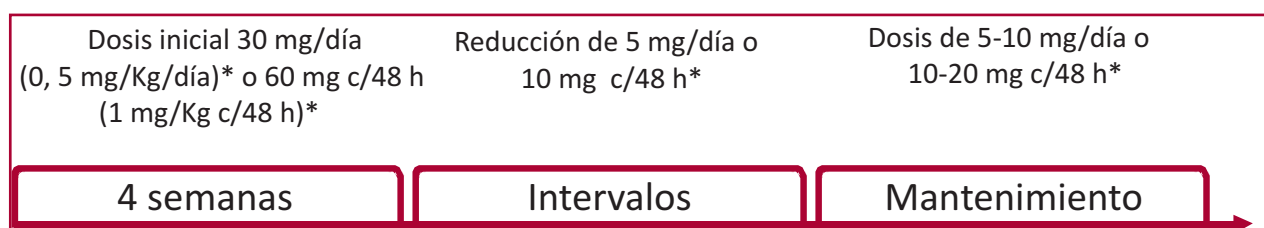


Fig. 2. Esquema de tratamiento con corticoides propuesto. Se plantea mantener la dosis de inducción durante 4 semanas para luego comenzar la reducción escalonada con intervalos de a 2-4 semanas. La duración del periodo de mantenimiento no está establecida aunque se recomienda el tratamiento por tiempo prolongado. En caso de recaída, se sugiere subir nuevamente la dosis de corticoides y/o agregar un segundo inmunosupresor. *dosis en equivalencia a prednisolona.

Tratamiento de las complicaciones

En el caso de que hubiera signos de IC congestiva, el tratamiento de esta se realizará en función de las guías de IC, aunque lógicamente, esto es una opinión de expertos porque no hay evidencia de ensayos clínicos randomizados. Hay que tener especial atención al momento de indicar y titular bloqueantes β porque existe mayor riesgo de bloqueo AV. Si se requirieran drogas antiarrítmicas por presencia de arritmia ventricular, la amiodarona debe usarse con cautela en pacientes con compromiso pulmonar por sarcoidosis. El sotalol podría ser una alternativa. (16)

Tratamiento invasivo

El tratamiento invasivo en esta enfermedad puede incluir diversos planteamientos terapéuticos que se describen a continuación.

a - Implante de marcapasos

El bloqueo AV es la manifestación clínica inicial más frecuente de la SC. Si bien los corticoides puede revertir el bloqueo, la indicación de implante de marcapasos es independiente de esta potencial mejoría. Las siguientes son indicaciones clase I para el implante de marcapasos: (3)

- Pacientes con bloqueo AV de segundo o tercer grado sintomáticos
- Pacientes con bloqueo AV de segundo o tercer grado bloquear que experimentan bradicardia profunda o paro ventricular de larga duración durante la vigilia

b - Cardiodesfibrilador implantable y terapia de resincronización cardíaca

La decisión de implantar un CDI se fundamenta en el riesgo de muerte arrítmica del paciente. Las indicaciones clase I para el implante de un CDI son: (3)

- Pacientes con documentación de taquicardia ventricular sostenida o paro cardíaco reanimado
- Pacientes con FEVI $\leq 35\%$ aún bajo tratamiento farmacológico óptimo que incluya corticoides

El implante del CDI en el contexto de un estudio electrofisiológico positivo es indicación clase II y el mismo debe contextualizarse en el marco de un paciente con síncope, taquicardia ventricular no sostenida y/o deterioro de la FEVI ($< 50\%$). (3)

La evidencia de mejoría de la FEVI luego del implante de un resincronizador es limitada y ha mostrado que la respuesta a la terapia es menor en el marco de sarcoidosis. La indicación de su implante está reservada para aquellos pacientes que persisten con disnea clase funcional III a pesar el tratamiento farmacológico adecuado, con una FEVI $\leq 35\%$ y QRS ≥ 120 msec en ritmo sinusal. (17)

c - Ablación de arritmias ventriculares

La ablación por catéter se reserva para aquellos escenarios donde ocurre arritmia ventricular incesante sin respuesta al tratamiento antiarrítmico e inmunosupresor. Se debe tener en cuenta que los focos de reentrada suelen originarse en territorios profundos en el miocardio y, por lo tanto, la recurrencia puede alcanzar el 86%. Si esto sucediera, se debe evaluar la posibilidad de trasplante cardíaco. (18)

d - Asistencia ventricular y trasplante cardíaco

La indicación de asistencia ventricular y/o trasplante cardíaco no difiere de las indicaciones convencionales para otras causas de miocardiopatías. Esto es así porque la supervivencia postrasplante reportada es similar a otras causas. (19)

En el seguimiento, existen reportes de recidiva de la enfermedad sobre el injerto, pero esto no es, *per se*, una razón para limitar la intervención. (20)

CONCLUSIÓN

La sarcoidosis cardíaca es un enfermedad desafiante, debido a su heterogeneidad, baja prevalencia y la ausencia de estudios considerados definitivos, aspectos aunados con la falta de un tratamiento basado en la evidencia, dado que la mayor parte de los datos proviene de estudios pequeños. De cualquier modo es muy importante tenerla en cuenta en el diagnóstico diferencial de las miocardiopatías restrictivas, dada la alta morbilidad asociada. La RM y la PET son los métodos diagnósticos con mayor rédito, y el ecocardiograma es un arma fundamental para el seguimiento funcional de los pacientes. El tratamiento basado en el uso de corticoides solos o sumados a terapia inmunosupresora, aunque carente de datos definitivos, sigue siendo la única alternativa terapéutica actual.

Mensajes para recordar

Es una enfermedad inflamatoria y multisistémica. Puede afectar muchos órganos incluido el corazón, aunque en el 90% de los casos compromete los pulmones.

Se considera una enfermedad rara porque tiene baja prevalencia, puede afectar a hombres y mujeres y a cualquier raza, y suele presentarse antes de los 40 años.

Se caracteriza por la formación de granulomas no caseosos en los órganos comprometidos.

Los síntomas cardíacos ocurren entre un 5-10% de las formas sistémicas y cualquier sector del corazón puede verse comprometido.

Los síntomas más habituales en el inicio, y que ayudan a sospechar el diagnóstico, son los vinculados a los diferentes grados de bloqueo AV y las arritmias ventriculares: astenia, mareos, síncope o paro cardíaco reanimado.

En las formas más avanzadas y conforme va progresando la fibrosis, el cuadro clínico que prevalece es el de la insuficiencia cardíaca. En las formas sistémicas prevalecen los síntomas constitucionales.

El diagnóstico suele ser tardío y se apoya en la documentación de los granulomas en una muestra de tejido.

El mayor desafío diagnóstico es la SC aislada, dado que el rédito diagnóstico de la BEM es de solo el 20%.

Los métodos no invasivos como la resonancia cardíaca o la PET 18F-FDG son especialmente útiles para el diagnóstico de la SC exclusiva.

El ecocardiograma es un método diagnóstico fundamentalmente útil para el seguimiento de la FEVI.

El tratamiento consiste en tratar la inflamación con corticoides y eventualmente inmunosupresores para evitar la progresión a la fibrosis, preservar la estructura y la función cardíaca y prevenir la muerte arrítmica.

BIBLIOGRAFÍA

1. McGrath DS, Goh N, Foley PJ, Du Bois RM. Sarcoidosis: genes and microbes-soil or seed? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18:149-64.
2. American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS), the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736-55.
3. Terasaki F, Azuma A, Anzai T, Ishizaka N, Ishida Y, Isobe M, et al. JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis. *Circ J* 2019;83:2329-88.
4. Baughman RP, Elyse EL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th edition. New York: McGraw-Hill, 2017. Ch 390, pp. 2205-12.
5. Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008;31:372-79.

6. Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, Morimoto S, Hiramitsu S, Nakan, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol* 2001;88:1006-10.
7. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise Review of Pulmonary Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:573-81.
8. Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S, Kato Y, Ito T, Hishida H. Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: evaluation of endomyocardial biopsies. *Am Heart J* 1999;138: 299-302.
9. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. American Heart Association, American College of Cardiology, European Society of Cardiology. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007;116:2216-33.
10. Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation* 1978;58:1204-11.
11. Kouranos V, Tzelepis GE, Rapti A, Mavrogeni S, Aggeli K, Douskou M, et al. Complementary Role of CMR to Conventional Screening in the Diagnosis and Prognosis of Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:1437-447.
12. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357:2153-65.
13. Yasutake H, Seino Y, Kashiwagi M, Honma H, Matsuzaki T, Takano T, et al. Detection of cardiac sarcoidosis using cardiac markers and myocardial integrated backscatter. *Int J Cardiol* 2005;102:259-68.
14. Shammas RL, Movahed A. Sarcoidosis of the heart. *Clin Cardiol* 1993;16:462-72.
15. Yatsynovich Y, Dittoe N, Petrov M, Maroz N. Cardiac Sarcoidosis: A Review of Contemporary Challenges in Diagnosis and Treatment. *Am J Med Sci* 2018;355:113-25.
16. Tan JL, Fong HK, Birati EY, Han Y. Cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2019;123:513-22.
17. Yufu K, Kondo H, Shinohara T, Kawano K, Ishii Y, Miyoshi M, et al. Outcome of Patients with Cardiac Sarcoidosis Who Received Cardiac Resynchronization Therapy: Comparison with Dilated Cardiomyopathy Patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:177-81.
18. Kumar S, Barbhuiya C, Nagashima K, Choi EK, Epstein LM, John RM, et al. Ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis: characterization of ventricular substrate and outcomes of catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:87-93.
19. De Pasquale EC, Nasir K, Jacoby DL. Outcomes of adults with restrictive cardiomyopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1269- 75.
20. Yager JE, Hernández AF, Steenbergen Cradley, B Persing, Russell SD, Milano C, et al. Cardiac sarcoidosis in a heart transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1988-90.

3.1.3 Hiperoxaluria primaria

La **hiperoxaluria primaria** (HOP) es un trastorno metabólico hereditario autosómico recesivo del metabolismo del glioxalato, que cursa con una producción excesiva de oxalato. La incidencia de la HOP es difícil de estimar ya que muchos casos se diagnostican tardíamente o nunca se identifican. La prevalencia estimada es de 1-3 por millón de habitantes y la tasa de incidencia de aproximadamente 1:100 mil nacidos vivos, si bien se describieron tasas mayores en diferentes poblaciones como Islas Canarias(1-3).

En estos casos, la excreción urinaria de oxalato es >45 mg/día/1,73 m² y con frecuencia >80 (3).

Dentro de la HOP se describieron 3 tipos de trastornos moleculares de acuerdo con los genes implicados:

HOP tipo 1: es el trastorno más frecuente y se debe al déficit enzimático de la alanina glioxalato aminotransferasa (AGXT), específica en el peroxisoma hepático. Representa el 80% de las HOP. La clonación del AGXT cDNA permitió encontrar por lo menos 150 mutaciones(3).

HOP tipo 2: este trastorno en la glioxalato reductasa/hidroxipiruvato reductasa (GRHPR), localizado en el cromosoma 10, llamado L-glicerico aciduria, representa aproximadamente el 10% de las HOP. La elevación urinaria de oxalato es más leve que en el tipo 1 y son pocos los que desarrollan enfermedad renal terminal(3).

HOP tipo 3: ocurre por la mutación del gen HOGA1 que produce el déficit de la enzima mitocondrial 4-hidroxi-2-oxoglutarato aldolasa (DHAPSL) localizado en el cromosoma 9, que desdobra el 4-hidroxi-2-oxoglutarato en piruvato y glioxalato, luego transformado en oxalato por la LDH. Es responsable del 10% de las HOP. Tiene un amplio rango de eliminación urinaria de oxalato, que parece estar más elevado en edades tempranas que en el adulto (3).

También existen otras situaciones denominadas **hiperoxalurias secundarias** (HOS), cuyas causas incluyen la ingesta abusiva de precursores de oxalato y aumento de la absorción intestinal (hiperoxaluria entérica). En general, son formas menos graves (<70 mg/dL) y no suelen desarrollar oxalosis sistémica (3) (Tabla1).

La hiperoxaluria primaria tipo 1 induce un aumento de la excreción urinaria de oxalato, causando urolitiasis y nefrocalcinosis. A medida que progresa la insuficiencia renal, y debido a la excreción urinaria reducida de oxalato, aumentan las concentraciones plasmáticas con el consecuente depósito sistémico de oxalato de calcio (oxalosis). Los depósitos de oxalato se acumulan en todo el organismo, principalmente en los sistemas musculoesquelético, cardiovascular y nervioso periférico causando oxalosis sistémica. La afectación cardíaca es la mayor causa de mortalidad en los pacientes con hiperoxaluria en diálisis y se manifiesta como anormalidades del sistema de conducción, taquiarritmias y bradiarritmias y cardiomiopatía con la consecuente insuficiencia cardíaca y arritmias fatales (1,2).

A nivel histopatológico puede observarse el depósito de oxalato de calcio en el sistema de conducción, los pequeños vasos intramiocárdicos y el miocardio propiamente dicho. La respuesta inflamatoria secundaria a los

Tabla 1. Hiperoxalurias secundarias

<i>Hiperoxaluria entérica</i>
Resecciones intestinales amplias con colon intacto
Bypass yeyuno-ileal
Gastrectomía parcial
Cirugía bariátrica
Enfermedad inflamatoria intestinal
Enfermedad de Crohn
Trastornos biliopancreáticos (incluida la fibrosis quística)
<i>Aumento de la presencia de precursores</i>
Ingestión de etilenglicol
Uso abusivo de vitamina C
<i>Descolonización colónica de bacterias metabolizadoras de oxalato</i>

Adaptado de Lorenzo V, Torres A, Salido E. Hiperoxaluria primaria (3)

depósitos de oxalato puede inducir un espesamiento y degeneración de las fibras colágenas, infiltración grasa, infiltración celular mononuclear y una franca fibrosis (1).

Mientras que el trasplante de riñón corrige la insuficiencia renal, la corrección definitiva del defecto metabólico en la HP tipo 1 es el trasplante de hígado. Algunos informes muestran evidencia de reversión clínica, hemodinámica e histopatológica de la cardiopatía, planteando que no debería considerarse una contraindicación para el procedimiento, pero teniendo en cuenta el riesgo que le imprime a la cirugía (1,2).

En un análisis retrospectivo se observó que la edad media al momento de la manifestación cardíaca fue 16,5 años. La mayoría de los pacientes presentaban HP tipo 1. Los síntomas cardíacos más frecuentes fueron disnea, palpitaciones por dolor torácico y síncope (2).

Entre los hallazgos en esta patología se pueden observar: índice de masa del VI aumentado, deterioro de la función del VI y del VD, disfunción diastólica, agrandamiento de la AI, aumento del grosor de la pared que sugiere infiltración miocárdica y anomalías del ritmo cardíaco probablemente por depósito de oxalato en el tejido cardíaco (2).

Las anomalías cardíacas se determinan mejor en la biopsia del VD, pero este procedimiento se realiza con poca frecuencia debido a los riesgos inherentes asociados con el procedimiento. El trastorno hormonal y metabólico asociado con la enfermedad renal en etapa terminal puede derivar en anomalías vasculares pulmonares y en hipertensión pulmonar, aunque la deposición directa de oxalato dentro de la vasculatura pulmonar también sería un factor. El depósito directo en el músculo cardíaco podría conducir a una miocardiopatía. Los informes de casos y series de casos describen algunas anomalías cardíacas como el aumento del grosor de la pared debido al depósito de oxalato, miocardiopatía restrictiva, insuficiencia cardíaca, regurgitación tricuspídea y mitral, defectos de conducción, taquicardia ventricular, deterioro de la función del VI y del VD (1,2).

Se debe tener en cuenta que otros factores como la insuficiencia renal y la hipertensión que coexisten en pacientes con HP también podrían afectar el grosor cardíaco y la disfunción diastólica (1,2).

Sakurabayashi y col.(4) informan que en 21 pacientes la suplementación con L-carnitina podría inducir la regresión de la HVI en pacientes con HVI en hemodiálisis, incluso con función sistólica normal.

Aun cuando las manifestaciones cardíacas pueden ser fatales, se revierten después de un trasplante hepático exitoso. Los hallazgos cardíacos podrían asociarse con una disminución de la función renal y parecen correlacionarse con el nivel de oxalato plasmático en nuestro estudio (1,2).

Si bien es una enfermedad con identidad bien definida, dada su rareza, ante pacientes con nefrolitiasis reiterada se deben investigar las causas de HOS y las causas más comunes de nefrolitiasis (3).

Causas de HOS por ingesta de precursores de glioxalato y enfermedades inflamatorias intestinales, resecciones intestinales amplias y cirugía bariátrica:

- Evaluar la litiasis metabólica: hipercalcemia (>4 mg/kg/día sin hipercalcemia, o $>0,15$ mg/dL filtrado glomerular [FG]); hipocitraturia (0,5 mg/dL tasa de filtrado glomerular [TFG]). No cursan con nefrocalcinosis ni desarrollan insuficiencia renal temprana.
- Estados hipercalcémicos: sarcoidosis, hiperparatiroidismo primario, hipervitaminosis D, síndrome leche-alcalinos.
- Acidosis renal tubular tipo 1.

- Cistinuria.
- Historia familiar de nefrolitiasis.
- Lactantes y niños con primer episodio de urolitiasis.
- Adultos con nefrolitiasis reiterada asociada a insuficiencia renal temprana (especialmente con historia familiar de nefrolitiasis).
- Todo individuo con nefrocalcinosis y deterioro de función renal.
- Presencia de cristales de oxalato cálcico monohidrato en líquidos o tejidos biológicos.
- Familiares de pacientes con HOP o sospecha de enfermedad.

La determinación urinaria de oxalato es el primer paso en el diagnóstico de HOP. Una oxaluria superior a 45 mg/día ($>0,5 \text{ mmol/1,73 m}^2/\text{día}$), en al menos dos muestras de orina de 24 horas, es característica de HOP, una vez que causas de hiperoxaluria secundaria han sido excluidas. Muestras superiores a 80-90 mg/día son muy sugerentes de HOP-1 (3).

Aunque los depósitos tisulares de oxalato suelen ser más tardíos, deben investigarse los efectos sobre el corazón (electrocardiograma [ECG] y ecocardiograma), fondo de ojo y esqueleto. La tomografía computarizada puede ser de gran ayuda para evaluar la extensión de las calcificaciones y depósitos tisulares de oxalato (3).

La tomografía computarizada (TC) cardíaca o la resonancia magnética (RM) pueden agregar información sobre la afectación cardíaca y proporcionar evidencia de afectación vascular, sin la necesidad de una biopsia miocárdica transyugular invasiva. Si bien la biopsia de miocardio sigue siendo el procedimiento de referencia (estándar de oro), no se usa de manera rutinaria y presenta riesgos. Además de las imágenes cardíacas se puede hacer una observación sobre respuesta a la dosis de la deposición de oxalato; los niveles séricos más altos de oxalato causan mayor disfunción cardíaca (1,2) (Tabla 2).

Tabla 2. Medidas de manejo general del paciente con HOP (3)

Hidratación forzada	Ingesta líquida mayor 3 L/día
Inhibidores de cristalización	Citrato K: 0,10-0,15 g/kg (+ tiazidas) Ortofosfato 30-40 mg/kg/día Magnesio 500 mg/día/m ² (reduce abs. de oxalato)
Dieta	Frutos secos, ciruelas, chocolate, té, remolacha, fresas... No restringir calcio Evitar abuso de vitamina C
Probióticos	Lactobacilos, Oxalobacter
Piridoxina (B6)	5 mg/kg/día (máximo 20)
Cirugía litiasis	Endoluminal
Hemodiálisis	Transitoria, intensiva

Adaptado de Lorenzo V, Torres A, Salido E. Hiperocalcemia primaria (3)

Mensajes para recordar

Trastorno metabólico hereditario o adquirido (ingesta excesiva de oxalatos). Expresado por un aumento del depósito de oxalatos en el organismo.

Su localización es multiorgánica, pero es mayor en músculo esquelético, sistema cardiovascular y sistema nervioso periférico.

Localización CV asociada a mayor mortalidad (trastornos de conducción, arritmias y miocardiopatía).

El diagnóstico se basa en hallar depósitos pos TC cardíaca o RM; en algunos casos se puede realizar BEM a nivel del VD.

El tratamiento es sintomático; en casos graves, trasplante (Tx) renal o hepático o ambos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Detry O, Honoré P, DeRoover A, Trimeche M, Demoulin JC, Beaujean M, Moonen M, et al. Reversal of oxalosis cardiomyopathy after combined liver and kidney transplantation. *Transpl Int* 2002;15:50-2.
2. Mookadam F, Smith T, Jiamsripong P, Moustafa SE, Monico CG, Lieske JC, et al. Cardiac Abnormalities in Primary Hyperoxaluria. *Circ J* 2010;74:2403-9.
3. Lorenzo V, Torres A, Salido E. Hiperoxaluria primaria. En: Lorenzo V, López Gómez JM (eds.). *Nefrología al día*. <https://www.nefrologiaaldia.org/95>. Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología. 03/03/2021.
4. Sakurabayashi T, Miyazaki S, Yuasa Y, Sakai S, Suzuki M, Takahashi S, et al. L-carnitine supplementation decreases the left ventricular mass in patients undergoing hemodialysis. *Circ J* 2008;72:926-31.

3.2 Enfermedades de depósito

3.2.1 Enfermedad de Fabry

Introducción

La enfermedad de Fabry (EF) es una esfingolipidosis lisosomal ligada al cromosoma X causada por variantes patogénicas en el gen de la α -galactosidasa A (GLA) que determinan una reducción o ausencia de actividad de la enzima hidrolasa α -galactosidasa A (α Gal A), lo que conduce a la acumulación progresiva de glicoesfingolípidos, especialmente globotriaosilceramida (GL-3; también abreviado Gb3), y su forma desacilada globotriaosilesfingosina (liso-GL3). Esto sucede en una amplia gama de células de todo el cuerpo, principalmente a nivel cardiovascular (incluidos los cardiomiocitos, las células del sistema de conducción, los fibroblastos valvulares, las células del endotelio vascular y del músculo liso arterial) y también en piel, riñones, nervios periféricos y sistema nervioso central (SNC) (1-7).

La afectación cardíaca, la insuficiencia renal y el accidente cerebrovascular son las complicaciones más graves y se hacen evidentes durante la tercera década de la vida en hombres y aproximadamente en la cuarta década en las mujeres (4-7). Las formas de presentación se dividen en un fenotipo “clásico” con inicio pediátrico y afectación multisistémica (EF tipo 1) y un fenotipo de inicio tardío o del adulto (EF tipo 2) con manifestaciones predominantemente cardíacas o renales (8-12).

Diagnóstico

Presentación clínica

Los cardiólogos debemos pensar en EF en todo paciente con miocardiopatía restrictiva (MCR) o miocardiopatía hipertrófica (MCH) y sospecharla especialmente en pacientes con antecedentes familiares de cardiopatía, muerte prematura inexplicable, accidente cerebrovascular prematuro, enfermedad renal crónica y en ausencia de transmisión de hombre a hombre (4-8).

Las primeras manifestaciones de la forma clásica de inicio temprano y multisistémico (EF tipo 1) comienzan en la infancia como crisis de dolor neuropático en manos y pies (generalmente desencadenadas por exposición al frío o calor, fiebre y por el ejercicio), episodios de dolor abdominal posingesta y diarrea frecuente debido al compromiso gastrointestinal. Antes de la segunda década de la vida también suelen estar presentes lesiones dermatológicas características (angioqueratomas) e hipohidrosis que condiciona intolerancia al frío y calor; más tarde los pacientes presentan hipoacusia, acúfenos (*tinnitus*), vértigo y compromiso ocular (córnea verticilata) que, en este estadio, se suelen asociar con podocituria y proteinuria (4-8). A partir de la tercera década de la vida, los pacientes presentan síntomas relacionados con la mayor afectación cardiovascular expresada por disnea de esfuerzo, síncope y ángor secundario a disfunción microvascular o enfermedad coronaria epicárdica asociada o a ambos (5-7).

En la forma de EF de inicio tardío o del adulto (tipo 2), el compromiso es principalmente cardíaco (variante cardíaca) o renal (variante renal), mientras que los síntomas y signos de la forma clásica están ausentes (6-12), si bien la variante cardíaca puede ocasionalmente presentar algún grado de afectación extracardíaca como accidente cerebrovascular y puede haber cierto grado de depósito de GL3 a nivel renal. Esto no suele acompañarse de disfunción renal clínicamente relevante por lo que atribuir la falla renal a la EF debe hacerse con precaución, especialmente en pacientes con factores de riesgo de enfermedad renal crónica (9,12,13). En las mujeres, en comparación con los hombres, el empeoramiento y la progresión de la enfermedad ocurren generalmente en etapas más avanzadas y la expresión del fenotipo de EF dependerá en parte del patrón de inactivación del cromosoma X, que varía desde formas atenuadas hasta una mayor afectación de diferentes órganos (14,15).

Confirmación de la enfermedad (Tabla 1)

El método de detección de EF más común es la medición de la actividad α GAL en sangre seca en papel de filtro (DBS) (16,17). Sin embargo, cualquier resultado positivo en un DBS debe confirmarse mediante métodos directos, como la dosificación de la actividad α GAL en leucocitos, plasma, fibroblastos cultivados o mediante genotipado (16,17). Si bien una disminución de la actividad α Gal A en DBS puede hacer diagnóstico de EF en varones ho-

Tabla 1. Recomendaciones para el diagnóstico de Enfermedad de Fabry

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– El diagnóstico diferencial de EF se debe considerar en pacientes con MCR o MCH	IIIa	C
– Se recomienda que los pacientes con sospecha de EF reciban un asesoramiento genético que sea provisto por profesionales o grupos con experiencia en los aspectos clínicos y genéticos de la enfermedad.	I	B
– Se recomienda el dosaje de la actividad de la enzima α Gal A como método de diagnóstico de primera línea en hombres con sospecha clínica de EF	I	C
– Se recomienda la secuenciación del gen GLA como método diagnóstico de primera línea en mujeres con sospecha clínica de EF	I	C
– Se recomienda la secuenciación del gen GLA en todo caso índice con sospecha de EF para identificar variantes genéticas patogénicas o posiblemente patogénicas	I	C
– Se recomienda en todos los pacientes la secuenciación masiva en paralelo utilizando un panel que, además del gen GLA, incluya otros genes relacionados con MCR o MCH genes relacionados con miocardiopatía Hipertrofica. La sensibilidad	I	C
– El liso-GL3 plasmático debe considerarse para evaluar la gravedad de la EF y para confirmar EF en presencia de variantes genéticas de significado incierto	IIa	C
– El cribado (screening) genético en cascada se recomienda para todas las familias afectadas.	I	C
– La evaluación de los pacientes con EF se debe llevar a cabo por grupos multidisciplinarios de profesionales especialistas en la enfermedad.	IIa	C

mocigotos, no es el método de diagnóstico más fiable en mujeres en quienes los niveles de actividad enzimática pueden estar dentro del rango normal en un porcentaje cercano al 40% debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X (16-18). Por este motivo, en mujeres con alta sospecha clínica, es necesaria la identificación de una variante patogénica mediante el estudio del gen GLA para confirmar el diagnóstico (17-19). El estudio molecular también está indicado en los hombres para identificar la variante genética específica en el gen GLA (17-19).

Hasta la fecha se han identificado más de 1000 variantes en el gen GLA, lo que permite comprender por qué los pacientes con EF tienen distintas expresiones fenotípicas, con gran variación en la actividad enzimática residual, tanto en la presentación clínica como en la evolución y el pronóstico (12,20). Cabe destacar que la mayoría de los laboratorios de todo el mundo que realizan estudios genéticos para investigar las causas de la MCR y de la MCH incluyen actualmente el gen GLA en sus paneles mediante el método de secuenciación masiva en paralelo (*next-generation sequencing [NGS]*), lo que hoy posibilita que haya mayor diagnóstico de variantes con afectación predominantemente cardíaca como la p.N215S o la IVS4+919G>A (9,10,19-22). La NGS también ha permitido identificar, en pacientes con EF, la presencia de variantes en genes diferentes del gen GLA que nos ayudan a entender algunas manifestaciones fenotípicas a nivel cardíaco, las que en ocasiones no se pueden explicar únicamente por la mutación en el gen GLA (21-23). Es importante seleccionar adecuadamente el paciente que se va a estudiar dentro de una familia (“caso índice genético”), prefiriéndose aquellos casos con fenotipos más graves o tempranos o ambos, y que no necesariamente debe ser el primer diagnosticado en la familia. Si se identifican, en el caso índice seleccionado, una o más mutaciones asociadas al desarrollo de la enfermedad, se ofrecerá un estudio genético en cascada dentro de la familia (19-22). Si una variante genética no se encuentra informada o se considera de significado incierto (VUS), la presencia de sintomatología asociada a EF, sumada a actividad enzimática disminuida y a altos niveles de liso-GL3, es suficiente para confirmar el diagnóstico de EF (6,12,24,25). Los pacientes con un genotipo positivo pero sin manifestaciones fenotípicas deben ser seguidos con una evaluación clínica anual (19-22).

La biopsia endomiocárdica (BEM) no se indica de rutina para el diagnóstico de la MCR y la MCH, pero puede considerarse en ciertos escenarios clínicos donde hay una sospecha de una enfermedad infiltrativa o por depósito como la EF, dado que la identificación de los depósitos de glicoesfingolípidos en el miocardio puede ser de ayuda para confirmar el diagnóstico de EF (19,26,27).

Afectación cardiovascular progresiva

Compromiso cardíaco

La principal manifestación de afectación cardíaca en la EF es el progresivo engrosamiento de las paredes miocárdicas y, por lo tanto, puede expresarse morfológicamente como una MCR o como una MCH dependiendo del período evolutivo en el que se encuentre la enfermedad (4,5).

El aumento del espesor parietal suele ser concéntrico, pero se han descrito pacientes con EF con formas asimétricas cuya expresión fenotípica es similar a la de las miocardiopatías causadas por mutaciones en genes que codifican proteínas sarcoméricas. Hay informes de pacientes con EF expresados como MCR, otros como MCH apical, formas de MCH asociadas con obstrucción medioventricular e incluso EF manifestadas como miocardiopatías no compactadas (27-30). De todas maneras, como comentamos previamente, estas expresiones fenotípicas se pueden deber a la presencia en un mismo paciente de variantes en genes sarcoméricos que pueden coexistir con una variante en el gen GLA (21-23). Un hallazgo relativamente común en la EF es además la presencia de músculos papilares prominentes (5-7). En el fenotipo de inicio tardío o del adulto (EF tipo 2), el corazón puede ser el órgano predominantemente afectado, presentación que es más común en los hombres (8-10). Se ha demostrado que el aumento del grosor de la pared en estos pacientes se debe fundamentalmente a la hipertrofia de los cardiomiocitos por mecanismos que no están completamente determinados dado que los depósitos de glicoesfingolípidos solo afectan un pequeño porcentaje del miocardio. Esto permite explicar por qué los pacientes con EF suelen tener aumento de los voltajes en el electrocardiograma que son indistinguibles de los pacientes que tienen hipertrofia ventricular izquierda (HVI) por variantes sarcoméricas (9,26). Además de la hipertrofia en los miocitos, el corazón se ve afectado por un proceso de inflamación crónica y por grave disfunción microvascular por arteriolas displásicas, así como afectación valvular y enfermedad coronaria epicárdica por alteración del endotelio (5-7,26,31,32).

Las terapias específicas para EF tienen más beneficios cuando se administran tempranamente, pero desafortunadamente los cardiólogos diagnosticamos EF en las etapas avanzadas cuando el compromiso cardíaco es de grado severo, principal causa del aumento sustancial de la morbilidad y mortalidad en estos pacientes (32-35). En etapas avanzadas de la enfermedad, los pacientes pueden desarrollar trastornos de la conducción, arritmias y deterioro progresivo de la función ventricular, que determinan un mayor riesgo de accidente cerebrovascular debido a la fibrilación auricular, muerte por insuficiencia cardíaca y muerte súbita (MS) (5,32-35). Los pacientes que desarrollan disfunción sistólica tienen un extenso reemplazo por fibrosis causada por isquemia secundaria a disfunción microvascular grave y acumulación de metabolitos identificados como profibróticos, cuyos niveles pueden disminuir con las terapias específicas (36,37).

Es esencial identificar los primeros signos de afectación cardíaca, ya que los pacientes más jóvenes y con menor afectación renal son los que más se beneficiarán con terapias específicas para mitigar o prevenir la progresión de la EF (4-6,38-40). Teniendo en cuenta que las primeras manifestaciones cardiovasculares se relacionan con cambios fisiopatológicos que afectan la microvasculatura, con remodelación arterial y engrosamiento de la íntima-media de las arteriolas pequeñas y medianas, los cardiólogos debemos pensar en el diagnóstico de EF en etapas tempranas antes de que el paciente desarrolle una MCR o una MCH (4-6). Por esta razón, uno de los principales aportes que podemos brindar es completar el cribado (*screening*) familiar para detectar signos de afectación cardíaca temprana en los pacientes más jóvenes. (4-6).

En este sentido, algunos hallazgos pueden estar presentes en forma temprana y deben ser tenidos en cuenta, por ejemplo, el electrocardiograma, que puede evidenciar intervalo PR corto (sin evidencia de haces accesorios, probablemente debido a la aceleración de la conducción intraauricular), trastornos de repolarización ventricular y trastornos de conducción, incluso varios años antes de que el paciente desarrolle HVI u otras manifestaciones cardiovasculares (41,42). También los cambios en el Doppler tisular, la deformación miocárdica ("strain"), la velocidad de deformación miocárdica ("strain rate"), que pueden preceder al aumento del espesor de la pared indicando disfunción del ventrículo izquierdo, ventrículo derecho y aurícula izquierda, aun cuando los parámetros cardíacos convencionales son normales (43,44).

La resonancia magnética cardíaca (RMC) nos puede revelar la presencia de fibrosis miocárdica que, en la EF clásica o tipo 1, se localiza más frecuentemente a nivel posterolateral basal y en las capas medias o subepicárdicas (45). Este proceso fibrótico comienza a nivel intramural para luego convertirse en transmural (7,46). Las mujeres pueden desarrollar fibrosis sin tener aumento del espesor de la pared, comportamiento que también puede observarse, por ejemplo, en pacientes con la variante cardíaca tardía IVS4+919G>A, indicando que puede ocurrir daño cardíaco grave e irreversible antes de desarrollar HVI (10,47).

La BEM y la PET-CT con ¹³N-Amonio dipiridamol/reposo pueden revelar la presencia de disfunción microvascular, que también es un signo temprano de afectación cardíaca y precede al desarrollo de HVI (26,36). La BEM es la herramienta confirmatoria para el diagnóstico de afectación cardíaca en casos en los que surgen dudas al demostrar vacuolización e inclusiones lisosomales típicas o cuerpos de "cebra" en microscopia electrónica (26,27). Sin embargo, la evidencia de depósitos lisosomales no se correlaciona necesariamente con la gravedad de la enfermedad y el daño orgánico. Su interpretación debe ser muy cautelosa, ya que ciertos medicamentos como la

amiodarona, la cloroquina y el tamoxifeno tienen un patrón de almacenamiento similar a la EF por lo que dicho antecedente debe ser descartado (26,48). Un excelente método para detectar la afectación cardíaca temprana en la EF es el mapeo T1 sin contraste del miocardio con RMC, porque puede revelar depósitos de glucoesfingolípidos antes del inicio del aumento del espesor de la pared y porque, además, es un método útil para diferenciar la EF de otras causas de HVI (49,50). La reducción significativa en los valores de T1 sin contraste del miocardio es el parámetro más sensible y específico por resonancia en pacientes con EF, independientemente del sexo, la morfología y la función ventricular izquierda (49,50). La reducción de los valores de T1 sin contraste mediante RMC también se asocia con parámetros de disfunción diastólica y sistólica temprana medidos por ecocardiografía antes de la aparición de HVI (49,50).

Con respecto a los biomarcadores séricos, el NT-proBNP está elevado en pacientes con disfunción diastólica en ausencia de HVI y, como es de esperar, sus valores aumentan a medida que se profundiza el compromiso cardíaco (31,32,51). El liso-GL3 también se encuentra en concentraciones aumentadas en el plasma de pacientes con EF y se ha propuesto que favorece la acumulación de GL-3, la proliferación de las células del músculo liso *in vitro* y puede tener efectos nocivos en la íntima y la media de las arteriolas pequeñas (3). El liso-GL3 predice EF clínicamente relevante en pacientes con mutaciones en el gen GLA, lo cual es especialmente útil para nuevas mutaciones en mujeres con actividad α GAL normal (25,48,52). En pacientes con variantes cardíacas de inicio tardío (EF tipo 2), los niveles plasmáticos de liso-GL3 son significativamente mayores que en controles y menores que en la EF clásica y son corregidos por la terapia de reemplazo enzimático (48,53). La correlación entre disminución de liso-GL3 y del GL3 plasmático y urinario con la disminución de la masa del VI sugiere que la disminución de los biomarcadores se asocia con mejor pronóstico (54-56).

Los valores de troponina T ultrasensible (TnT Us) pueden ser útiles para anticipar la progresión de la cardiopatía por EF. Si un paciente tiene TnT Us dentro de niveles normales, con electrocardiograma y ecocardiograma normal, es poco probable que tenga cardiopatía por EF; pero, si tiene una elevación límite de los valores de TnT Us, debemos buscar fibrosis por resonancia. Cuando los valores de TnT Us son muy altos ya nos indican la presencia de extensa fibrosis y, en ese caso, una RMC solo será necesaria para una confirmación (una TnT Us basal >14 ng/L se asocia con extensa fibrosis, disminución del espesor de la pared y de la fracción de eyección del VI) (31,32,57).

En cuanto a los biomarcadores de disfunción endotelial, la angiostatina y la metaloproteinasa de matriz 9 (MMP-9) suelen elevarse en pacientes con EF en comparación con los controles independientemente de la presencia de miocardiopatía, lo que sugiere un aumento del recambio de la matriz extracelular en la EF (58).

Sobre la base de la información aportada por todos estos biomarcadores se ha propuesto un modelo de evolución de la afectación miocárdica en la EF en tres fases:

- Fase I: subclínica, depósito “silencioso” de GL3 y aumento de factores tróficos (Liso GL3), comienza en la infancia y avanza más rápido en los hombres.
- Fase II: hipertrofia e inflamación; la fibrosis se encuentra limitada a la región inferolateral basal (la presencia de fibrosis puede ocurrir antes de la HVI en mujeres y en la variante IVS4), hay activación neurohumoral y elevación de TnT Us.
- Fase III: insuficiencia cardíaca clínica, extensa fibrosis con adelgazamiento parietal y deterioro de la función ventricular, niveles muy elevados de TnT US y NT-proBNP (31,32).

Tratamiento (Tabla 2)

Para el tratamiento de la EF disponemos de terapéuticas específicas (TE) como las terapias de reemplazo enzimático (TRE) y las chaperonas farmacológicas, que deben ser acompañadas de las medidas y tratamientos necesarios para el alivio de los síntomas (4-6,12).

Terapéuticas específicas disponibles

Desde 2001, la TRE con α GAL humana recombinante (rh α GAL, α -galactosidasa A humana recombinante) ha estado disponible para tratar EF. Actualmente hay dos TRE disponibles para EF, agalsidasa alfa y agalsidasa beta, ambas administradas por vía intravenosa cada dos semanas (59-61). Recientemente fue aprobada una nueva terapia basada en chaperonas farmacológicas para pacientes con EF mayores de 16 años, con un filtrado glomerular ≥ 30 mL/min y que presentan ciertas variantes patógenas “respondedoras” (12,62-64). Por otra parte, están en desarrollo varios tratamientos que incluyen terapia de reducción de sustrato, enzimas modificadas y terapia génica (12,65-68).

¿Cuándo comenzar con terapias específicas en cardiología?

La enfermedad de Fabry es una enfermedad multisistémica y, por esa razón, debe ser manejada por un equipo multidisciplinario de expertos que incluya clínicos, cardiólogos, neurólogos, nefrólogos, dermatólogos, oftalmólogos, otorrinolaringólogos, gastroenterólogos y genetistas (4-8). De esto se desprende que la decisión de iniciar TRE debe ser tomada conjuntamente por un cardiólogo y los médicos especializados en las otras áreas involucradas

Tabla 2. Recomendaciones para tratamiento con terapia específica en la Enfermedad de Fabry

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– En los pacientes con EF clásica o tipo I que tienen síntomas y signos característicos se recomienda comenzar con terapia específica sin distinción de edad o sexo	Ila	C
– En pacientes varones con EF clásica o tipo I asintomáticos, la terapia específica se puede considerar desde edad pediátrica si hay evidencia de laboratorio, histológica o por imágenes de afectación cardíaca, renal o en el SNC	Ila	C
– En pacientes pediátricas (niñas) con EF clásica o tipo I asintomáticas o niños/niñas con variantes de la EF tipo II o tardías, la terapia específica puede diferirse hasta que presenten síntomas o se demuestre la presencia de daño tisular activo.	Ilb	C
– En pacientes con EF clásica o tipo I sintomáticos, si el diagnóstico se realiza en la edad adulta, el tratamiento con terapia específica debe comenzar de inmediato sin distinción de sexo	Ila	C
– En mujeres adultas con EF clásica o tipo I, asintomáticas, la terapia específica está justificada si hay evidencia de laboratorio, histológica o por imágenes de afectación cardíaca, renal o en el SNC	Ila	C
– En la EF de inicio tardío “no clásica” o tipo 2, la terapia específica debe considerarse si hay evidencia de afectación cardíaca, renal o en el SNC, incluso en ausencia de los síntomas típicos de la EF	Ila	C
– En la EF de inicio tardío “no clásica” o tipo 2, las anomalías deben ser atribuibles a la EF; esto puede requerir una evaluación histológica o evidencia bioquímica o por imágenes de la acumulación de GL-3	Ila	C

EF: Enfermedad de Fabry

en función de los síntomas, signos y afectación de los diferentes órganos (4-8). Entre los criterios cardiológicos para iniciar TRE existe un acuerdo general para indicarla en pacientes con EF con evidencia de MCR o MCH, trastornos del ritmo cardíaco (arritmias o trastornos de conducción o ambos) y también en pacientes con evidencia de fibrosis por RMC, incluso en ausencia de HVI (4-8). Los pacientes que más se benefician con la TRE son aquellos que tienen HVI leve a moderada sin evidencia de fibrosis en la resonancia magnética (4-6,33,34). Un punto importante que aún resta definir es si deberíamos empezar con TRE en pacientes que sabemos que tienen evidencia de compromiso cardíaco temprano, pero que todavía no han desarrollado HVI o no tienen evidencia de fibrosis por RMC (4-6,33,34).

Varios estudios han demostrado que la infusión intravenosa de α -GAL reduce eficazmente los niveles de GL-3 en plasma y orina (54-56). A nivel cardíaco, la TRE mejora la función y la morfología ventricular y tiene efectos sobre el sistema de conducción; sin embargo, para optimizar los beneficios de la TRE se debería iniciar antes de que ocurra un daño irreversible en los órganos (33,34). Por esta razón, es fundamental pensar y pesquisar EF en todo paciente con MCR o MCH, y detectar afectación temprana por EF en los familiares identificados mediante cribado (*screening*) genético. La RMC es un método excelente que nos ayuda para predecir la respuesta al tratamiento. En pacientes sin fibrosis o con afectación de un solo segmento se logra una reducción de la HVI con la TRE, con estabilización de la función y mejoría de la capacidad al ejercicio (33). En pacientes con EF con fibrosis extensa tratados con TRE no se evidencia una mejoría en la función del VI (33). En relación con el tratamiento con chaperonas, el migalastat administrado por vía oral en pacientes con ciertas variantes genéticas “respondedoras” ha demostrado retardar el daño orgánico y producir una leve reducción del índice de masa del VI, si bien los datos al momento de la publicación de este Consenso son limitados (62-64).

Tratamiento concomitante

En pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria o valvular es importante agregar una terapia farmacológica adyuvante a la TRE para mejorar la calidad de vida y la supervivencia. La primera manifestación hemodinámica de afectación cardíaca suele ser la disfunción diastólica, que puede tardar meses o incluso años en causar síntomas. Las afecciones que predisponen a la disfunción diastólica, como la presión arterial elevada, deben tratarse adecuadamente con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (o antagonistas del receptor de la angiotensina [ARA] II si no se toleran los IECA), ya que un aumento mínimo en los niveles de presión arterial sistólica se asocia con la aceleración de la fibrosis y el curso adverso de la enfermedad (5-7,12). Los pacientes con EF que evolucionan con disfunción sistólica también deben ser tratados con IECA (o ARA II si los inhibidores de la ECA no son tolerados) y diuréticos, ya que contribuyen a mejorar los síntomas, la función ventricular y, por lo tanto, el pronóstico de estos pacientes (5-7,12). Además, podemos sacar provecho de los efectos nefroprotectores de estos fármacos dado el frecuente compromiso renal en esta enfermedad.

Los betabloqueantes deben usarse con precaución en pacientes que no tienen marcapasos, ya que pueden desencadenar trastornos en la conducción. Los pacientes con bradicardia sinusal sintomática y aquellos con bloqueo AV intermitente asintomático, anomalías progresivas del sistema de conducción o bradicardia significativa deben ser tratados con un marcapasos (5-7,12).

Los pacientes con enfermedad coronaria deben recibir aspirina y estatinas según las recomendaciones habituales.

En los pacientes que tuvieron un episodio de MS reanimada y tienen una expectativa de vida mayor de un año, se recomienda el implante de un cardiodesfibrilador (CDI) como prevención secundaria de MS (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia C*) (7,12). Uno de los mayores desafíos que enfrentamos los cardiólogos es identificar el pequeño porcentaje de pacientes con EF que pueden beneficiarse con el implante de un CDI como prevención primaria de MS (7,12,69,70). Esta indicación se asienta actualmente en la opinión de expertos, basándose en informes de casos aislados o pequeñas series, ya que las recomendaciones de las principales guías internacionales no han sido validadas en pacientes con EF (7,12,69,70). Así, por ejemplo, se han informado casos de taquicardia ventricular sostenida en pacientes con EF con aneurismas apicales secundarios a obstrucción medioventricular. También se ha informado que la progresión de la fibrosis aumenta el riesgo de arritmias ventriculares fatales (7,12,69,70). Los diferentes modelos de predicción de riesgo de MS propuestos para pacientes con variantes sarcoméricas no han sido validados en pacientes con EF (5,12,19). En pacientes con EF, la decisión del implante de un CDI como prevención primaria de MS se debe tomar en forma individualizada considerando la edad del paciente, su estado general, así como sus preferencias personales, factores socioeconómicos y el impacto psicológico de la terapia (5,12,19,70). Luego de tener en cuentas estas consideraciones, y si el paciente tiene una expectativa de vida mayor de un año, se puede evaluar el implante de un CDI como prevención primaria de MS en la EF en presencia de HVI avanzada y/o signos de disfunción sistólica del VI en pacientes que hayan presentado un síncope inexplicable, taquicardia ventricular no sostenida en el Holter y/o evidencia de extensa fibrosis rápidamente progresiva en la RMC (*Recomendación Clase IIb, Nivel de evidencia C*) (12,69,70).

Con respecto a los pacientes con EF y fibrilación auricular (FA), no se recomienda el uso de la puntuación CHA2DS2-VASc en esta población, sino que deben recibir anticoagulación oral de por vida, incluso si recuperan el ritmo sinusal, debido a la alta incidencia de accidente cerebrovascular (7,12,19). El Holter de 48 horas cada 6-12 meses para detectar FA debe considerarse en pacientes con ritmo sinusal y con un diámetro auricular izquierdo igual a 45 mm o mayor (7,12,19).

CONCLUSIÓN

El compromiso cardíaco es la principal causa de mobimortalidad en la EF. Dado que las TE tienen eficacia limitada en casos avanzados con daño orgánico irreversible, es imprescindible que los cardiólogos consideremos el diagnóstico de EF en todo paciente con MCR o MCH, que reconozcamos aquellas manifestaciones cardíacas que preceden al daño estructural y que incorporemos como parte importante del manejo de los pacientes con EF el cribado familiar para identificar a aquellos con compromiso cardíaco temprano que son los que más se beneficiarán con la TRE.

Mensajes para recordar

- La Enfermedad de Fabry es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X causada por variantes patogénicas en el gen GLA que codifica la enzima α -galactosidasa A
- Hasta la fecha se han identificado más de 1000 variantes diferentes en el gen GLA y por lo tanto los pacientes puede tener un amplio espectro de presentación, evolución y pronóstico
- Aunque la Enfermedad de Fabry es un trastorno ligado al cromosoma X, ambos sexos pueden verse afectados, pero generalmente en menor medida las mujeres
- Las formas de presentación se dividen en un fenotipo “clásico” con inicio pediátrico y multisistémico, y un fenotipo “tardío” con manifestaciones principalmente cardíacas o renales
- El enfoque multidisciplinario es fundamental en todas las etapas del manejo de la Enfermedad de Fabry y debe ser basado en una evaluación exhaustiva de los órganos afectados y un seguimiento regular
- La reversión de los síntomas o la prevención de la progresión de la enfermedad es el objetivo primordial de la terapia específica en la Enfermedad de Fabry.
- El diagnóstico temprano de la Enfermedad de Fabry es fundamental, porque los pacientes que inician precozmente las terapias específicas son claramente los que obtendrán mayores beneficios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30.
2. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The metabolic bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: MacGraw-Hill; 2001. pp. 3733-74.
3. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:2812-7.
4. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018;123(4):416-27.
5. Fernández A, Politei J. Cardiac Manifestation of Fabry Disease: From hypertrophic cardiomyopathy to early diagnosis and treatment in patients without left ventricular hypertrophy. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening* 2016;4:1-9.
6. Politei J, Aiziczon D, Aguilar M, Alberton V, Alonso S, Amoreo O, y col. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Fabry en Argentina. *Revista Nefrología Argentina* 2018;16(2):1-29.
7. Yousef Z, Elliott PM, Cecchi F, Escoubet B, Linhart A, Monserrat L, et al. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis. *Eur Heart J* 2013;34(11):802-8.
8. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(5):1631-41.
9. Germain DP, Brand E, Burlina A, Cecchi F, Garman SC, Kempf J, et al. Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S) GLA mutation in male and female patients with Fabry disease: A multicenter Fabry Registry study. *Mol Genet Genomic Med* 2018;6(4):492-503.
10. Hsu TR, Hung SC, Chang FP, Yu WC, Sung SH, Hsu CL, et al. Later Onset Fabry Disease, Cardiac Damage Progress in Silence: Experience with a Highly Prevalent Mutation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(23):2554-63.
11. Serebrinsky G, Calvo M, Fernández S, Saito S, Ohno K, Wallace E, et al. Late onset variants in Fabry disease: Results in high risk population screenings in Argentina. *Mol Genet Metab Rep* 2015;4:19-24.
12. Linhart A, Germain DP, Olivetto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail* 2020. Doi: 10.1002/ehf.1960. Epub ahead of print. PMID: 32640076.
13. Meehan SM, Junsanto T, Rydel JJ, Desnick RJ. Fabry disease: renal involvement limited to podocyte pathology and proteinuria in a septuagenarian cardiac variant. Pathologic and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 2004;43(1):164-71.
14. Juchniewicz P, Kloska A, Tyłki-Szymańska A, Jakobkiewicz-Banecka J, Węgrzyn G, Moskot M, et al. Female Fabry disease patients and X-chromosome inactivation. *Gene* 2018;641:259-64.
15. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet* 2016;89(1):44-54.
16. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 2001;308(1-2):195-6.
17. Gal A, Hughes DA, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease—recommendations of a European expert group. *J Inher Metab Dis* 2011;34(2):509-14.
18. Linthorst GE, Poorthuis BJ, Hollak CE. Enzyme activity for determination of presence of Fabry disease in women results in 40% false-negative results. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(21):2082-3.
19. Fernández A, Acunzo RS, Avegliano G, Casabé JH, Dumont CA, Hita A, y col. Consenso Argentino de diagnóstico y tratamiento de la Miocardiopatía Hipertrofica 2016. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2017;85 (Suplemento 2):1-78.
20. Patel V, O'Mahony C, Hughes D, Rahman MS, Coats C, Murphy E, et al. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry Disease. *Heart* 2015;101(12):961-6.
21. Monserrat L, Ortiz-Genga M, Lesende I, García-Giustiniani D, Barriales-Villa R, de Una-Iglesias D, et al. Genetics of cardiomyopathies: novel perspectives with next generation sequencing. *Curr Pharm Des* 2015;21(4):418-30.
22. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;31(22):2715-26.
23. Limongelli G, Monda E, Tramonte S, Gragnano F, Masarone D, Frisso G, et al. Prevalence and clinical significance of red flags in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2020; 299:186-191.
24. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, Elliott PM, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol* 2014;177(2):400-8.
25. Yamashita S, Saotome M, Satoh H, Kajihara J, Mochizuki Y, Mizuno K, et al. Plasma Globotriaosylsphingosine Level as a Primary Screening Target for Fabry Disease in Patients with Left Ventricular Hypertrophy. *Circ J* 2019;83(9):1901-7.
26. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Diagnostic contribution of left ventricular endomyocardial biopsy in patients with clinical phenotype of hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Pathol* 2013;44(1):133.
27. Martins E, Pinho T, Carpenter S, Leite S, García R, Madureira A, Oliveira JP. Histopathological evidence of Fabry disease in a female patient with left ventricular noncompaction. *Rev Port Cardiol* 2014;33(9):565.e1-6.
28. Jain R, Kalvin L, Johnson B, Muthukumar L, Khandheria BK, Tajik AJ. Many Faces of Fabry's Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11 (4): 644-7
29. Deva DP, Hanneman K, Li Q, Ng MY, Wasim S, Morel C, et al. Cardiovascular magnetic resonance demonstration of the spectrum of morphological phenotypes and patterns of myocardial scarring in Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18:14.
30. Caetano F, Botelho A, Mota P, Silva J, Leitão Marques A. Fabry disease presenting as apical left ventricular hypertrophy in a patient carrying the missense mutation R118C. *Rev Port Cardiol* 2014;33(3):183.e1-183.e1835.
31. Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, Abdel-Gadir A, Baig S, Sado DM, et al. Proposed Stages of Myocardial Phenotype Development in Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12(8 Pt 2):1673-83.
32. Weidemann F, Reiser M. Fabry Disease: Cardiomyopathy Staging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12(8 Pt 2):1684-5.
33. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009;119(4):524-9.

34. Weidemann F, Linhart A, Monserrat L, Strotmann J. Cardiac challenges in patients with Fabry disease. *Int J Cardiol* 2010;141(1):3-10.
35. Patel MR, Cecchi F, Cizmarić M, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, et al. Cardiovascular events in patients with fabry disease natural history data from the Fabry registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(9):1093-9.
36. Tomberli B, Cecchi F, Sciagrà R, Berti V, Lisi F, Torricelli F, et al. Coronary microvascular dysfunction is an early feature of cardiac involvement in patients with Anderson-Fabry disease. *Eur J Heart Fail* 2013;15(12):1363-73.
37. Weidemann F, Sánchez-Niño MD, Politei J, Oliveira JP, Wanner C, Warnock DG, Ortiz A. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8:116.
38. Spada M, Baron R, Elliott PM, Falissard B, Hilz MJ, Monserrat L, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease. A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab* 2019;126(3):212-23.
39. Germain DP, Arad M, Burlina A, Elliott PM, Falissard B, Feldt-Rasmussen U, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease. A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab* 2019;126(3):224-35.
40. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, Fomin VV, Hilz MJ, Jovanovic A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Rep* 2019; 19:100454.
41. Namdar M, Steffell J, Vidovic M, Bruckhorst CB, Holzmeister J, Lüscher TF, et al. Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease. *Heart* 2011;97(6):485-90.
42. Acharya D, Doppalapudi H, Tallaj JA. Arrhythmias in Fabry cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin* 2015; 7:283-91.
43. Zamorano J, Serra V, Pérez de Isla L, Feltes G, Calli A, Barbado FJ, et al. Usefulness of tissue Doppler on early detection of cardiac disease in Fabry patients and potential role of enzyme replacement therapy (ERT) for avoiding progression of disease. *Eur J Echocardiogr* 2011;12(9):671-7.
44. Morris DA, Blaschke D, Canaan-Kühl S, Krebs A, Knobloch G, Walter TC, Haverkamp W. Global cardiac alterations detected by speckle-tracking echocardiography in Fabry disease: left ventricular, right ventricular, and left atrial dysfunction are common and linked to worse symptomatic status. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;31:301-13.
45. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* 2003;24(23):2151-5.
46. Sheppard MN. The heart in Fabry's disease. *Cardiovasc Pathol* 2011;20(1):8-14.
47. Azevedo O, Gago M, Miltenberger-Miltenyi G, Gaspar P, Sousa N, Cunha D. Mild Left Ventricular Hypertrophy Unravels a Novel Nonsense Mutation of the GLA Gene Associated with the Classical Phenotype of Fabry Disease. *Cardiology* 2017;137(2):67-73.
48. Politei J, Frabasil J, Durand C, Di Pietrantonio S, Fernández A, Albertón V, et al. Incidental finding of cornea verticillata or lamellar inclusions in kidney biopsy: measurement of lyso-Gb3 in plasma defines between Fabry disease and drug-induced phospholipidosis *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2021;1867 (1):165985.
49. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banypersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(3):392-8.
50. Augusto JB, Johner N, Shah D, Nordin S, Knott KD, Rosmini S, et al. The myocardial phenotype of Fabry disease pre-hypertrophy and pre-detectable storage. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020; jeaa101. Doi: 10.1093/ehjci/jeaa101. Epub ahead of print.
51. Coats CJ, Parisi V, Ramos M, Janagarajan K, O'Mahony C, Dawney A, et al. Role of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement in diagnosis of cardiac involvement in patients with Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 2013;111(1):111-7.
52. Niemann M, Rolfs A, Störk S, Bijnsens B, Breunig F, Beer M, et al. Gene mutations versus clinically relevant phenotypes: lyso-Gb3 defines Fabry disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2014;7(1):8-16.
53. Alharbi FJ, Baig S, Auray-Blais C, Boutin M, Ward DG, Wheeldon N, et al. Globotriaosylsphingosine (Lyso-Gb3) as a biomarker for cardiac variant (N215S) Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2018;41:239-47.
54. van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N, Poorthuis BJ, Linthorst GE, Zwinderman AH, et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812(1):70-6.
55. Rombach SM, Aerts JM, Poorthuis BJ, Groener JE, Donker-Koopman W, Hendriks E, et al. Long-term effect of antibodies against infused alpha-galactosidase A in Fabry disease on plasma and urinary (lyso)Gb3 reduction and treatment outcome. *PLoS One* 2012;7(10): e47805.
56. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM, et al. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet* 2018;55(5):351-8.
57. Seydelmann N, Liu D, Krämer J, Drechsler C, Hu K, Nordbeck P, et al. High-Sensitivity Troponin: A Clinical Blood Biomarker for Staging Cardiomyopathy in Fabry Disease. *J Am Heart Assoc* 2016;5(6): e002839.
58. Loso J, Lund N, Avanesov M, Muschol N, Lezius S, Cordts K, et al. Serum Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Fabry Associated Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med* 2018; 5:108.
59. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Fabry Disease Clinical Trial Study Group. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:77-86.
60. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345:9-16.
61. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:2743-9.
62. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N Engl J Med* 2016; 375:545-55.
63. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, Vockley G, Hamazaki T, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomized phase III ATTRACT study. *J Med Genet* 2017;54:288-96.
64. Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, Karabul N, Kaufeld J, Hennermann JB, et al. Treatment of Fabry's disease with migalastat: outcome from a Prospective Observational Multicenter Study (FAMOUS). *Clin Pharmacol Ther* 2020;108:326-37.
65. Ashe KM, Budman E, Bangari DS, Siegel CS, Nietupski JB, Wang B, et al. Efficacy of enzyme and substrate reduction therapy with a novel antagonist of glucosylceramide synthase for Fabry disease. *Mol Med* 2015;21:389-99.
66. Simonetta I, Tuttolomondo A, Di Chiara T, Miceli S, Vogiatis D, Corpora F, Pinto A. Genetics and gene therapy of Anderson-Fabry disease. *Curr Gene Ther* 2018;18:96-106.
67. Lee CJ, Fan X, Guo X, Medin JA. Promoter-specific lentivectors for long-term, cardiac-directed therapy of Fabry disease. *J Cardiol* 2011;57:115-22.

68. Shen JS, Busch A, Day TS, Meng XL, Yu CI, Dabrowska-Schlepp P, et al. Mannose receptor-mediated delivery of moss-made α -galactosidase A efficiently corrects enzyme deficiency in Fabry mice. *J Inher Metab Dis* 2016;39:293-303.
69. Frustaci A, Chimenti C. Cryptogenic Ventricular Arrhythmias and Sudden Death by Fabry Disease: Prominent Infiltration of Cardiac Conduction Tissue. *Circulation* 2007;116:e350-e351.
70. Baig S, Edward NC, Kotecha D, Liu B, Nordin S, Kozor R, et al. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: a systematic review of risk factors in clinical practice. *Europace* 2018;20:f153-f161.

3.2.2 Enfermedad de Gaucher

Es un trastorno metabólico de depósito lisosomal, crónico, progresivo y multisistémico. Se caracteriza por la presencia de visceromegalias, destrucción ósea y citopenia periférica (1). Es causado por una mutación autosómica recesiva en el gen que codifica la síntesis de la enzima lisosomal β -glucosidasa ácida (β -GA) ubicado en el cromosoma 1, región q2.1. Esta deficiencia produce acumulación de glucosilceramida en los lisosomas del sistema monocito macrófago, conduciendo a la acumulación de glucocerebrósidos en médula ósea, bazo, hígado, pulmones y en la forma neurológica en cerebro, causando daño celular y disfunción orgánica (2).

Si bien el espectro clínico de la enfermedad es heterogéneo, los pacientes generalmente presentan hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, tendencia a hemorragia, dolor óseo, osteopenia, fracturas patológicas, retraso del crecimiento, manifestaciones neurológicas y raramente afección cardíaca (2). Las manifestaciones clínicas son el resultado de la acumulación de macrófagos cargados de lípidos en el bazo, el hígado, la médula ósea, los huesos y otros tejidos/órganos, incluido el corazón (2).

Esta enfermedad tiene una incidencia estimada de 1 cada 75 mil nacimientos. Según la presencia y gravedad de los síntomas neurológicos se describen **3 formas clínicas diferentes** (3),

Tipo 1: **No neuropática**, es el más común (95%) y se conoce por ausencia de compromiso neurológico.

Tipo 2: **Neuopático agudo**, se asocia a manifestaciones neurológicas caracterizadas por inicio temprano dentro del primer año de vida con mal pronóstico.

Tipo 3: **Neuopático crónico con inicio tardío** y manifestaciones neurológicas menos graves.

Las **manifestaciones cardiovasculares** incluyen afectación pericárdica, miocárdica, valvular o de grandes arterias. Los pacientes pueden sufrir insuficiencia cardíaca diastólica debido a un proceso infiltrativo miocárdico que produce ventrículos rígidos (4). La Enfermedad de Gaucher (EG) puede afectar las válvulas izquierdas en forma de esclerosis y calcificación que conduce a estenosis o regurgitación. Los pacientes jóvenes con calcificación valvular y subvalvular grave pueden presentar extensión de la calcificación a los *ostiums* coronarios, aorta ascendente e incluso llegar a la aorta abdominal, formando lo que se conoce como aorta de porcelana (5). Pueden presentar insuficiencia cardíaca por infiltración del miocardio (4).

El espectro de la Enfermedad de Gaucher es bastante variable, desde una enfermedad asintomática hasta una enfermedad muy grave. La expresión fenotípica y la gravedad pueden ser diferentes incluso en gemelos idénticos (6).

El diagnóstico definitivo de la EG se basa en la demostración de la actividad deficiente de la enzima β -glucosidasa en leucocitos totales, células mononucleares o fibroblastos cultivados. La actividad enzimática residual suele ser aproximadamente del 10 al 15% del valor normal. La presencia de células de Gaucher en biopsias de hígado, ganglio y médula ósea orienta el diagnóstico, pero no reemplaza a la determinación de la actividad enzimática (7).

Desde el año 2002 se cuenta con la posibilidad de realizar el estudio enzimático en gota de sangre seca en papel de filtro, lo que permite la identificación de pacientes y envío de muestras de sangre a distancia. Pero cualquier deficiencia encontrada debe confirmarse por el método de medición antes mencionado. El dosaje de quitotriosidasa es el indicador más sensible de cambios en la actividad de la enfermedad, lo cual se utiliza para diagnóstico y seguimiento. La actividad de esta última puede hallarse muy elevada. (8).

El estudio genético molecular debe considerarse para asesoramiento genético y para la identificación de portadores entre familias de riesgo (8).

Los pacientes con EG necesitan una evaluación ecocardiográfica con Doppler para estimar la presión sistólica ventricular derecha, una placa de tórax y un electrocardiograma. La hipertensión pulmonar grave, potencialmente mortal, se observa en el 1% de los pacientes. La hipertensión pulmonar leve tiene una incidencia de 30% en pacientes no tratados y un 7% en pacientes en tratamiento con enzima de reemplazo. De acuerdo con el Registro del Grupo Colaborativo Internacional de la Enfermedad de Gaucher (ICGG) es más frecuente en pacientes de sexo femenino y en aquellos con tratamiento irregular o dosis subóptimas (1).

Un estudio ecocardiográfico de la Universidad de California halló casi 30% de remodelación concéntrica del VI. Un paciente tenía PSAP mayor de 35 mm Hg y 45% de calcificación valvular prematura de la aorta y mitral. Estas observaciones incluyen los hallazgos de remodelado concéntrico, aumento de índice de masa VI, calcificación valvular y *strain* longitudinal y *strain rate* anormales (9).

La resonancia magnética puede revelar defectos estructurales específicos en el corazón e indicar la extensión del engrosamiento en la aorta y otros vasos sanguíneos.

En general, se obtiene buena respuesta a la terapia de reemplazo enzimático en lo que respecta a anemia, trombocitopenia, organomegalia y retraso del crecimiento; sin embargo, no afecta la alteración neurológica ya que

no atraviesa la barrera hematoencefálica. En cuanto a la respuesta cardíaca a la terapia, Spada y col. informaron mejoría de las funciones diastólica y sistólica, disminución de las dimensiones previamente dilatadas e incluso reversión de las inversiones de la onda T profunda en las derivaciones laterales del electrocardiograma (10).

Actualmente existen dos tipos específicos de tratamiento para la EG:

- la terapia de reemplazo enzimático (TRE).
- la terapia de reducción de sustrato (TRS).

El objetivo es tratar a los pacientes antes de la aparición de complicaciones, cuyas secuelas son incapacitantes.

TRE: existen en el mercado varios productos de TRE de administración intravenosa. La dosis y frecuencia de administración varían según el país, a menudo con ajustes individuales de dosis. Se debe considerar el tratamiento específico con TRE para todos los pacientes con EG tipo 3, pero solo para aquellos pacientes con EG tipo 1 que tienen anomalías clínicas o biológicas sintomáticas (7).

TRS: las consecuencias de la deficiencia enzimática se atribuyen generalmente a la acumulación de sustrato en los macrófagos, induciendo su transformación en células de Gaucher: glucosilceramida (GlcCer). El objetivo de esta terapia es reducir el exceso de GlcCer celular disminuyendo su producción. Su indicación es para enfermos con EG1 leve a moderada cuando la TRE no es adecuada (tratamiento de segunda línea) (7). Entre estas terapias se incluyen miglustat (inhibidor de la sintasa de GlcCer), que reduce la biosíntesis de GlcCer en las células de Gaucher, y eliglustat, con igual mecanismo de acción, pero más específico y potente, que se considera tratamiento de primera línea para EG tipo 1 en algunos pacientes, dependiendo del metabolismo en citocromo 2D6. Este último fármaco no se recomienda en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente o con antiarrítmicos clase 1A y 3.

En casos graves, es posible que se requiera cirugía para reemplazar las válvulas aórtica o mitral.

Mensajes para recordar

Trastorno congénito a nivel del metabolismo lisosomal, por déficit de la β -glucosidasa ácida.
Produce la acumulación de glucocerebrósidos en médula ósea, bazo, hígado, pulmones y en la forma neurológica en cerebro, causando daño celular y disfunción orgánica. Afectación de pericardio, miocardio, válvulas cardíacas, grandes arterias.
El diagnóstico se realiza a partir de la determinación de la actividad deficiente de la enzima β -glucosidasa. La evaluación ecocardiográfica, con RM pone en evidencia las alteraciones estructurales.
El tratamiento se basa en la terapia de reemplazo hormonal y terapia de reducción del sustrato

BIBLIOGRAFÍA

1. Consenso para la Enfermedad de Gaucher: Grupo Argentino de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher. Hematología 2013;17 (Supl Enfermedad de Gaucher):25–60.
2. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease Arch Intern Med 2000;160:2835.
3. Grabowski GA, Petsko GA, Kolodyn EH. Lysosomal disorders: Gaucher disease. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, et al. (eds). The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Diseases, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. pp. 3635-68.
4. Solanich X, Claver E, Carreras F, et al. Myocardial infiltration in Gaucher's disease detected by cardiac MRI Int J Cardiol 2012;155:e5-e6.
5. Altunbas G, Ercan S, Inanç IH, et al. Extensive vascular and valvular involvement in Gaucher disease. Asian Cardiovasc Thoracic Ann 2015;23:446-8.
6. Horowitz M, Zimran A. Genotype-phenotype correlation in Gaucher disease. In: Humphries SE, Malcolm S (eds). From Genotype to Phenotype. Oxford: BIOS Scientific Publishers; 1994. pp. 67-81.
7. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. Int J Mol Sci 2017;18(2):441.
8. Castelló Girona F, Domínguez Luengo C, del Toro Riera M, Chabás A. Enfermedad de Gaucher (homocigoto D409H/D409H): evolución con tratamiento enzimático sustitutivo. An Esp Pediatr 2001;54:310-2.
9. Rajan R, Gucuk Ipek E, Weisiger K, Ryvlin A, Packman S, Harris I. The heart in Gaucher Disease: An Echocardiographic Study. J Am Coll Cardiol 2015;65(S10):A780.
10. Spada M, Chiappa E, Ponzzone A. Cardiac response to enzyme-replacement therapy in Gaucher's disease N Engl J Med 1998;339:1165-6.

3.2.3 Hemocromatosis hereditaria

En este apartado nos referiremos a la miocardiopatía por sobrecarga de hierro, para lo cual comenzaremos por referirnos a su metabolismo y luego a la enfermedad.

El metabolismo del hierro

El hierro es un cofactor de varias enzimas y desempeña un papel central en el metabolismo oxidativo (cadena respiratoria mitocondrial, enzimas oxidativas, protección contra el estrés oxidativo), el almacenamiento de oxígeno

no (mioglobina) y su transporte (hemoglobina), y otros procesos, como la β -oxidación de ácidos grasos. El hierro corporal total en hombres sanos es de 35 a 45 mg/kg, y menor en las mujeres que menstrúan (1).

El hierro dietario puede presentarse en forma heme o no heme. El 30% del hierro del heme y un 10% del no heme es absorbido diariamente por el intestino; ello representa entre 1 y 2 mg/día (5 a 10% de la ingesta dietética de 15 a 25 mg). No se conoce con exactitud el mecanismo de absorción del hierro heme; el no heme es absorbido en estado ferroso a nivel del polo apical de los enterocitos, y transportado dentro de dichas células por un transportador de metal divalente 1. Por otra parte, la destrucción de glóbulos rojos senescentes por el sistema retículo endotelial (SRE) recicla aproximadamente 25 mg de hierro al día, suficiente para la producción de nuevos glóbulos rojos (2). La hefestina pasa al hierro de estado ferroso a férrico, y la extrusión de hierro desde los enterocitos, el hígado o el SRE depende de la ferroportina, una proteína expresada en la membrana basolateral de los enterocitos duodenales, hepatocitos y células del SRE.

El hierro en estado férrico es transportado a los distintos depósitos corporales por la transferrina. La transferrina férrica se une y transporta ≈ 3 mg de hierro (reflejado en la saturación de transferrina), que es fisiológicamente utilizable por las células después de la absorción a través del receptor TFR 1 (3). La hepcidina, hormona producida por el hígado, se une a la ferroportina e induce su internalización y degradación, actuando como el “regulador maestro” de la expresión de ferroportina y la absorción y distribución de hierro (4). Normalmente, los niveles de hepcidina están regulados por el hierro plasmático, las reservas de hierro y la actividad y demanda eritropoyéticas. El aumento del hierro hepático genera incremento de la hepcidina, inhibiendo una mayor absorción intestinal de hierro y la liberación de los depósitos. Por el contrario, el aumento de la actividad eritropoyética, que requiere hierro, suprime la hepcidina, aumentando la absorción intestinal de hierro y la exportación de reservas de hierro. A nivel del hígado, la proteína HFE actúa como un sensor de los niveles de hierro e interactúa con el receptor de transferrina regulando la expresión de la hepcidina (5).

Aproximadamente 1,5 a 2 g del hierro corporal total se encuentran en la masa eritrocitaria y unos 400 mg en la mioglobina, varias enzimas y otros tejidos (grupo no eritroide). Aproximadamente 1,6 g están en la reserva de almacenamiento: 1,0 g en el hígado y 0,6 g como ferritina o hemosiderina en el SRE. Pérdidas de una cantidad equivalente se dan por intestino, piel, orina y sangrado menstrual (6).

Etiología y fisiopatología

La miocardiopatía por sobrecarga de hierro reconoce causas primarias y secundarias. La causa primaria es la **hemocromatosis primaria** o hereditaria. Ella se debe a mutaciones de genes involucrados en el metabolismo del hierro que favorecen un exceso de su absorción intestinal (7).

Se reconocen 4 subtipos. El subtipo 1 es un trastorno autosómico recesivo que implica mutación a nivel del gen HFE que, como vimos, codifica una proteína implicada en la absorción de hierro. Se reconocen dos mutaciones: C282Y y H63D. Al disminuir los niveles de la proteína HFE se reduce la síntesis de hepcidina, y aumenta la absorción intestinal de hierro (8). El subtipo 2 se denomina hemocromatosis juvenil (9). También es un trastorno autosómico recesivo, que involucra mutación a nivel del gen HJV, que codifica la hemojuvelina, una proteína que interactúa con la hepcidina, o el gen HAMP que codifica la hepcidina. El tipo 3, autosómico recesivo, corresponde a mutación en el gen que codifica el receptor 2 de transferrina. El tipo 4 está causado por una mutación en el gen que codifica la ferroportina (10). Los tipos 1 y 4 se presentan entre la cuarta y quinta década de la vida. El tipo 3 alrededor de la tercera, y el tipo 2 en la segunda a tercera década. El alto monto de hierro absorbido satura la transferrina plasmática, y el exceso de hierro no unido a transferrina entra en la circulación y se acumula en varios órganos, derivando en cirrosis, hipogonadismo, diabetes, artropatía y cardiopatía. La hemocromatosis es de las pocas patologías genéticamente determinadas que se manifiestan recién en la edad adulta.

Pero la causa más frecuente de cardiopatía de sobrecarga de hierro corresponde a las **formas secundarias**. En los jóvenes, a talasemia (11), anemia falciforme (12) o sideroblástica, entidades que requieren alto número de transfusiones a lo largo de su historia natural. En adultos, secundaria a mielodisplasia o insuficiencia renal con elevado aporte de hierro parenteral (13).

La principal causa de muerte en esta entidad es justamente la cardiopatía. El hierro entra en los cardiomiocitos a través de los canales L de calcio; la deposición comienza en el epicardio y avanza gradualmente hacia el endocardio. Inicialmente se une a la ferritina, pero, cuando la capacidad de esta se satura, se deposita dentro de la célula como hemosiderina y hierro libre. Ello deriva, a través de la reacción de Fenton, en formación de especies reactivas de oxígeno que promueven peroxidación lipídica y daño de membrana (14). El exceso de hierro genera disfunción mitocondrial y está vinculado con la promoción de una forma de muerte celular específica, denominada ferroptosis, dependiente de los procesos citados (15). El hierro depositado en los tejidos cardíacos es sarcoplásmico y no intersticial, sugiriendo que la cardiopatía por sobrecarga de hierro es más una enfermedad de depósito que una infiltrativa (16).

Clínica

El compromiso miocárdico aparece en 15 a 20% de los casos de hemocromatosis. La expresión clínica puede variar desde una etapa inicial asintomática hasta un cuadro florido de insuficiencia cardíaca. La manifestación inicial es la patente de lleno restrictivo, que se traduce en disnea de esfuerzo (17). La elevación de las presiones de lleno se puede transmitir retrógradamente y generar hipertensión pulmonar e incluso disfunción ventricular derecha en una minoría de pacientes. El cuadro clínico más frecuente es el de la dilatación ventricular izquierda con caída de la fracción de eyección, condición a la que se llega en un tiempo variable desde las manifestaciones iniciales (18). A ello se suma la presencia de arritmias supraventriculares incluyendo la fibrilación auricular y la presencia de trastornos de conducción auriculoventricular; en cambio, la arritmia ventricular es poco incidente (7, 19).

Diagnóstico

El diagnóstico se hace tomando en cuenta el valor de saturación de transferrina (>55%) y de ferritina (>200 ng/mL en la mujer premenopáusica y > 300 ng/mL en la mujer posmenopáusica y en el hombre). (20) Se ha informado una sensibilidad > 90% para la saturación de transferrina elevada, pero el rédito diagnóstico puede ser menor según la población considerada. En presencia de ferritina normal, una saturación de transferrina elevada difícilmente expresa sobrecarga de hierro actual, pero sí una predisposición a que ello pueda ocurrir (21). Debe tenerse en cuenta que la especificidad no es absoluta: la elevación de sus valores puede observarse como reactante de fase aguda, en cáncer, patología inflamatoria y consumo crónico de alcohol (22). La prueba genética para detectar las mutaciones características del subtipo 1 y la electroforesis para descartar hemoglobinopatías son la regla. La mutación C282Y homocigota ha sido descrita en aproximadamente el 90% de los casos típicos de hemocromatosis (23). Otras mutaciones (C282Y heterocigota, C282Y/H63D, H63D homocigota o heterocigota) son mucho menos frecuentes y muchas veces asociadas a estudios de hierro normales (24). La elevación de los péptidos natriuréticos es un factor adicional que permite afinar la valoración diagnóstica y pronóstica. Ello se ha evidenciado sobre todo en pacientes con sobrecarga de hierro secundaria a hemoglobinopatías (25).

En el **ecocardiograma**, un dato fundamental es la presencia de patente restrictiva sin que se manifieste aumento del espesor parietal. (26) Pueden evidenciarse 2 fenotipos: el de cardiopatía dilatada y el de cardiopatía restrictiva (27). El aumento de la contractilidad auricular es un fenómeno temprano que puede preceder a la disfunción diastólica (28); la disminución del *strain* parietal es otro fenómeno temprano (29) que expresa el efecto del estrés oxidativo sobre la función diastólica, más que una medida de la acumulación de hierro (30).

El estudio de referencia (estándar de oro) actual para el diagnóstico de miocardiopatía por sobrecarga de hierro es la **resonancia magnética nuclear**, que permite además cuantificar los depósitos de hierro (31). Un metanálisis de 70 estudios confirmó tiempos T2* menores en pacientes con sobrecarga corporal de hierro respecto de controles sanos; las diferencias fueron mayores cuando se consideró específicamente a los pacientes con sobrecarga cardíaca (32). El acortamiento del tiempo de relajación T2* se asocia a aumento de los depósitos y caída de la función ventricular (33). Los valores de T2* son <20 ms en este contexto. Valores <10 ms tienen sensibilidad cercana a 100% y especificidad >80% para predecir aparición de insuficiencia cardíaca (34). En un estudio prospectivo de 652 pacientes con talasemia mayor, la aparición de insuficiencia cardíaca dentro de 1 año fue del 47%, 21% y 0,2% en pacientes con T2* <6 milisegundos, entre 6-10 milisegundos y >10 milisegundos, respectivamente. Ocurrieron arritmias en el 19% de los pacientes con T2 <6 milisegundos, el 18% de los que tenían entre 6 y 10 milisegundos y el 4% de aquellos con T2* >0 milisegundos (35). El empleo de la resonancia magnética hace innecesaria la realización de una biopsia endomiocárdica (10).

Tratamiento

Entre las medidas generales puede citarse la restricción en el consumo de alcohol, que favorece la absorción intestinal de hierro y al generar hepatopatía puede disminuir la producción de hepcidina (36). Están contraindicados los suplementos de hierro y de vitamina C (37). En líneas generales se recomienda una alimentación normal, ya que la reducción del consumo de alimentos ricos en hierro ejerce poco efecto sobre los depósitos corporales (38).

El tratamiento reconoce como medida de primera línea la realización de **flebotomías**. El objetivo de estas es estimular la captación de hierro desde los depósitos corporales para ser incorporados en los precursores eritroides a nivel medular, en respuesta a la pérdida de sangre (39). El monto de sangre removida es de alrededor de 7 mL/kg, (máximo de entre 400 y 500 mL en cada sesión) y la cantidad de hierro extraído, de 0,5 mg/mL; de allí que con cada procedimiento se remueven entre 200 y 250 mg de hierro. Se recomienda inicialmente realizar una o hasta 2 por semana, con el objetivo de llegar a un dosaje de ferritina sérica <50 mg/mL y una saturación de transferrina <30% (40). Cuando se alcanzan estos valores, puede disminuir la frecuencia de procedimientos, a fin de prevenir la aparición de anemia, aceptándose valores de ferritina de hasta 100 mg/mL y de saturación de transferrina de hasta 50% (41).

Una alternativa a la flebotomía es la aféresis eritrocitaria, en la que se realiza la remoción selectiva de eritrocitos. Un metanálisis de 3 estudios con 146 pacientes en el contexto de la hemocromatosis hereditaria no ha

podido encontrar diferencia en la incidencia de eventos respecto de la flebotomía, pero el número de observaciones es insuficiente (42).

En aquellos pacientes en quienes no se puede realizar flebotomía (por presentar anemia o cáncer) surge como opción la terapia quelante de hierro (43). Existen tres quelantes de uso habitual: uno de administración parenteral, la deferoxamina, y dos orales, deferiprona y deferasirox.

La **deferoxamina** es una molécula producida por la fermentación de *Streptomyces pilosus*. Se une al hierro plasmático libre y al exceso de hierro dentro de las células. Es una molécula hexadentada, capaz de unirse al hierro en relación 1 a 1. Quela el hierro no unido a transferrina (hierro libre), el hierro en tránsito entre la transferrina y la ferritina, el hierro de la hemosiderina y el de la ferritina. Aunque puede unirse y eliminar directamente el hierro de las células del miocardio, no se une al hierro pues ya está unido a moléculas como la transferrina, la hemoglobina o los citocromos. Por lo tanto, solo una pequeña cantidad de hierro está disponible para la quelación en un momento dado. Aunque se trata de una pequeña fracción del hierro corporal total, tiene un efecto profundo (44). Si se produce quelación en los hepatocitos, el compuesto se excreta en la bilis y, cuando se produce la quelación con hierro libre en el plasma u otros tejidos, se excreta por orina. La absorción intestinal es pobre. Por ello se administra por vía subcutánea en los casos de sobrecarga crónica de hierro, y por vía intravenosa en los casos de toxicidad aguda, o con manifestaciones que amenazan la vida (45). Entre los efectos adversos de relevancia se cuentan la pérdida de la audición y la retinopatía. (46) La terapia con deferoxamina disminuye el contenido de hierro del miocardio en aproximadamente un 24%, retrasa la aparición de hemocromatosis cardíaca, revierte la hemocromatosis cardíaca temprana, mejora la función de LV y prolonga la sobrevida en pacientes con talasemia dependientes de transfusiones. (47)

La **deferiprona** es el primer agente quelante con buena absorción oral, aprobado como terapia de rescate en pacientes con talasemia con respuesta insuficiente a los tratamientos disponibles (48). Tiene dos puntos de unión para el hierro (ligando bidentado), lo que permite la formación de complejos en una relación 3: 1. Cuando la concentración de hierro excede la del fármaco, se forman complejos cargados positivamente 2: 1 que no pueden proteger completamente el hierro de los reductores endógenos. Su molécula lipofílica es la más pequeña entre los tres quelantes, lo que permite buena biodisponibilidad oral y una mejor penetración en varios tejidos y en estructuras específicas dentro de la célula, como las mitocondrias. El compuesto es soluble y se excreta en la orina. Su vida media es de alrededor de 3 a 4 horas, y se necesitan al menos tres tomas diarias (49). Tiene una eficacia equivalente a la deferoxamina, pero específicamente en el caso de la cardiopatía por sobrecarga de hierro un metanálisis de 15 estudios y 1003 pacientes señala mayor capacidad que la de la deferoxamina subcutánea para mejorar la fracción de eyección (50). El peor evento adverso relacionado es la neutropenia, de allí que se recomienda una evaluación semanal del recuento leucocitario (51). Otros efectos secundarios son artralgia, hepatotoxicidad y malestar gastrointestinal.

El **deferasirox** es un compuesto oral de síntesis más reciente. Permite formación de complejos con el hierro en relación 2:1. Se administra en una única dosis y se ha demostrado su eficacia para reducir los depósitos cardíacos de hierro (52).

La resonancia magnética cardíaca actúa como guía para la decisión sobre la terapia quelante en cuanto al número de fármacos para emplear (53). Con valores de T2* entre 10 y 20 ms puede emplearse un solo quelante; con valores específicamente entre 10 y 15 ms se puede recurrir a una combinación de deferoxamina y deferiprona; con valores < 10 ms esa combinación es la regla (54). En pacientes inestables se ha empleado deferoxamina en infusión continua, y en pacientes con T2* > 20 ms puede emplearse un régimen con un solo agente, para asegurar el mantenimiento de esos tiempos. La elección del mejor régimen de quelantes no está definida, por falta de estudios aleatorizados con número suficiente de pacientes (55).

Como tratamientos alternativos se ha propuesto el empleo de antioxidantes como la taurina, antagonistas cálcicos para disminuir el transporte de hierro y la sobrecarga de calcio inducida por hierro (56) y, en forma experimental, compuestos destinados a incrementar los niveles de hepcidina (57).

El trasplante cardíaco, solo o asociado al trasplante hepático, puede plantearse en pacientes que persistan con insuficiencia cardíaca en clase funcional avanzada y en quienes haya fracasado la terapéutica descripta. En pacientes seleccionados se ha referido una sobrevida a 10 años del 41% (58).

Mensajes para recordar

Etiología	Causas 1.º Hereditaria, autosómica recesiva. Aumento absorción Fe intestinal. Cuatro subtipos. Causas 2.º Jóvenes: talasemia, anemia falciforme. Adultos: mielodisplasia, insuficiencia renal crónica por aumento de aporte iv de Fe.
Compromiso cardíaco	Presente en el 15-20% casos. Primero restrictivo, posteriormente puede evolucionar a miocardiopatía dilatada con función sistólica reducida.
Metodos diagnósticos	<ul style="list-style-type: none"> Saturación de transferrina y ferritina. Pruebas genéticas. Resonancia magnética. Secuencia T2 (estándar de oro)
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento inicial: flebotomía (7 mL/kg). Aféresis eritrocitaria. En caso de contraindicación: deferoxamina sc o iv. Deferoxipone/Deferasirox oral. En caso de refractariedad, ICFSO severa considerar trasplante cardíaco y/o hepático.

BIBLIOGRAFÍA

- Cohen-Solal A, Leclercq C, Deray G, Lasocki S, Zambrowski JJ, Mebazaa A, et al. Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure. *Heart* 2014;100(18):1414-20.
- Zhang H, Zhabyeyev P, Wang S, Oudit GY. Role of iron metabolism in heart failure: From iron deficiency to iron overload. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019;1865(7):1925-37.
- Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation* 2018;138(1):80-98.
- Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102(3):783-8.
- Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, Aronow WS, Jain D, Frishman WH. Cardiac involvement in hemochromatosis. *Cardiol Rev* 2014;22(2):56-68.
- Magri D, De Martino F, Moscucci F, Agostoni P, Sciomer S. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Clinical and Prognostic Role. *Heart Fail Clin* 2019;15(3):359-69.
- Murphy CJ, Oudit GY. Iron-overload cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Card Fail* 2010;16(11):888-900.
- Piperno A, Pelucchi S, Mariani R. Inherited iron overload disorders. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2020;5:25.
- Piperno A, Bertola F, Bentivegna A. Juvenile Hemochromatosis. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al. (editors). *GeneReviews*®Seattle (WA): University of Washington; 1993.
- Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 2 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(10):1149-66.
- Paul A, Thomson VS, Refat M, Al-Rawahi B, Taher A, Nadar SK. Cardiac involvement in beta-thalassaemia: current treatment strategies. *Postgrad Med* 2019;131(4):261-7.
- Tavares AHJ, Benites BD, Fertrin KY. Myocardial Iron Overload in Sickle Cell Disease: A Rare but Potentially Fatal Complication of Transfusion. *Transfus Med Rev* 2019;33(3):170-5.
- Vaziri ND. Toxic effects of IV iron preparations in CKD patients. *Nephrol News Issues* 2014;28(2):4-5.
- Paterek A, Mackiewicz U, Maczewski M. Iron and the heart: A paradigm shift from systemic to cardiomyocyte abnormalities. *J Cell Physiol* 2019;234(12):21613-29.
- Sumneang N, Siri-Angkul N, Kumfu S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. The effects of iron overload on mitochondrial function, mitochondrial dynamics, and ferroptosis in cardiomyocytes. *Arch Biochem Biophys* 2020; 680:108241.
- Naito Y, Masuyama T, Ishihara M. Iron and cardiovascular diseases. *J Cardiol J Cardiol*. 2021 Feb;77(2):160-165. 2020.
- Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res* 2017;121(7):819-37.
- Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. *Circulation* 2011;124(20):2253-63.
- Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, Shizukuda Y. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(13):1001-12.
- Qaseem A, Aronson M, Fitterman N, Snow V, Weiss KB, Owens DK, et al. Screening for hereditary hemochromatosis: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2005;143(7):517-21.
- Adams PC. Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. *Int J Lab Hematol* 2015;37 (Suppl 1):25-30.
- Murphree CR, Nguyen NN, Raghunathan V, Olson SR, DeLoughery T, Shatzel JJ. Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. *Vox Sang* 2020;115(4):255-62.
- Burke W, Thomson E, Khoury MJ, McDonnell SM, Press N, Adams PC, et al. Hereditary hemochromatosis: gene discovery and its implications for population-based screening. *JAMA* 1998;280(2):172-8.
- Sweet ME, Mestroni L, Taylor MRG. Genetic Infiltrative Cardiomyopathies. *Heart Fail Clin* 2018;14(2):215-24.
- Balkan C, Tuluce SY, Basol G, Tuluce K, Ay Y, Karapinar DY, et al. Relation between NT-proBNP levels, iron overload, and early stage of myocardial dysfunction in beta-thalassemia major patients. *Echocardiography* 2012;29(3):318-25.
- Palka P, Lange A, Atherton J, Stafford WJ, Burstow DJ. Biventricular diastolic behaviour in patients with hypertrophic and hereditary hemochromatosis cardiomyopathies. *Eur J Echocardiogr* 2004;5(5):356-66.
- Hahalis G, Manolis AS, Apostolopoulos D, Alexopoulos D, Vagenakis AG, Zoumbos NC. Right ventricular cardiomyopathy in beta-thalassaemia major. *Eur Heart J* 2002;23(2):147-56.

28. Shizukuda Y, Bolan CD, Tripodi DJ, Yau YY, Nguyen TT, Botello G, et al. Significance of left atrial contractile function in asymptomatic subjects with hereditary hemochromatosis. *Am J Cardiol* 2006;98(7):954-9.
29. Hamdy AM. Use of strain and tissue velocity imaging for early detection of regional myocardial dysfunction in patients with beta thalassemia. *Eur J Echocardiogr* 2007;8(2):102-9.
30. Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation* 2007;116(22):2597-609.
31. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19(1):75.
32. Snel GJH, van den Boomen M, Hernández LM, Nguyen CT, Sosnovik DE, Velthuis BK, et al. Cardiovascular magnetic resonance native T2 and T2(*) quantitative values for cardiomyopathies and heart transplantations: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2020;22(1):34.
33. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22(23):2171-9.
34. Pepe A, Positano V, Santarelli MF, Sorrentino F, Cracolici E, De Marchi D, et al. Multislice multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance for detection of the heterogeneous distribution of myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging* 2006;23(5):662-8.
35. Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, Tanner MA, Patel J, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation* 2009;120(20):1961-8.
36. Barton JC. Hemochromatosis and iron overload: from bench to clinic. *Am J Med Sci* 2013;346(5):403-12.
37. Salgia RJ, Brown K. Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis. *Clin Liver Dis* 2015;19(1):187-98.
38. Moretti D, van Doorn GM, Swinkels DW, Melse-Boonstra A. Relevance of dietary iron intake and bioavailability in the management of HFE hemochromatosis: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2013;98(2):468-79.
39. Assi TB, Baz E. Current applications of therapeutic phlebotomy. *Blood Transfus* 2014;12 (Suppl 1): s75-83.
40. Crownover BK, Covey CJ. Hereditary hemochromatosis. *Am Fam Physician* 2013;87(3):183-90.
41. Lima TG, Benevides FLN, Esmeraldo Filho FL, Farias IS, Dourado DXC, Fontenele EGP, et al. Treatment of iron overload syndrome: a general review. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2019;65(9):1216-22.
42. Buzzetti E, Kalafateli M, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Interventions for hereditary haemochromatosis: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD011647.
43. Brittenham GM. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med* 2011;364(2):146-56.
44. Velásquez J, Wray AA. Deferoxamine. *Treasure Island (FL): StatPearls*; 2020.
45. Sheth S. Iron chelation: an update. *Curr Opin Hematol* 2014;21(3):179-85.
46. Saliba AN, El Rassi F, Taher AT. Clinical monitoring and management of complications related to chelation therapy in patients with beta-thalassemia. *Expert Rev Hematol* 2016;9(2):151-68.
47. Mamtani M, Kulkarni H. Influence of iron chelators on myocardial iron and cardiac function in transfusion-dependent thalassaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2008;141(6):882-90.
48. Hider RC, Hoffbrand AV. The Role of Deferiprone in Iron Chelation. *N Engl J Med* 2018;379(22):2140-50.
49. Belmont A, Kwiatkowski JL. Deferiprone for the treatment of transfusional iron overload in thalassemia. *Expert Rev Hematol* 2017;10(6):493-503.
50. Kuo KH, Mrkobrada M. A systematic review and meta-analysis of deferiprone monotherapy and in combination with deferoxamine for reduction of iron overload in chronically transfused patients with beta-thalassemia. *Hemoglobin* 2014;38(6):409-21.
51. Tricta F, Uetrecht J, Galanello R, Connelly J, Rozova A, Spino M, et al. Deferiprone-induced agranulocytosis: 20 years of clinical observations. *Am J Hematol* 2016;91(10):1026-31.
52. Vlachaki E, Agapidou A, Spanos G, Klonizakis P, Vetsiou E, Mavroudi M, et al. Five Years of Deferasirox Therapy for Cardiac Iron in beta-Thalassemia Major. *Hemoglobin* 2015;39(5):299-304.
53. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:42.
54. Aessopos A, Berdoukas V, Tsironi M. The heart in transfusion dependent homozygous thalassaemia today--prediction, prevention and management. *Eur J Haematol* 2008;80(2):93-106.
55. Ballas SK, Zeidan AM, Duong VH, DeVeaux M, Heeney MM. The effect of iron chelation therapy on overall survival in sickle cell disease and beta-thalassemia: A systematic review. *Am J Hematol* 2018;93(7):943-52.
56. Fernandes JL, Loggetto SR, Verissimo MP, Fertrin KY, Baldanzi GR, Fioravante LA, et al. A randomized trial of amlodipine in addition to standard chelation therapy in patients with thalassemia major. *Blood* 2016;128(12):1555-61.
57. Gardenghi S, Ramos P, Marongiu MF, Melchiorri L, Breda L, Guy E, et al. Hepcidin as a therapeutic tool to limit iron overload and improve anemia in beta-thalassemic mice. *J Clin Invest* 2010;120(12):4466-77.
58. Caines AE, Kpodonu J, Massad MG, Chaer R, Evans A, Lee JC, et al. Cardiac transplantation in patients with iron overload cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(4):486-8.

3.2.4. Enfermedad de depósito de glucógeno

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son un grupo variado de trastornos genéticos que implican anormalidades en los procesos bioquímicos celulares, cuyas consecuencias patológicas pueden aparecer a cualquier edad. La mayoría son causados por defectos enzimáticos que tienen por resultado una conversión inadecuada o ausente de sustratos en productos. El patrón más frecuente de herencia es autosómico recesivo. En muchos casos, el problema surge como consecuencia de la acumulación de sustancias. Cuando el grupo tiene en común el almacenamiento de glucógeno se denomina glucogenosis, aunque también puede tratarse de trastornos del metabolismo de monosacáridos como fructosa y galactosa. Estos síndromes se caracterizan por un déficit muscular y cardíaco de glucógeno (1).

Aunque la clínica suele ser multisistémica, la localización predominante de los depósitos de glucógeno determina su sintomatología. Esta puede ser fundamentalmente hepática o muscular, con afectación del músculo estriado y el corazón (1). Las glucogenosis (GG) se clasifican de acuerdo con qué enzima o conjunto de enzimas están involucradas en el almacenamiento o descomposición del glucógeno. Existen al menos 13 tipos de enfermedades por almacenamiento de glucógeno. En la Tabla 1 se describen aquellas con compromiso cardíaco (35). A partir de este se desarrollan aquellas entidades con compromiso cardíaco.

Tabla 1. Clasificación de las enfermedades por almacenamiento de glucógeno con afectación cardíaca

GG Tipo	Nombre	Deficiencia	Afectación orgánica
II	Enf. de Pompe	Alfa-glucosidasa ácida	Músculos, corazón, hígado, sistema nervioso, vasos sanguíneos
III	Enf. de Cori-Forbes	Enzima desramificadora (amilo-1,6-glucosidasa)	Hígado, corazón, músculo esquelético, células sanguíneas
IV	Enf. de Andersen	Enzima ramificante (amilo 1,4-1,6 transglucosidasa)	Hígado, cerebro, corazón, músculos, piel, sistema nervioso

Adaptado de Cenacchi G, Papa V, Costa R, et al. Update on polyglucosan storage diseases. Virchows Arch 2019;475:671-86.

Enfermedad de Pompe

Es un trastorno autosómico recesivo que se traduce en la deficiencia de alfa-glucosidasa ácida, una hidrolasa lisosómica. Esta enzima convierte el glucógeno en glucosa dentro de los lisosomas (4). Esta enfermedad tiene un espectro clínico amplio (4).

Pueden reconocerse tres formas principales: la de inicio infantil clásico, la variante no clásica de inicio infantil y la de inicio tardío que incluye inicio infantil, juvenil y adulto (4,5).

La variante no clásica de inicio infantil se presenta durante el primer año de vida. Los pacientes mayores de 6 meses manifiestan retrasos motores o debilidad muscular de progresión lenta o ambas entidades. La muerte se produce por insuficiencia ventilatoria en la primera infancia. Si bien la enfermedad cardíaca se caracteriza por cardiomegalia, no parece ser una causa importante de morbilidad (4).

Por último, la variante de inicio tardío se caracteriza por debilidad proximal y compromiso respiratorio. Los adultos suelen presentar debilidad muscular proximal entre la 2.^a y 6.^a década de la vida. Finalmente, la muerte se produce por insuficiencia respiratoria. La afectación cardíaca es menos probable a medida que el inicio de la enfermedad se produce a edades más avanzadas (4).

El diagnóstico diferencial a nivel cardíaco debe realizarse principalmente con la fibroelastosis endocárdica, las miopatías metabólicas y la miocardiopatía hipertrófica pediátrica (1, 4, 8).

El diagnóstico específico es la medición de **la actividad enzimática de la alfa-glucosidasa ácida (AGA)**: la deficiencia completa (actividad AGA < 1% de los controles normales) se asocia con la clásica GSD II de inicio infantil. La deficiencia parcial (actividad AGA 2% -40% de los controles normales) se asocia con las formas de inicio infantil no clásico y de inicio tardío (7,9). Se recomienda la confirmación de la actividad AGA a partir de diferentes tipos de muestras: en gota seca de sangre, fibroblastos cutáneos cultivados o tejido muscular. Las pruebas de detección de gota de sangre seca constituyen un método rápido y sensible. La utilización de fibroblastos necesita de 4 a 6 semanas para la recolección de células, lo que provoca un retraso en el diagnóstico e inicio potencial de tratamiento. El almacenamiento de glucógeno puede verse en los lisosomas de las células musculares, como vacuolas que se tiñen con ácido periódico de Schiff (PAS). Esta toma de muestra es invasiva y es posible que no se confirme la enfermedad de inicio en la edad adulta con actividad AGA parcial, ya que entre 20-30% de las muestras pueden no mostrar cambios musculares (9-11). La radiografía de tórax muestra cardiomegalia en pacientes de inicio infantil. También permite la evaluación del campo pulmonar (4). La ecocardiografía se utiliza para establecer el grado de afectación cardíaca. Los hallazgos de la ecocardiografía pueden ayudar a los médicos a distinguir entre las formas de aparición infantil y juvenil. Se utiliza para determinar el agrandamiento cardíaco general (miocardiopatía hipertrófica) y para diagnosticar engrosamiento aislado del VI, engrosamiento biventricular u obstrucción del flujo de salida en la enfermedad avanzada (4).

Electrocardiograma (ECG). En él pueden observarse trastornos de conducción. El hallazgo característico es el acortamiento del intervalo PR. También puede aparecer ensanchamiento del QRS (4).

La terapia de reemplazo enzimático (TRE) para el tratamiento de la enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo II está disponible desde 2006 (12,13). Con este tratamiento pudo observarse reducción significativa en el riesgo de muerte y de ventilación invasiva. Un seguimiento de 3 años reveló reducciones significativas en el riesgo de muerte y ventilación invasiva entre pacientes tratados (14,15).

En pacientes con inicio tardío, la TRE no afectó los parámetros cardiovasculares (15).

Enfermedad de Cori-Forbes

La Enfermedad de Cori-Forbes (ECF) o glucogenosis tipo III (GG III) es un trastorno metabólico autosómico recesivo por varias mutaciones en la banda 1p21 del cromosoma 1, causado por la deficiencia de la enzima desramificante del glucógeno que dificulta la liberación de glucosa a partir de glucógeno, pero no afecta la liberación de la glucosa en la gluconeogénesis. La mayoría de los pacientes son heterocigotos (16,17).

GG IIIa: la mayor parte de los pacientes tienen afectación muscular en general y del hígado, asociada a acumulación de glucógeno con cadenas anormalmente cortas. Estos tendrían una deficiencia generalizada de la actividad enzimática (18,19).

GG IIIb: afectación hepática sin compromiso muscular aparente (15%). En este caso, la actividad sería deficiente en el hígado, pero conservada en el resto de los órganos (18,19). Ambas variantes, en la primera etapa de la infancia, son indistinguibles de la glucogenosis tipo I, y manifiestan hepatomegalia, hipoglucemia, hiperlipidemia y retraso en el crecimiento.

Las manifestaciones clínicas son heterogéneas entre los diferentes pacientes y dependen de la edad. En la adolescencia, algunos casos raros pueden desarrollar cirrosis, que contribuiría al desarrollo de hepatocarcinoma (20).

Se ha identificado compromiso cardíaco (21) con depósito de glucógeno en el miocardio en pacientes particularmente del tipo IIIa. Un subconjunto de pacientes desarrolla hipertrofia ventricular izquierda similar en apariencia a miocardiopatía hipertrófica cuando se analiza por ecocardiografía, aunque histológicamente no hay trastorno de miocitos como se observa en la miocardiopatía hipertrófica (22). Se detectó afectación cardíaca en 58% de los pacientes de un estudio sobre pacientes con GC IIIa. Entre los hallazgos se describieron signos electrocardiográficos o ecocardiográficos, o ambos, de hipertrofia ventricular izquierda, u otras formas de hipertrofia cardíaca (hipertrofia septal aislada, ventricular derecha o biventricular). Se afirmó la presencia de miocardiopatía en el 15% de todos los pacientes con GG IIIa (23).

La mayoría de los pacientes de este subgrupo no desarrollan síntomas de miocardiopatía (24,25). Si bien puede detectarse miocardiopatía hipertrófica durante la infancia, suele ser asintomática, pero puede asociarse con disfunción cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva y, en raras ocasiones, muerte súbita. La dilatación del ventrículo izquierdo se ha descrito en casos anecdóticos (26,27).

El diagnóstico de la enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo III exige la combinación de estudios clínicos, bioquímicos y moleculares (18). Se basa en la demostración de acumulación de glucógeno en hígado o músculo o ambos, en la deficiencia de amilo-alfa-1,6-glucosidasa en hematíes y presencia de oligosacáridos ricos en glucosa en la orina. El diagnóstico enzimático se realiza mediante la demostración del mal funcionamiento de la enzima en biopsia de hígado o músculo estriado. Actualmente, el estudio molecular de la enfermedad se facilita gracias a la clonación y a la caracterización molecular del gen AGL, que han permitido identificar sus características (18). Tratamiento: evitar el ayuno y la ingesta dietética elevada de proteínas (hasta 3 g/kg/ día; 25% de las calorías) son los pilares del tratamiento (28), así como la baja ingesta de carbohidratos (45% del total de calorías de la dieta) (29).

Enfermedad de Andersen

La Enfermedad de Andersen es otra enfermedad de almacenamiento de glucógeno, glucogenosis tipo IV. Es una alteración autosómica recesiva causada por mutaciones en la enzima ramificadora de glucógeno, que deriva en acumulación anormal de poliglucosano en hígado, músculos y otros tejidos (30).

La afectación miocárdica asociada a amilopectinosis con compromiso de otros órganos o sin él es muy rara. La afectación de múltiples órganos, incluido el corazón, se han informado en pocos casos en la edad adulta. Estos incluyeron miocardiopatía dilatada, compromiso hepático con otros órganos o sin ellos (31). Los signos y síntomas se relacionan con la afección de distintos órganos como insuficiencia hepática, miocardiopatía o atrofia muscular. Los adultos pueden presentar disfunción de nervios centrales y periféricos (32). En estos casos, el curso de la enfermedad se caracteriza por fibrosis hepática progresiva que lleva a la cirrosis y a la insuficiencia hepática que pueden ocasionar complicaciones mortales. Algunos pacientes presentan cardiomegalia (33). Clínicamente, las principales preocupaciones son la hepatoesplenomegalia, la cirrosis del hígado y la insuficiencia hepática.

El diagnóstico se basa en la historia clínica y el examen físico. La biopsia muscular, la electromiografía, la prueba de isquemia del antebrazo y los niveles de CK apoyan el diagnóstico presuntivo (34).

El ensayo bioquímico de la actividad enzimática es el método de diagnóstico definitivo. En algunos casos puede detectarse mioglobulinuria. Las imágenes pueden revelar hepatoesplenomegalia, miocardiopatía o insuficiencia cardíaca. El electrocardiograma puede mostrar intervalo QT prolongado. Los hallazgos histológicos son

característicos del hígado, con fibrosis intersticial difusa, tabiques fibrosos anchos y hepatocitos agrandados con inclusiones PAS positivas. Puede haber un depósito difuso de materiales similares a la amilopectina en el corazón, el hígado, los músculos, la médula espinal y los nervios periféricos (34,35).

Desafortunadamente, no existe un tratamiento o cura específicos, aunque la terapia dietética puede ser muy eficaz para reducir las manifestaciones clínicas. En algunos casos, el trasplante de hígado puede eliminar las anomalías bioquímicas. El cumplimiento meticuloso de un régimen dietético puede reducir el tamaño del hígado, prevenir la hipoglucemia, reducir los síntomas y permitir el crecimiento y el desarrollo.

Mensajes para recordar

Trastorno	Enfermedad	Deficit	Afectación	Diagnóstico	Compromiso CV	Tratamiento específico
Depósito de glucógeno	GG II Pompe	Alfa-glucosidasa ácida	Músculos, corazón, hígado, sistema nervioso, vasos sanguíneos	Actividad AGA	Aumento grosor VI o biventricular, obstrucción flujo de salida, trastornos de conducción, acortamiento PR, ensanchamiento QRS	TRE
	GG III. Cori-Forbes	Enzima desramificadora (amilo-1,6-glucosidasa)	Hígado, corazón, músculo esquelético, células sanguíneas.	Déficit amilo-alfa-1,6-glucosidasa Acumulación de glucógeno en hígado y músculo	HVI o biventricular, ICC, arritmias ventriculares, muerte súbita	Higiénico dietéticas
	GG IV. Andersen	Enzima ramificante (amilo 1,4-1,6 transglucosidasa)	Hígado, cerebro, corazón, músculos, piel, sistema nervioso	Actividad de enzima ramificante del glucógeno	QT prolongado, ICC	No

BIBLIOGRAFÍA

- Corps Fernández D, Valbuena Parra AR, Mesa Latorre JM, García Díax JD. Enfermedades por almacenamiento de glucógeno y otros trastornos hereditarios del metabolismo de los hidratos de carbono. *Medicine* 2016;12(19):1082-93.
- Weinstein D A, et al. Hepatic glycogen synthase deficiency: an infrequently recognized cause of ketotic hypoglycemia. *Mol Genet Metab* 2006;87(4): 284-8. doi: 10.1016/j.ymgme.2005.10.006.
- Parikh NS, Ahlawat R. Glycogen Storage Disease Type I. [Updated 2020 Aug 12]. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534196/>
- Bay L, Denzler I, Durand C, Eiroa H, Frabasil J, Fainboim A, et al. Enfermedad de Pompe infantil: Diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):271-8.
- Chien YH, Hwu WL, Lee NC. Pompe disease: early diagnosis and early treatment make a difference. *Pediatr Neonatol* 2013; 54(4):219-27.
- van der Beek NA, de Vries JM, Hagemans ML, Hop WC, Kroos MA, Wokke JH, et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:88.
- Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: Acid Alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, et al. (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2001. pp.3389-420.
- Barba Romero M, Barrot E, Bautista Lorite J, Gutiérrez Rivas E, Illa I, Jiménez L, Ley Martos M, et al. Guía clínica de la enfermedad de Pompe de inicio tardío. *Rev Neurol* 2012;54(8):497-507.

9. Dubrovsky A, Fulgenzi E, Amartino H, Carlés D, Corderia J, de Vito E, Fainboim A y col. Consenso argentino para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Pompe. *Neurolarg* 2014;6(2):96-113.
10. Laforêt P, Nicolino M, Eymard PB, Puech JP, Caillaud C, Poenaru L, Fardeau M. Juvenile and adult-onset acid maltase deficiency in France: genotype-phenotype correlation. *Neurology* 2000;55(8):1122-8.
11. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, Loonen MC, Hop WJ, Reuser AJ, Van der Ploeg AT. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol* 2005;252(8):875-84.
12. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res* 2009;66(3):329-35.
13. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med* 2009;11(3):210-9.
14. Merk T, Wibmer T, Schumann C, Krüger S. Glycogen storage disease type II (Pompe disease): influence of enzyme replacement therapy in adults. *Eur J Neurol* 2009;16(2):274-7.
15. Forsha D, Li JS, Smith PB, Van der Ploeg AT, Kishnani P, Pasquali SK. Cardiovascular abnormalities in late-onset Pompe disease and response to enzyme replacement therapy. *Genet Med* 2011;13(7):625-31.
16. Yang-Feng TL, Zheng K, Yu J, Yang BZ, Chen YT, Kao FT. Assignment of the human glycogen debrancher gene to chromosome 1p21. *Genomics* 1992;13(4):931-4.
17. Shen J, Bao Y, Liu HM, Lee P, Leonard JV, Chen YT. Mutations in exon 3 of the glycogen debranching enzyme gene are associated with glycogen storage disease type III that is differentially expressed in liver and muscle. *J Clin Invest* 1996;98(2):352-7.
18. Shen JJ, YT Chen YT. Molecular characterization of glycogen storage disease type III. *Curr Mol Med* 2002;2(2):167-75.
19. Bao Y, Dawson TL Jr, Chen YT. Human glycogen debranching enzyme gene (AGL): complete structural organization and characterization of the 5' flanking region. *Genomics* 1996; 38(2):155-65.
20. Demo E, Frush D, Gottfried M, Koepke J, Boney A, Bali D, Chen YT, Kishnani PS. Glycogen storage disease type III-hepatocellular carcinoma a long-term complication? *J Hepatol* 2007;46(3):492-8.
21. Lee PJ, Deanfield J, Burch M, Baig K, McKenna W, Leonard J. Comparison of the functional significance of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy and glycogenosis type III. *Am J Cardiol* 1997;79(6):834-8.
22. Vertilus SM, Austin SL, Foster KS, et al. Echocardiographic manifestations of Glycogen Storage Disease III: increase in wall thickness and left ventricular mass over time. *Genet Med* 2010;12(7):413-23.
23. Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA, Santer R, Murphy E, McKiernan PJ, et al. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inher Metab Dis* 2016;39(5):697-704.
24. Dagli A, Sentner CP, Weinstein DA. Glycogen storage disease type III. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. (editors). *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington; 2010. pp. 1993-2015.
25. Lee PJ, Deanfield JE, Burch M, Baig K, McKenna WJ, Leonard JV. Comparison of the functional significance of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy and glycogenosis type III. *Am J Cardiol* 1997;79:834-8.
26. Akazawa H, Kuroda T, Kim S, Mito H, Kojo T, Shimada K. Specific heart muscle disease associated with glycogen storage disease type III: clinical similarity to the dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1997;18:532-3.
27. Tada H, Kurita T, Ohe T, et al. Glycogen storage disease type III associated with ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1995;130:911-2.
28. Dagli AI, Zori RT, McCune H, Ivsic T, Maisenbacher MK, Weinstein DA. Reversal of glycogen storage disease type IIIa-related cardiomyopathy with modification of diet. *J Inher Metab Dis* 2009;32:S103-6.
29. Valayannopoulos V, Bajolle F, Arnoux JB, Dubois S, Sannier N, et al. Successful treatment of severe cardiomyopathy in glycogen storage disease type III with D,L-3-hydroxybutyrate, ketogenic and high protein diet. *Pediatr Res* 2011;70:638-41.
30. Schene IF, Korenke CG, Huidekoper HH, Van der Pol L, Dooijes D, Breur JMPJ, et al. Glycogen Storage Disease Type IV: A Rare Cause for Neuromuscular Disorders or Often Missed? *JIMD Rep* 2019; 45:99-104.
31. Aksu T, Colak A, Tufekcioglu O. Cardiac Involvement in Glycogen Storage Disease Type IV: Two Cases and the Two Ends of a Spectrum. *Case Rep Med* 2012;2012:764286.
32. Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:27.
33. Szymańska E, Szymańska S, Truszkowska G, Ciara E, Pronicki M, Shin YS, et al. Variable clinical presentation of glycogen storage disease type IV: from severe hepatosplenomegaly to cardiac insufficiency. Some discrepancies in genetic and biochemical abnormalities. *Arch Med Sci* 2018;14(1):237-47.
34. Hogrel JY, Janssen JBE, Ledoux I, Ollivier G, Béhin A, Stojkovic T, et al. The diagnostic value of hyperammonaemia induced by the non-ischaemic forearm exercise test. *J Clin Pathol* 2017;70(10):896-8.
35. Cenacchi G, Papa V, Costa R, et al. Update on polyglucosan storage diseases. *Virchows Arch* 2019;475:671-86.

3.2.5 Mucopolisacaridosis tipo 1

Las mucopolisacaridosis (MPS) conforman un grupo de alteraciones genéticas hereditarias que generan un déficit en las enzimas que degradan los glicosaminoglicanos (previamente llamados mucopolisacáridos), los que se depositan en forma excesiva en los lisosomas de las células, llevando a una disfunción progresiva de tejidos y órganos, generando en algunos casos infiltración miocárdica.

El déficit de 11 diferentes enzimas producen 7 diferentes fenotipos de MPS que se heredan en forma autosómica recesiva como el tipo I (Sme. de Hurler, Hurler-Scheie o Scheie), III (Sanfilippo), IV (Morquio), VI (Maroteaux-Lamy), VII (Sly) y IX (Natowicz) o ligada al cromosoma X como el tipo II (Hunter) (1).

Las MPS son infrecuentes con una incidencia de 0,1 a 1,89 de cada 100.000 nacimientos aproximadamente. Dependiendo del fenotipo y del grado de déficit enzimático, la expectativa de vida varía desde la infancia hasta la 5.ª década de la vida, y se presentan en formas rápida o lentamente progresivas.

Las manifestaciones fenotípicas incluyen retardo del crecimiento, deformidad ósea y articular, compromiso del sistema nervioso central que puede incluir retardo del desarrollo intelectual o hipertensión endocraneal,

alteraciones de la visión con degeneración retinal y ceguera, alteración de la audición, patología respiratoria y enfermedad gastrointestinal como hepatoesplenomegalia y disfunción intestinal.

Las anomalías cardíacas se informaron para todas las MPS; sin embargo, son más comunes en los tipos I, II y VI, con una prevalencia de afectación del 60 al 100% de los pacientes estudiados.

Las MPS tipo I han sido las más estudiadas anatomopatológicamente, tanto por histología como microscopía electrónica. Se observa principalmente aumento de depósitos en las vacuolas, de diferentes glicosaminoglicanos presentes en tejidos normales cardíacos (endocardio, miocardio, sistema de conducción, válvulas, coronarias y tejido aórtico), como heparán, dermatán, condroitín o keratán sulfato. Otro mecanismo fisiopatológico propuesto es que los glicosaminoglicanos depositados inducen inflamación por la vía de los *toll-like receptors* y en consecuencia activan proteasas (2) (Tabla 1).

Tabla 1. Características de mucopolisacaridosis (MPS) con afección miocárdica

Tipo	Incidencia cada 10 ⁵ nacimientos	Edad al diagnóstico	Expectativa de vida	Deficiencia enzimática	Glicosaminoglicano asociado
MPS tipo I Hurler (H) Hurler- Scheie (H-S) Scheie (S)	0,11-1,67	H: < 1 año H-S: 3-8 años S: 10-20 años	H: muerte en infancia H-S: adolescencia o adultez temprana S: levemente reducida	Alfa-L-iduronidasa	Dermatán sulfato y heparán sulfato
MPS tipo II (Hunter)	0,1-1,07	1-2 años en forma rápidamente progresiva	Rápidamente progresiva: menor de 15 años Lenta: edad adulta	Iduronato-2-sulfatasa	Dermatán sulfato y heparán sulfato
MPS tipo VI (Maroteaux-Lamy)	0-0,38	Rápidamente progresiva: 1 a 9 años Lenta: > 5 años	Rápidamente progresiva: 2.a o 3.a década de la vida Lenta: 4.a o 5.a década de la vida	N-acetilgalactosamina -4-sulfatasa	Dermatán sulfato

Adaptado de Barunlin E y col. J Inherit Metab Dis 2011(2)

Los fenotipos cardíacos en las MPS tipos I, II y VI son los más característicos por su frecuencia y gravedad, y se los relaciona con la alteración del dermatán sulfato. Los síntomas cardíacos no son síntomas de presentación de la enfermedad, aunque su ausencia no descarta el compromiso cardíaco. En un estudio con confirmación ecocardiográfica de alteraciones estructurales en pacientes con MPS, solo 6 de 26 pacientes presentaban síntomas (3). Sin embargo, la afección cardiovascular es una parte importante del proceso de gravedad y causal de complicaciones y muerte. Las alteraciones más comunes son la hipertrofia y la enfermedad valvular. En las MPS tipo I, II y VI, el 50% de los pacientes tienen aumento de la masa ventricular, tanto concéntrica (tipos I y II) como excéntrica (tipo VI). Todos los pacientes presentan anomalías valvulares, principalmente insuficiencia de las válvulas izquierdas, más frecuente en la válvula mitral que en la aórtica. La disfunción ventricular sistólica es menos común, aunque posible, con insuficiencia cardíaca clínica. La enfermedad coronaria obstructiva no es poco frecuente en los tipos I y II. Diferentes informes describieron afección de grandes vasos como la aorta torácica o abdominal, que se presenta principalmente con disminución de la luz o coartación de aorta. Hay descriptos casos de hipertensión arterial por disminución de la luz de la aorta. En la MPS tipo I se han descripto dilataciones aneurismáticas de aorta ascendente o abdominal. Se debe a trastornos de la elastina y metaloproteinasas. Otras manifestaciones, aunque menos frecuentes, son los trastornos del ritmo y la conducción eléctrica (44% en el tipo VI y 7% en el tipo II). Estos incluyen taquiarritmias auriculares principalmente, pero también se han descripto bloqueos auriculoventriculares (AV) y muerte súbita arrítmica.

El compromiso miocárdico avanza en forma silente y contribuye a una mortalidad temprana (2,4).

Evaluación cardiovascular

Del interrogatorio se propone una lista de comprobación de 10 puntos para sospechar la enfermedad (4), principalmente dirigido a pediatras. Incluye historia familiar; malformaciones de columna, displasia de cadera, hernia inguinal, infecciones respiratorias, dimorfismos faciales, opacidad corneal o retinitis, enfermedad valvular; bloqueo AV en el electrocardiograma (ECG), aortopatía o coronariopatía.

El examen físico es dificultoso y tiene que ver con el desarrollo intelectual limitado. Es fundamental la toma de presión arterial en brazo derecho y miembros inferiores para descartar coartación aórtica, más allá de la búsqueda de soplos y cualquier consecuencia de un paciente con potencial enfermedad valvular, insuficiencia cardíaca o alteraciones de la conducción eléctrica. El electrocardiograma puede presentar microvoltaje, alteraciones de la conducción y/o arritmias. El ecocardiograma es fundamental en la evaluación cardiológica para el diagnóstico y la evolución. Se presenta como infiltración miocárdica (pseudohipertrofia), aunque es menos frecuente y notorio que en otras enfermedades por depósito. Las válvulas se pueden presentar redundantes y engrosadas, funcionalmente con insuficiencia. Sin embargo, en estadios más avanzados de la enfermedad, se pueden presentar calcificación y rigidez de las válvula y aparato subvalvular con signos de estenosis. Otros hallazgos incluyen signos de insuficiencia cardíaca y dilataciones o estenosis de grandes vasos. El monitoreo ambulatorio electrocardiográfico está indicado ante sospechas de arritmias complejas y la cinecoronariografía para descartar enfermedad coronaria cuando se sospecha. La frecuencia de evaluación se sugiere cada 1 o 2 años en el tipo I, y cada 1 a 3 años en el tipo II, aunque esto varía de acuerdo con el criterio del equipo médico de seguimiento (5) (Tabla 2).

Tabla 2. Alertas para cardiólogos propuestas para la sospecha de mucopolisacaridos

	Adultos Alerta roja	Pediátricos Alerta roja	Naranja	Amarilla
Cardíacos	Aortopatía no inflamatoria	Enfermedad Valvular Miocardiopatía.	Anormalidades electrocardiográficas. Aortopatía.	Coronariopatía. Fibroelastosis.
Sistémicos	Opacidad retiniana. Retinitis.	Malformación ósea de columna. Hernia inguinal + Infecciones respiratorias + Displasia de cadera.	Hernia inguinal + Displasia de cadera. Infecciones respiratorias + Displasia de cadera. Hernia inguinal + Infecciones respiratorias.	Defectos aislados.

Muy probable: combinación de alertas rojas cardíacas y sistémicas.

Probable: alertas naranjas cardíacas y sistémicas.

Posible: Alertas amarillas cardíacas y sistémicas.

Adaptado de Boffi y col., 2018 (4).

Tratamiento

En cuanto al tratamiento sistémico, las opciones son el trasplante de médula ósea o la terapia de reemplazo enzimático. El trasplante de células madre hematopoyéticas estaría indicado solo para la MPS tipo I de rápida progresión. En algunos informes han demostrado disminuir la masa ventricular izquierda, la hipertrofia septal pero no la insuficiencia valvular.

La terapia con reemplazo enzimático recombinante intravenoso está disponible y aprobada para los tipos I (laronidasa), II (idursulfasa) y VI (galsulfasa). Cuanto más temprano en la evolución de la enfermedad se aplique, más chances de estabilizar o enlentecer la progresión de la enfermedad. No hay evidencia fuerte que demuestre regresión de la alteración cardiovascular con este tipo de terapia. Se ha utilizado previa al trasplante de células madre para reducir la masa de glicosaminoglicanos.

Las terapias específicas para la enfermedad cardiovascular fueron descriptas en diferentes informes de casos; sin embargo, no hay consenso ni guías de recomendación, dadas la rareza de la enfermedad y la variabilidad de la patología cardiovascular para tratar. Se han descripto casos de tratamiento farmacológico con IECA/ARA II en series pequeñas de pacientes con insuficiencia valvular mitral, aórtica y con insuficiencia cardíaca o hipertensión

arterial. La cirugía valvular se realiza frecuentemente en pacientes con MPS tanto pediátricos como adultos con formas lentas de progresión, aunque predomina la opción de un seguimiento con tratamiento conservador no quirúrgico (5,6).

CONCLUSIÓN

La afección cardíaca en las MPS es parte del espectro clínico de esta enfermedad genética sistémica, principalmente por su baja prevalencia; lo que se conoce se debe a informes de casos. El manejo de la afección de la enfermedad cardiovascular no difiere del manejo estándar de cada patología, teniendo en cuenta que un diagnóstico precoz puede mejorar la supervivencia de estos pacientes.

Mensajes para recordar

Es una enfermedad de almacenamiento lisosomal poco común causada por la actividad deficiente de la esfingomielinasa ácida y la acumulación de esfingomielina dentro de las células del sistema monocito-macrófago.

Afecta el bazo, hígado, pulmón y corazón. A nivel cardíaco: afectación valvular, coronaria, generando insuficiencia valvular y disfunción ventricular leve.

El diagnóstico se basa en la detección de la actividad de la EMA, y secuenciación del gen SMPD1.

El tratamiento es sintomático o a través de la inhibición farmacológica de sustratos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sweet ME, Mestroni L, Taylor M. Genetic Infiltrative Cardiomyopathies. *Heart Fail Clin* 2018; 14(2):215-24. Doi: 10.1016/j.hfc.2017.12.003
2. Braunlin EA, Harmantz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr J, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis* 2011;34:1183-97. Doi: 10.1007/s10545-011-9359-8.
3. Leal GN, De Paula AC, Leone C, Kim CA. Echocardiographic study of pediatric patients with mucopolysaccharidosis. *Cardiol Young* 2010;20:254-61.
4. Boffi L, Russo P, Limognelli G. Early diagnosis and management of cardiac manifestations in mucopolysaccharidoses: a practical guide for paediatric and adult cardiologist. *Ital J Pediatr* 2018;44(Supl 2):122. Doi: 10.1186/s13052-018-0560-3.
5. Martins AM, Dualibi AP, Norato D, Takata ET, Santos ES, Valadares ER, et al. Guidelines for the management of Mucopolysaccharidosis Type I. *J Pediatr* 2009;155(4 Suppl): S32-46. Doi: 10.1016/j.jpeds.2009.07.005.
6. Poletto E, Pasqualim G, Giugliani R, Matte U, Baldo G. Effects of gene therapy on cardiovascular symptoms of lysosomal storage diseases. *Genet Mol Biol* 2019; 42(Suppl 1):261-85. Doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2018-0100.

3.2.6 Enfermedad de Niemann-Pick

La Enfermedad de Niemann-Pick (ENP) es una enfermedad de almacenamiento lisosomal poco común causada por la actividad deficiente de la esfingomielinasa ácida y la acumulación de esfingomielina dentro de las células del sistema monocito-macrófago. Se hereda como rasgo autosómico recesivo y resulta de mutaciones alélicas del gen de la esfingomielinasa ácida (1,2).

La clasificación de la Enfermedad de Niemann-Pick se basa en dos tipos (3) (Tabla 1).

La ENP tipo I, causada por el déficit de la enzima esfingomielasa ácida (EMA) que se encuentra en los lisosomas y normalmente degrada la esfingomielina, deriva en acumulación de esta sustancia en las células causando malfuncionamiento de diferentes órganos. El déficit primario es consecuencia de una mutación en el gen SMPD1, en el brazo corto del cromosoma 11. La incidencia de este grupo es aproximadamente 1 cada 250 mil nacidos vivos (4).

Tabla 1. Clasificación de la Enfermedad de Niemann-Pick (3).

Categorías	Tipos	Causa
Tipo I	ENP-A	Déficit de esfingomielasa ácida (EMA)
	ENP-B	
Tipo II	ENP-C1	Defecto en el transporte de lipoproteínas de baja densidad derivadas del colesterol

- ENP-A: comienzo neonatal y muerte temprana entre los 2-3 años.
- ENP-B: edad de diagnóstico variable, suele comenzar más allá de los 6 años o incluso en la edad adulta. La primera manifestación es la hepatoesplenomegalia.

La ENP tipo II, debida a un defecto en el transporte de lipoproteínas de baja densidad (LDL) derivadas del colesterol, provoca acumulación de colesterol libre de glucosfingolípidos en los lisosomas. En forma secundaria cursa con un descenso de la EMA y consiguiente acumulación de esfingomielina en las células. Los lípidos se acumulan en numerosos órganos y tejidos, especialmente en hígado, bazo y cerebro (4).

Los órganos afectados en todos los pacientes con deficiencia de EMA son el bazo, el hígado y el pulmón. Las células espumosas llenas de lípidos se pueden detectar fácilmente en estos tejidos, así como en las vías respiratorias pulmonares. El inicio y la gravedad de la enfermedad pulmonar en la ENP Tipo I son muy variables y esto se debe principalmente a la infiltración de células inflamatorias en las vías respiratorias. Estos pacientes a menudo presentan hallazgos hematológicos y lípidos plasmáticos anormales como plaquetopenia, HDL muy bajas y LDL-C y triglicéridos altos. Si bien no se comprende con exactitud, se evidenciaron calcificaciones cardíacas tempranas y enfermedad cardiovascular en algunos pacientes (4).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en el tipo B son hepatoesplenomegalia, hiperlipidemia y enfermedad pulmonar infiltrativa. También se ha informado enfermedad cardíaca, disfunción hepática, compromiso retiniano, retraso en el crecimiento y manifestaciones esqueléticas como osteoporosis y osteopenia (2). Unos subgrupos de pacientes sobreviven a la primera infancia, pero tienen hallazgos neurológicos progresivos que incluyen ataxia, grados variables de retraso en el desarrollo y neuropatía periférica (2).

El pulmón es órgano blanco de la enfermedad y contribuye a la morbilidad y mortalidad en los pacientes tipo B. En la radiografía de tórax se pueden observar infiltrados intersticiales con cambios reticulonodulares y áreas de vidrio deslustrado (5,6). La enfermedad pulmonar se relaciona con la acumulación de esfingomielina en macrófagos alveolares. De acuerdo con el grado de afectación es la profundidad de los síntomas (7).

La enfermedad cardíaca incluye la enfermedad cardíaca valvular, así como la enfermedad arterial coronaria. Esto último presumiblemente esté relacionado con el perfil lipídico aterogénico que se encuentra en la mayoría de los pacientes afectados por ENP-B, mientras que se desconoce el mecanismo preciso de la enfermedad cardíaca valvular (8).

No existen muchos datos sobre el compromiso cardíaco, más allá de las válvulas o las arterias coronarias. En un trabajo de McGovern, los hallazgos cardíacos incluyeron bradicardia sinusal, hipertrofia ventricular izquierda, trastornos de conducción o bloqueos intraventriculares inespecíficos (9). En el ecocardiograma, los pacientes adultos presentaron anormalidades en el 50% de los casos. El hallazgo más habitual es la regurgitación mitral y, en un pequeño número de casos, disfunción ventricular leve. También se describió la presencia de regurgitación aórtica (10). No se encontraron datos a gran escala sobre disfunción diastólica ni tampoco sobre la acumulación de esfingomielina a nivel cardíaco.

El diagnóstico primario de la ENP A y B se realiza mediante la evaluación de la actividad de la EMA en leucocitos y fibroblastos, medición de transaminasas, bilirrubina y perfil lipídico. En caso actividad enzimática disminuida se debe proceder a la secuenciación del gen SMPD1 y el análisis de su posible mutación (11). Para el diagnóstico de ENP-C, el diagnóstico se realiza mediante la demostración de alteración en la esterificación de colesterol en muestra de fibroblastos en biopsia de hígado o piel y tinción de filipina (12). Actualmente los estudios con biomarcadores y pruebas moleculares para los genes NPC1/C2 ayudaron a mejorar el diagnóstico (10,13).

El tratamiento se basa en prevenir los síntomas y la progresión, en la ENP-C. Existen algunas terapias sobre inhibición farmacológica de la acumulación de sustrato, aumento de funcionalidad de proteínas defectuosas, etc. No existe cura o tratamiento para la ENP-A y B. Se desconoce el efecto a nivel cardiovascular (14).

Mensajes para recordar

Enfermedad poco frecuente, con un pico entre los 50 y 60 años.

Sobrevida luego del diagnóstico a 5 años del 64%.

Con características histopatológicas, clínicas y ecocardiográficas similares al resto de las miocardiopatías restrictivas.

Hay descripta penetrancia familiar, herencia autosómica dominante.

Diagnóstico diferencial con otras MR (amiloidosis) y pericarditis constrictiva.

BIBLIOGRAFÍA

- Schuchman E, Desnick RJ. Niemann-Pick disease types a and b: acid sphingomyelinase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 2001.
- McGovern M, Lippa N, Bagiella E, Schuchman EH, Desnick RJ, Wasserstein MP, et al. Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease. *Genet Med* 2013;15:618-23.
- Wasserstein MP, Aron A, Brodie SE, Simonaro C, Desnick RJ, McGovern MM. Acid sphingomyelinase deficiency: prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease. *J Pediatr* 2006;149:554-9.
- Schuchman E, Desnick R. Types A and B Niemann-Pick Disease. *Mol Genet Metab* 2017;120(1-2):27-33.
- Stern G. Niemann-Pick's and Gaucher's diseases. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20 (Suppl 1):S143-6.
- Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, Hossain S, Wallenstein S, Lamm C, et al. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 2004;114:e672-e677.
- Nicholson AG, Florio R, Hansell DM, Bois RM, Wells AU, Hughes P, et al. Pulmonary involvement by Niemann-Pick disease. A report of six cases. *Histopathology* 2006;48:596-603.
- McGovern MM, Pohl-Worgall T, Deckelbaum RJ, Simpson W, Mendelson D, Desnick RJ, et al. Lipid abnormalities in children with types A and B Niemann Pick disease. *J Pediatr* 2004;145:77-81.
- McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, Bembi B, Vanier MT, Mengerl E, et al. A Prospective, Cross-sectional Survey Study of the Natural History of Niemann-Pick Disease Type B. *Pediatrics* 2008; 122(2):e341-e349.
- Millat G, Baïlo N, Molinero S, Rodríguez C, Chikh K, Vanier MT, et al. Niemann-Pick C disease: use of denaturing high performance liquid chromatography for the detection of NPC1 and NPC2 genetic variations and impact on management of patients and families. *Mol Genet Metab* 2005;86:220-32.
- Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, Wilcox WR. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genetics in Medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* 2011;13(5):457-84.
- Patterson M. Niemann-Pick Disease Type C. *GeneReviews®*. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (editors). Seattle (WA): University of Washington; 2000. pp.1993-2017.
- Park WD, O'Brien JF, Lundquist PA, Kraft DL, Vockley CW, Karnes PS, et al. Identification of 58 novel mutations in Niemann-Pick disease type C: correlation with biochemical phenotype and importance of PTC1-like domains in NPC1. *Hum Mutat* 2003;22:313-25.
- Matencio A, Navarro-Orcajada S, González-Ramón A, García-Carmona F, López-Nicolás JM. Recent advances in the treatment of Niemann pick disease type C: A mini-review. *Int J Pharm* 2020;584:119440.

3.3 Miocardiopatías restrictivas no infiltrativas

3.3.1 Miocardiopatía restrictiva idiopática

La miocardiopatía restrictiva idiopática (MPRI) es una enfermedad infrecuente que ocurre a cualquier edad. En las distintas series, la media de edad está entre la quinta y la sexta década con distribución similar en ambos sexos. La sobrevida a los 5 años es de 64% y no se ha visto modificada en forma significativa en los últimos años (1,2). También puede presentarse en niños en quienes el pronóstico parece aún más ominoso (3).

Si bien no hay una clara definición de su histología, existen hallazgos que son comunes a otras miocardiopatías restrictivas. El deterioro de la distensibilidad (*compliance*) miocárdica no puede explicarse por la presencia de hipertrofia miocárdica, efecto de la enfermedad coronaria, ni de procesos infiltrativos. Se suele observar fibrosis intersticial, de extensión variable. En general, los hallazgos son inespecíficos (4). Además, como mecanismo implicado en la patogenia, se han observado aumento de la sensibilidad de los miofilamentos al calcio, aumento del depósito del colágeno tipo III y marcado depósito de desmina (5).

Se han descrito casos familiares con herencia autosómica dominante de penetrancia variable. También se informaron familias con afección del músculo esquelético a nivel distal de las extremidades y bloqueos auriculo-ventriculares (6,7).

La miocardiopatía restrictiva idiopática se sospecha cuando los pacientes consultan por disnea desproporcionada al deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo (FSVI). Se observan ventrículos con fracción de eyección (FEy) preservada y grosor parietal y dimensiones normales. Se deben descartar otras causas frecuentes de cardiopatías, como la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria, valvular, hipertrófica o por depósito. Clínicamente se presentan con disnea, fatiga y dolor precordial sin evidencia de enfermedad coronaria. La presencia de soplos de regurgitación mitral y tricuspídea, de tercer ruido y un choque de la punta prominente puede ayudar a diferenciarla de la pericarditis constrictiva. Suelen presentar ingurgitación yugular. El electrocardiograma (ECG) no muestra hallazgos significativos. Tampoco se observa hipertrofia ventricular izquierda ni bajo voltaje. Es muy frecuente la fibrilación auricular y los trastornos inespecíficos del ST-T. Presentan como carácter distintivo una hemodinamia con fisiología restrictiva que se evidencia con el Doppler cardíaco y que también permite diferenciar entre restricción y constricción (1).

Otro diagnóstico diferencial que deberá hacerse es con aquella fisiología restrictiva que aparece en el estadio final de enfermedades valvulares, miocárdicas, hipertensiva, isquémica o de depósito, como la amiloidosis. También es importante el diagnóstico diferencial con la pericarditis constrictiva que se presenta con un patrón hemodinámico semejante, pero con la salvedad de que esta última puede tratarse mediante la cirugía, mientras que en la MPRI el tratamiento es insuficiente.

3.3.2 Miocardiopatía diabética

Desde hace años se reconoce que la diabetes mellitus (DM) puede ser la causa de una miocardiopatía, independientemente de la presencia concomitante de enfermedad coronaria o hipertensión arterial o ambas. La DM puede producir dos fenotipos diferentes, una miocardiopatía dilatada con deterioro de la FSVI o una miocardiopatía restrictiva con dimensiones y FSVI conservadas (8). La primera suele expresarse clínicamente como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr) y la segunda con FEy preservada (ICFEp); esta última es la que tiene más prevalencia de DM. Aproximadamente el 45% de los pacientes con ICFEp son diabéticos (9).

Al comparar los pacientes con ICFEp con DM y sin ella se observa mayor riesgo de hospitalización, mayor morbilidad (hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad, ACV, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]), trastornos en la reserva cronotrópica, mayor inflamación, vasoconstricción, oxidación, efecto profibrótico, peor tolerancia al ejercicio especialmente mediado por factores periféricos (10). Sin embargo, en la mayor parte de las publicaciones no discriminan si la diabetes se asocia a hipertensión arterial y/o enfermedad coronaria que –sin duda– son las que, en acción conjunta con la DM, desarrollan la miocardiopatía.

Múltiples alteraciones involucran a esta miocardiopatía, no solo la disfunción diastólica y de la reserva sistólica, sino también una alteración de la función auricular, del tono autonómico, disfunción endotelial y del músculo esquelético. El perfil de biomarcadores apoya la hipótesis de un fenotipo proinflamatorio con disfunción endotelial consecuente, a diferencia de los marcadores de estiramiento que se observan en la ICFEr (11). Se postulan como causa de la miocardiopatía por DM una microangiopatía y un trastorno del metabolismo a nivel miocárdico (12).

El fenotipo típico de la miocardiopatía diabética es sexo femenino, paciente anciana, obesa con DM tipo II, con ventrículo izquierdo pequeño, fracción de eyección normal, engrosamiento parietal, aumento de las presiones de llenado y dilatación de la aurícula izquierda, descripción que remite a un fenotipo restrictivo y no dilatado. Ambas formas de presentación son indistinguibles al interrogatorio y el examen semiológico, por lo que es de fundamental importancia el apoyo de imágenes, en especial la ecocardiografía, ya que permite no solo evaluar dimensiones y contractilidad, sino, además, descartar otras enfermedades que pudieran justificar el síndrome de insuficiencia cardíaca. Actualmente, como adyuvante al diagnóstico por imágenes, el Doppler tisular también permite estimar, mediante los patrones de llenado y otras variables (relación E/e', volumen de la aurícula izquierda, velocidad del *jet* de regurgitación transtricuspidal) si la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo es normal o no (13).

Cabe destacar que no es infrecuente que el cardiólogo sea el primero en definir la presencia de DM o, al menos, intolerancia oral a la glucosa en estos pacientes. En tal contexto, y conociendo el lento y progresivo daño que genera esta enfermedad, también sobre el miocardio, es fundamental mencionar los avances que ha habido en cuanto a tratamiento de la DM y la prevención de enfermedad cardiovascular. Hoy contamos con fármacos que han demostrado, en los pacientes de alto riesgo, reducir los eventos cardiovasculares mayores, la internación por insuficiencia cardíaca, la muerte cardiovascular, la progresión a la insuficiencia renal crónica independientemente de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1C): los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) (liraglutida y dulaglutida) y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) (empaglifozina, canaglifozina y dapaglifozina). En particular, si recibimos un paciente diabético con insuficiencia cardíaca, el recurso terapéutico para considerar, además del control estricto de los factores de riesgo antes mencionados, serían los inhibidores del SGLT2 (14). Estos fármacos hoy forman parte del arsenal terapéutico de la ICFEr, aun en pacientes no diabéticos. En los pacientes diabéticos con ICFEp, los inhibidores del SGLT2 tienen indicación por ser enfermos con alto riesgo cardiovascular.

3.3.3 Esclerodermia

En la esclerodermia (ES), enfermedad que causa un crecimiento anormal del tejido conectivo, la afectación cardíaca es la causa más importante de morbilidad empobreciendo su pronóstico (15). La prevalencia es baja, ya que los síntomas son muy leves e inespecíficos y se presentan en fases tardías. Sin embargo, aumenta al realizar estudios ecocardiográficos como pesquisa, y más aún durante la realización de autopsias (16). Dependiendo de la técnica de diagnóstico utilizada, las revisiones sugieren una incidencia clínica de afección cardíaca entre 15 y 35% de los pacientes con diagnóstico de ES (15).

La ES limitada a la piel tiene menor riesgo de desarrollar afección miocárdica que la difusa (17). Esta última puede involucrar al pericardio, miocardio, arterias coronarias, sistema de conducción y/o válvulas cardíacas. La presencia de síntomas y signos son de mal pronóstico, pudiendo presentarse con disnea, palpitaciones, dolor precordial, síncope y signos de insuficiencia cardíaca (16,18).

Esta enfermedad reumatológica puede afectar el corazón de dos formas, directa e indirectamente. En la forma de afección directa se observa un compromiso miocárdico donde la fibrosis en parches es su signo patognomónico; en la anatomía patológica se encuentra la llamada “necrosis en banda de contracción”; esta es de disposición irregular y puede afectar ambos ventrículos (15-17). Dicha necrosis se debería a espasmos vasculares intermitentes o “fenómeno de Raynaud miocárdico”, que causa eventos de isquemia-reperusión, destruyendo el músculo normal y reemplazándolo por fibrosis. Esta hipótesis es respaldada por observaciones en autopsias, en las que las arterias coronarias epicárdicas se encuentran normales (15,19). Esta fibrosis produciría hipertrofia

ventricular izquierda, así como disfunción tanto sistólica como diastólica en ambos ventrículos. La detección en fases tempranas de estas alteraciones es importante, sobre todo de la disfunción diastólica, que ocurre mucho antes que la sistólica, permitiendo predecir el desarrollo de daño cardíaco en forma temprana. Se ha visto que esto ocurre en un 50% de los pacientes (19). Handa y col. encontraron que las disfunciones diastólicas y sistólicas coexistieron en el 21% de los pacientes con ES asintomática (20). Los niveles circulantes de VCAM-1 (molécula de adhesión vascular) podrían ser un marcador de la gravedad de la disfunción diastólica en esta patología (19).

Entre las formas indirectas de afección miocárdica asociadas a la ES encontramos la insuficiencia cardíaca congestiva que ocurre en menos del 5% de los pacientes con ES avanzada. La disfunción sistólica es asintomática en la mayoría de los casos. También se puede observar hipertensión pulmonar, así como hipertensión sistémica con la consecuente disfunción ventricular que ella generaría (16).

En resumen, la miocardiopatía secundaria a ES es una miocardiopatía restrictiva, debido a la alteración de la función diastólica con una función sistólica que generalmente es normal.

Entre los estudios complementarios que se utilizan para valorar la alteración en la relajación, en la microcirculación coronaria y en la funcionalidad miocárdica, encontramos métodos invasivos y no invasivos.

Un método complementario para medir la reserva coronaria de forma no invasiva es el ecocardiograma-Doppler con estrés farmacológico con adenosina. Dos análisis italianos utilizaron este estudio en pacientes con ES y en ambos observaron una reducción significativa de la reserva de flujo coronario (21, 22). A su vez, el ecocardiograma es capaz de mostrar la alteración de la función diastólica ventricular, evidenciando así la rigidez causada por la fibrosis miocárdica. Esta queda demostrada al observarse un llenado ventricular alterado, con la consecuente aparición de eventos secundarios como el agrandamiento auricular, congestión venosa y edema. Esto puede verse tanto a nivel del ventrículo izquierdo como del derecho (15). La resonancia magnética cardíaca se convirtió en una técnica sensible para identificar la enfermedad cardíaca por ES ya que ha identificado con mayor certeza los hallazgos en autopsias. Las técnicas de imagen incluyen la mejora de anomalías en el realce tardío con gadolinio para evaluar la fibrosis miocárdica, imágenes en T2 para identificar lesiones inflamatorias, índice de perfusión (microvasculatura) y mediciones precisas de las dimensiones y volúmenes de la cámara para evaluar la fracción de eyección o el tamaño de las cámaras, lo que la hace más sensible que el ecocardiograma (15).

Entre los métodos invasivos se ha evaluado la valoración de la reserva de flujo coronario (FFR). Esta corresponde a la relación entre el flujo coronario durante la vasodilatación máxima y el estado basal. En caso de existir fenómeno de Raynaud miocárdico, esta se encontraría alterada, siempre y cuando no exista aterosclerosis coronaria epicárdica (19).

Como tratamiento se ha observado que la reducción de la poscarga, con la utilización de fármacos aprobados para la insuficiencia cardíaca, ha mostrado mejoría en este tipo de pacientes, sobre todo en la reducción de la fibrosis miocárdica. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que estos resultados carecen de grandes poblaciones de estudio (15). De otros fármacos se ha evaluado el aumento en su régimen de inmunosupresión, pero sin una indicación específica (23).

Mensajes para recordar

Es una de las formas de presentación de la agresión de la diabetes sobre el corazón.

Generada por la conjunción de fenómenos de microangiopatía y disfunción endotelial, más prevalente en mujeres mayores y con índice de masa corporal (IMC) elevado.

El patrón ecocardiográfico y las manifestaciones clínicas no difieren del resto de los cuadros de ICFSp, con un fenotipo típico restrictivo.

3.3.4 Miopatías miofibrilares

Las miopatías miofibrilares (MMF) son un grupo de enfermedades distróficas musculares de tipo hereditario, autosómicas dominantes (la mayoría); los genes involucrados son DES, CRYAB, LDB3/ZASP, MYOT, FLNC, BAG3, PLEC y más raramente KY y PYROXD1 (32-35). Todos estos genes codifican proteínas que funcionan en asociación o dentro de los discos Z, importantes en el mantenimiento de la integridad del sarcómero: todas las mutaciones de MMF han sido rastreadas hacia las proteínas asociadas al disco Z, llamadas desmina, α B-crystalina, miotilina, ZASP, filamina C y BAG3 (34). Las MMF están caracterizadas por un patrón patológico distintivo de desorganización miofibrilar empezando en los discos Z, con acumulación anormal de productos de degradación miofibrilar y de proteínas sarcoplásmicas, presencia de vacuolas y expresión ectópica de múltiples proteínas en regiones fibrilares anormales y, a veces, material congofílico (33). La edad de aparición es variable, en un rango que va desde la niñez temprana hasta avanzada la adultez (34).

En cuanto a los hallazgos clínicos, comparten ciertas características. Incluyen debilidad muscular lentamente progresiva, que puede ser de predominio distal, proximal o mixta (según el gen afectado), con algunos patrones de

grupos musculares típicos. De manera tardía, pueden comprometer hasta músculos del tronco y cuello. Algunos pueden acompañarse de miocardiopatías y de insuficiencia respiratoria. Los síntomas adicionales incluyen defectos sensoriales, rigidez de músculos esqueléticos, calambres musculares y dolores (32-34,36). Las miocardiopatías se informan en 1/3 de los pacientes con MMF. El corazón está involucrado en muchas de estas enfermedades en donde el fenotipo cardíaco incluye casi todos los tipos de cardiomiopatías, defectos de conducción con miocardiopatías y sin ellas, y taquiarritmias supraventriculares y ventriculares, sobre todo en las desminopatías (32,34,36). La disfunción diastólica es común en los fenotipos hipertróficos y es uno de los marcadores diagnósticos de las miocardiopatías restrictivas (cuando se asocia con la presencia de volúmenes diastólicos normales o reducidos, grosor de la pared ventricular normal y aurículas agrandadas). La presentación cardiológica como miocardiopatía restrictiva marca un pobre pronóstico. Muchos de estos pacientes requieren trasplante cardíaco, incluso a edades muy tempranas; este tratamiento suele tener la misma evolución, en comparación con pacientes sin MMF. Sin embargo, está limitado por la gravedad del compromiso sistémico (32,37,38).

Como parte de los estudios complementarios se pueden hacer análisis de enzimas cardíacas. Los niveles de CK suelen estar aumentados de manera leve o moderada, pero los valores normales no descartan el diagnóstico (34,36). También puede realizarse un electromiograma (EMG); su patrón es típicamente miopático, con posibilidad de actividad espontánea y miotonía. Rara vez pueden observarse, además, potenciales neurogénicos de la unidad motora o enlentecimiento de la conducción nerviosa (33). El diagnóstico de MMF se hace a través de biopsia muscular. Muchas veces, lo que se observa es la disrupción de diferentes proteínas que interconectan las bandas Z y causan acumulación de productos de degradación que se observan en el músculo esquelético y en biopsias endomiocárdicas (33,39). Un sistema que se aplica ampliamente para precisar fenotipo y genotipo específicos es el que se propone en el "MOGES" (sistema utilizado en general para todas las miopatías), donde M es características morfofuncionales, O es órgano comprometido, G es patrón de herencia genética o familiar, E es información de la etiología y S es estado funcional (27).

Particularmente en la desminopatía, la mutación es la del gen DES. Además de la miopatía distal puede presentarse con miopatía generalizada, debilidad proximal o síndrome escapuloperoneo. Usualmente está combinada con cardiomiopatía y trastornos de conducción que pueden ser malignos. Aproximadamente un 25% de los pacientes sufren insuficiencia respiratoria. Los síntomas suelen empezar clásicamente entre los 20 y 30 años. Las primeras manifestaciones involucran el compromiso de músculos peroneos con debilidad del pie. Los síntomas gradualmente van progresando a proximal y a miembros superiores. La acumulación abundante de depósitos de inmunorreactivos de desmina y material granulofilamentoso a nivel ultraestructural se considera un rasgo patognomónico morfológico (34).

En cuanto a la miopatía mutada distal alfa-B cristalina, es una entidad rara dentro de las MFM. Se trata de una miopatía generalizada, proximal y distal, que causa disfonía, cataratas y disartria; se presenta con compromiso respiratorio y cardíaco. La mediana de edad de aparición son los 40 años (35).

Otra de las MMF en donde se conoce compromiso miocardiopático es la de tipo BAG3. La mayoría es causada por compromiso del gen Pro209Leu. La expresión de la proteína codificada por este gen es alta en el músculo cardíaco y esquelético, y reducida en otros tejidos; y se localiza en el disco Z. Se manifiesta con debilidad muscular rápidamente progresiva, en la 1.ª y/o 2.ª década de vida, miocardiopatía con predominio restrictivo, polineuropatía axonal y enfermedad pulmonar restrictiva grave que lleva a insuficiencia respiratoria. El compromiso cardíaco requiere también trasplante cardíaco como única opción terapéutica, incluso previo a cualquier manifestación clínica neuromuscular (40-42).

3.3.5 Pseudoxantoma elástico

El pseudoxantoma elástico (PXE) es una enfermedad metabólica multisistémica, con herencia autosómica recesiva, causada por la mutación del gen ABCC6, en donde la calcificación distrófica (acumulación anormal de complejos de calcio/fosfato) lleva a manifestaciones cutáneas, oculares y cardiovasculares, entre otras (43).

Toda la evidencia publicada sugiere que en el PXE existen niveles disminuidos de pirofosfato en plasma, siendo esta una de las mejores explicaciones fisiopatológicas. Los depósitos en el PXE consisten en fosfato de calcio e hidrógeno, hidroxipatita cálcica y, menos frecuentes, precipitaciones de hierro (43,44).

Los signos y síntomas clínicos se deben a la acumulación de estructuras elásticas pleiomórficas en dermis con esa mineralización progresiva. El PXE ha demostrado heterogeneidad interfamiliar e intrafamiliar considerable, y, consecuentemente, se requiere el diagnóstico específico para la clasificación apropiada y sus implicancias pronósticas.

En 2008, Vanakker y col. clasificaron a los pacientes en categorías "definitivo", "probable" y "improbable", basadas en la evaluación dermatológica y el examen oftálmico (45).

Para algunos autores, los criterios diagnósticos para tener en cuenta son: a) examen de la piel por un dermatólogo o médico de familia con experiencia en PXE; b) biopsia de piel de una lesión, o, si no se puede realizar, de cara lateral del cuello o de cicatriz, teñida con hematoxilina-eosina, Verhoeff-Gieson (para elastina) y von Kossa

(para depósitos cálcicos); c) fundoscopia por oftalmólogo con experiencia en estrías angioides, *peau d'orange*, degeneración macular, signos de “cometas” y “alas”; d) análisis de mutación del gen ABCC6 (43).

La prevalencia de PXE ha sido estimada en 1 cada 100.000 pacientes y 1 cada 25.000, con leve predominio femenino (46).

Si el diagnóstico de PXE no es definitivo en individuos sospechosos, por debajo de los 30 años, la enfermedad deberá considerarse provisional, y el control clínico deberá realizarse cada 5 años (43).

Las manifestaciones clínicas son tardías. Los hallazgos cutáneos tempranos, frecuentemente el primer signo diagnóstico de PXE, son sutiles y habitualmente no reconocidos hasta la 2.^a o 3.^a década de vida. Usualmente, los pacientes no son diagnosticados hasta la aparición de complicaciones oculares o vasculares (44). Los primeros signos clínicos de PXE, que suelen aparecer típicamente en la infancia o la adolescencia o en ambas etapas, son casi siempre unas pápulas pequeñas (10 mm, aproximadamente) y amarillas en nuca y cara lateral de cuello y áreas de flexión (axilas, fosa antecubital, áreas periumbilical, inguinal y poplíteas) (47,48). Las mucosas oral, vaginal y rectal también pueden estar afectadas. Las pápulas, que inicialmente están aisladas o en parches, se fusionan en placas reticuladas a medida que la enfermedad progresa, dando a la piel el aspecto de adoquín, y se vuelve suelta y arrugada (46). Las fibras elásticas de la capa media se encuentran acortadas, fragmentadas, agrupadas y calcificadas. La microscopia electrónica de piel demuestra depósitos minerales voluminosos, a veces de tipo aguja, que disrumpen y rompen las fibras elásticas, particularmente en la capa media de la dermis. Se ha informado presencia de fibrillas irregulares de colágeno en piel, miocardio y pericardio (43,49).

El signo clínico característico a nivel ocular es la presencia de estrías angioides en retina, sobre todo luego de 20 años de enfermedad, de color variable (rojas, marrones o grises) y reflejan lesiones en la membrana de Bruch (capa más interna de la membrana elástica coroidea). Puede desencadenar la neovascularización coroidea y, por último, pérdida de la visión central y ceguera en los estadios avanzados de la enfermedad. Se ha informado que las estrías angioides usualmente están precedidas por cambios de tipo *peau d'orange* en retina, en la región temporal de la regional macular. El signo de *peau d'orange* se encuentra en el 96% de los pacientes con signos dermatológicos de PXE. También se describen lesiones “en cola de cometa”, “perforadas” y “en alas” (46). Los hallazgos oftálmicos de PXE son habitualmente inequívocos, pero en adultos en quienes no se hayan detectado estrías angioides o en quienes las estrías no son de características típicas puede realizarse la angiografía fúndica con fluoresceína o la angiografía verde de indocianina (43,46).

Los pacientes suelen presentar lesiones en las paredes de las arterias, de mediano y pequeño calibre, que derivan en claudicación intermitente y enfermedad arterial periférica. Estas lesiones suelen ser básicamente la mineralización por calcio/fosfato del tejido conectivo, tan característico de esta enfermedad metabólica. A excepción de la claudicación intermitente, las demás manifestaciones vasculares suelen ser evidentes luego de años de la aparición de las lesiones oftálmicas y cutáneas (50). Otras manifestaciones vasculares son pérdida de pulso periférico, hipertensión renovascular, hemorragias digestivas altas, episodios de angina intestinal, enfermedad coronaria que se presenta con angina de pecho y, menos frecuente, infarto agudo de miocardio. La enfermedad cerebrovascular se presenta como episodios de accidentes isquémicos transitorios y demencia multiinfarto. Estos hallazgos resultan de una mineralización progresiva de la media elástica y de la íntima, fundamentalmente en arterias de mediano calibre, asociada con hiperplasia de la íntima y estrechamiento arterial, así como mineralización de otros tejidos cardiovasculares (46,50).

Si bien en la bibliografía no existen descripciones específicas sobre el comportamiento miocárdico en el PXE, se podría interpretar que el compromiso vascular descrito de vasos de pequeño y mediano calibre, generando eventos isquémicos, también se produce en el miocito, llevando entonces a una miocardiopatía restrictiva secundaria a isquemia miocárdica, con compromiso de su relajación.

No existe un tratamiento específico para las manifestaciones sistémicas de PXE⁴³.

Mensajes para recordar

Enfermedad metabólica multisistémica con herencia autosómica recesiva. Lleva a calcificación distrófica.

Manifestaciones cutáneas, oculares y cardiovasculares.

Afectación de arterias medianas y pequeñas: claudicación intermitente y enfermedad arterial periférica.

Otras manifestaciones: pérdida de pulso periférico, hipertensión arterial renovascular, hemorragias digestivas altas, angina intestinal, enfermedad coronaria.

3.3.6 Trastornos de las proteínas sarcoméricas

El sarcómero (unidad contráctil del músculo estriado) consta de miofibrillas situadas entre 2 discos Z. Estas miofibrillas son, entre otras, la titina y la desmina (proteínas estructurales) y el complejo troponina y la actina cardíaca (proteínas contráctiles). Esta última forma los filamentos delgados del sarcómero, que se extienden horizontalmente desde los discos Z, interactuando entre los sarcómeros adyacentes. En la parte interna de los 2 discos Z se encuentran filamentos gruesos compuestos por miosina y la parte restante de los filamentos finos de actina; estos al deslizarse unos sobre otros (durante la contracción y relajación del músculo) varían el tamaño del sarcómero. Este complejo se completa con actividad de la tropomiosina, localizada al lado de la actina, y sirve para ocultar sitios de unión a la miosina en el filamento de actina. El complejo de troponina está unido al extremo de la tropomiosina; está formado por la proteína de unión al calcio troponina C (TnC), el factor inhibidor troponina cardíaca I (cTnI) y la proteína de unión a la troponina T (cTnT). La interacción de los diferentes componentes del sarcómero permite la correcta contracción del músculo cardíaco (24).

Una mutación en cualquiera de los componentes de este sistema llevará a un incorrecto desarrollo miocárdico con la consecuente presencia de insuficiencia cardíaca (24). Durante muchos años se sostenía que las mutaciones de genes que codificaban alguno de los componentes sarcoméricos desarrollaban miocardiopatía hipertrófica o dilatada, siendo el espectro de la miocardiopatía restrictiva aún desconocido. A partir del año 2003 se demostró que la mutación en este grupo de proteínas podía ser causante, a su vez, de miocardiopatías restrictivas (25,26).

La falta de hipertrofia cardíaca distingue la miocardiopatía restrictiva de la miocardiopatía hipertrófica con fenotipo restrictivo. Se pueden diferenciar 2 formas de afección de miocardiopatías restrictivas por alteración de proteínas sarcoméricas, las troponinopatías (complejo contráctil) y las desminopatías (complejo estructural). El primer grupo se encuentra *de novo* o se hereda como una enfermedad autosómica dominante, mientras que las desminopatías se heredan en un 50% en forma autosómica dominante, un 25% autosómica recesiva y en el 25% restante de aparición *de novo*. Ambas entidades comparten una penetrancia muy alta y casi todos los individuos mutados demuestran una enfermedad manifiesta antes de los 40 años. Las troponinopatías se asocian clínicamente a arritmias más complejas con riesgo elevado de muerte súbita, a diferencia de las desminopatías que presentan bloqueos auriculoventriculares y, a su vez, suelen acompañarse de miopatías (estas serán ampliadas con mayor detalle en el apartado de miopatía miofibrilar) (27).

En el grupo de las troponinopatías, entre las mutaciones más conocidas y de mayor prevalencia, se observa la mutación de la troponina I (TNNT3) como el gen responsable de la enfermedad. En la biopsia cardíaca se suele encontrar ausencia de hipertrofia y desorden miocitario, característico de esta sarcomeropatía (27). Se encontraron mutaciones *de novo* en los genes K178E y R192H. Estas se relacionaron con fenotipos más graves, y se hallan mayormente localizadas en el dominio C-terminal de la troponina I, que está más conservado que el dominio N-terminal. La troponina I se une a la actina regulando la unión del Ca²⁺ a la troponina C, por lo que cualquier afección en algún lugar del completo de troponinas produce una alteración en la sensibilidad de ellas al Ca²⁺ y la consecuente alteración de la relajación (24,28). También se han informado otras mutaciones en otros genes sarcoméricos, como troponina T (TNNT2) (29,30), cadena pesada de miosina b (MYH7) y actina cardíaca (ACTC) (25).

Otras mutaciones que se han descripto durante los últimos años como responsables de miocardiopatía restrictiva secundaria a alteraciones de las proteínas sarcoméricas son MYH7 (cadena pesada de la beta miosina 7), FLNC, MYBPC3 (proteína C de unión a la miosina) LMNA (lamina a/c), TCAP (t-cap), TPM1 (tropomiosina) y LAMPARA2 (26,31).

Mensajes para recordar

La asociación de MCPR y patologías genéticas o por esclerodermia empobrece el pronóstico del paciente.

Las alteraciones de las proteínas sarcoméricas y las alteraciones miofibrilares modifican genéticamente a las proteínas que forman la unidad contráctil miocárdica (el sarcómero), ya sea en su parte funcional (troponinopatías) o en su parte estructural (desminopatías).

El testeo genético no está recomendado de rutina, sino solo en caso de herencia familiar para realizar diagnóstico y seguimiento temprano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, Edwards WD, Tajik AJ, et al. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101(21):2490-6. doi: 10.1161/01.cir.101.21.2490.
2. Hong JA, Kim MS, Cho MS, Choi HI, Kang DH, Lee SE, et al. Clinical features of idiopathic restrictive cardiomyopathy: A retrospective multicenter cohort study over 2 decades. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(36): e7886. doi:10.1097/MD.0000000000007886.
3. Anderson HN, Cetta F, Driscoll DJ, Olson TM, Ackerman MJ, Johnson JN. Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy in Children and Young Adults. *Am J Cardiol* 2018;121(10):1266-70. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.01.045.

4. Siegel RJ, Shah PK, Fishbein MC. Idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 1984;70(2):165-9. doi: 10.1161/01.cir.70.2.165.
5. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of restrictive and infiltrative cardiomyopathies: Part 1 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1130-48.
6. Katritsis D, Wilmschurst PT, Wendon JA, Davies MJ, Webb-Peploe MM. Primary restrictive cardiomyopathy: clinical and pathologic characteristics. *J Am Coll Cardiol* 1991;18(5):1230-5. doi:10.1016/0735-1097(91)90540-p.
7. Ishiwata S, Nishiyama S, Seki A, Kojima S. Restrictive cardiomyopathy with complete atrioventricular block and distal myopathy with rimmed vacuoles. *Jpn Circ J* 1993;57(9):928-33. doi:10.1253/jcj.57.928.
8. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 2015;36(27):1718-27c. doi:10.1093/eurheartj/ehv134.
9. Echouffo-Tcheugui JB, Xu H, DeVore AD, et al. Temporal trends and factors associated with diabetes mellitus among patients hospitalized with heart failure: findings from Get with the Guidelines-Heart Failure registry. *Am Heart J* 2016;182:9-20.
10. McHugh K, DeVore AD, Wu J, Matsouaka RA, Fonarow GC, Heidenreich PA, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(5):602-11. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.033.
11. Tromp J, Khan MAF, Mentz RJ, O'Connor CM, Metra M, Ditttrich HC, et al. Biomarker profiles of acute heart failure patients with a midrange ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF* 2017; 5:507-17.
12. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29:270-6.
13. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, 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(4):277-314.
14. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020;63(2):221-228. doi: 10.1007/s00125-019-05039-w.
- 14bis. Perna E, Diez M, Fairman E, Cursack G, Thierer J, Barisani JL, et al. Recomendaciones Conjuntas de la Sociedad Argentina de Cardiología y la Federación Argentina de Cardiología para el Manejo de la Insuficiencia Cardíaca. Uso de nuevas drogas antidiabéticas en insuficiencia cardíaca. *Rev Argent Cardiol* 2020; 49(Suplemento):1-33.
15. Parks JL, Taylor MH, Parks LP, Silver RM. Systemic sclerosis and the heart. *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40(1):87-102. doi: 10.1016/j.rdc.2013.10.007.
16. Silveira-Torre Luis H. Afección cardíaca en la esclerosis sistémica. *Reumatol Clin* 2006;2 (Supl 3): S31-6. DOI: 10.1016/S1699-258X(06)73105-9.
17. Deswal A, Follansbee WP. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22(4):841-60. doi:10.1016/s0889-857x(05)70304-5.
18. Bissell LA, Md Yusof MY, Buch MH. Primary myocardial disease in scleroderma-a comprehensive review of the literature to inform the UK Systemic Sclerosis Study Group cardiac working group. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(6):882-95. doi:10.1093/rheumatology/kew364.
19. Marasini B, Massarotti M, Cossutta R. Scleroderma Heart Disease. *Int J Immunopath Ph* 2005;18(4):609-14. DOI: 10.1177/039463200501800401.
20. Handa R, Gupta K, Malhotra A, et al. Cardiac involvement in limited systemic sclerosis: non-invasive assessment in asymptomatic patients. *Clin Rheumatol* 1999;18(2):136-9. doi:10.1007/s100670050071.
21. Sulli A, Ghio M, Bezante GP, Deferrari L, Craviotto C, Sebastiani V, et al. Blunted coronary flow reserve in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(4):505-9. doi:10.1093/rheumatology/keh087.
22. Montisci R, Vacca A, Garau P, Colonna P, Ruscazio M, Passiu G, et al. Detection of early impairment of coronary flow reserve in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(9):890-3. doi:10.1136/ard.62.9.890.
23. Champion HC. The Heart in Scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 2008; 34: 181-90. DOI: 10.1016/j.rdc.2007.12.002.
24. Dadson K, Hauck L, Billia F. Molecular mechanisms in cardiomyopathy. *Clin Sci (Lond)* 2017;131(13):1375-92. doi:10.1042/CS20160170.
25. Mogensen J, Arbustini E. Restrictive cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24:214-20. DOI: 10.1097/HCO.0b013e32832a1d2e.
26. Caleshu C, Sakhuja R, Nussbaum RL, Schiller NB, Ursell PC, Eng C, et al. Furthering the link between the sarcomere and primary cardiomyopathies: restrictive cardiomyopathy associated with multiple mutations in genes previously associated with hypertrophic or dilated cardiomyopathy. *Am J Med Genet A* 2011;155A(9):2229-35. doi:10.1002/ajmg.a.34097.
27. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, et al. Reply: The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: more questions than answers? *J Am Coll Cardiol* 2014;63(23):2584-6. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.028.
28. Morimoto S. Sarcomeric proteins and inherited cardiomyopathies. *Cardiovasc Res* 2008;77(4):659-66. doi:10.1093/cvr/cvm084.
29. Kaski JP, Syrris P, Burch M, Tomé-Esteban MT, Fenton M, Christiansen M, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children is caused by mutations in cardiac sarcomere protein genes. *Heart* 2008;94(11):1478-84. doi:10.1136/hrt.2007.134684.
30. Peddy SB, Vricella LA, Crosson JE, Oswald GL, Cohn RD, Cameron DE, et al. Infantile restrictive cardiomyopathy resulting from a mutation in the cardiac troponin T gene. *Pediatrics* 2006;117(5):1830-3. doi:10.1542/peds.2005-2301.
31. Gallego-Delgado M, Delgado JF, Brossa-Loidi V, Palomo J, Marzoa-Rivas R, Perez-Villa F, et al. Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy Is Primarily a Genetic Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(25):3021-3. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.024.
32. Arbustini E, Di Toro A, Giuliani L, Favalli V, Narula N, Grasso M. Cardiac Phenotypes in Hereditary Muscle Disorders: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(20):2485-506. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2182.
33. Selcen D. Myofibrillar myopathies. *Neuromuscul Disord* 2011;21(3):161-71. doi: 10.1016/j.nmd.2010.12.007.
34. Béhin A, Salort-Campana E, Wahbi K, Richard P, Carlier RY, Carlier P, et al. Myofibrillar myopathies: State of the art, present and future challenges. *Rev Neurol (Paris)* 2015;171(10):715-29. doi: 10.1016/j.neurol.2015.06.002.
35. Palmio J, Udd B. Myofibrillar and distal myopathies. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172(10):587-93. doi: 10.1016/j.neurol.2016.07.019.
36. Strach K, Sommer T, Grohé C, Meyer C, Fischer D, Walter MC, et al. Clinical, genetic, and cardiac magnetic resonance imaging findings in primary desminopathies. *Neuromuscul Disord* 2008;18(6):475-82. doi: 10.1016/j.nmd.2008.03.012.
37. Brodehl A, Gaertner-Rommel A, Klauke B, Grewe SA, Schirmer I, Peterschröder A, et al. The novel \square B-crystallin (CRYAB) mutation p.D109G causes restrictive cardiomyopathy. *Hum Mutat* 2017;38(8):947-52. doi:10.1002/humu.23248.
38. Sacconi S, Féasson L, Antoine JC, Pécheux C, Bernard R, Cobo AM, et al. A novel CRYAB mutation resulting in multisystemic disease. *Neuromuscul Disord* 2012;22:66-72. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.07.004.
39. Adam M, Ardinger H, Pagon R, Wallace SE, Bean LJ, et al. Myofibrillar myopathy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (editors).

GeneReviews®. Seattle: University of Washington, 1993–2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1499/>. Accessed: January 28, 2005.

40. Selcen D, Muntoni F, Burton BK, Pegoraro E, Sewry C, Bite AV, et al. Mutation in BAG3 causes severe dominant childhood muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2009;65(1):83-9 DOI: 10.1002/ana.21553.
41. Odgerel Z, Sarkozy A, Lee HS, McKenna C, Rankin J, Straub V, et al. Inheritance patterns and phenotypic features of myofibrillar myopathy associated with a BAG3 mutation. *Neuromuscul Disord* 2010;20:438-42. DOI: 10.1016/j.nmd.2010.05.004.
42. Chamindra G, Konersman A, Bordini BJ, Schärer G, Lawlor MW, Zangwill S, Southern JF, et al. BAG3 myofibrillar myopathy presenting with cardiomyopathy. *Neuromuscular Disord* 2015;25: 418-22.
43. Uitto J, Jiang Q, Váradi A, Bercovitch LG, Terry SF. Pseudoxanthoma elasticum: diagnostic features, classification, and treatment options. *Expert Opin Orphan Drugs* 2014;2(6):567-77. doi:10.1517/21678707.2014.908702.
44. Bergen AA, Plomp AS, Hu X, de Jong PT, Gorgels TG. ABCC6 and pseudoxanthoma elasticum. *Pflugers Arch* 2007;453(5):685-61. doi:10.1007/s00424-005-0039-0.
45. Vanakker OM, Leroy BP, Coucke P, Bercovitch LG, Uitto J, Viljoen D, et al. Novel clinico-molecular insights in pseudoxanthoma elasticum provide an efficient molecular screening method and a comprehensive diagnostic flowchart. *Hum Mutat* 2008;29(1):205. doi:10.1002/humu.9514.
46. Germain DP. Pseudoxanthoma elasticum. *Orphanet J Rare Dis* 2017 10;12(1):85. DOI 10.1186/s13023-017-0639-8.
47. Neldner KH. Pseudoxanthoma elasticum. *Clin Dermatol* 1988;6:1-159. DOI: 10.1016/0738-081x(88)90003-x.
48. Marconi B, Bobry I, Campanati A, Molinelli E, Consales V, Brisigotti V, et al. Pseudoxanthoma elasticum and skin: Clinical manifestations, histopathology, pathomechanism, perspectives of treatment. *Intractable Rare Dis Res* 2015;4(3):113-22. doi:10.5582/irdr.2015.01014.
49. Gheduzzi D, Sammarco R, Quagliano D, Gheduzzi D, Sammarco R, Quagliano D, Bercovitch L, Terry S, Taylor W, et al. Extracutaneous ultrastructural alterations in pseudoxanthoma elasticum. *Ultrastruct Pathol* 2003;27(6):375-84.
50. Lefthériotis G, Omarjee L, Le Saux O, Henrion D, Abraham P, Prunier F, et al. The vascular phenotype in Pseudoxanthoma elasticum and related disorders: contribution of a genetic disease to the understanding of vascular calcification. *Front Genet* 2013; 4:4. Published 2013 Feb 12. doi:10.3389/fgene.2013.00004.

3.4 Miocardiopatías restrictivas con compromiso endocárdico

3.4.1 Enfermedad carcinoide cardíaca

La Enfermedad carcinoide cardíaca (ECC) es una entidad rara, producida por engrosamiento endocárdico predominantemente de las válvulas y aparato subvalvular del corazón derecho, en el contexto del síndrome carcinoide en un 20% aproximado de los pacientes con tumores neuroendocrinos.

Los tumores neuroendocrinos, más conocidos como tumores carcinoides, son infrecuentes, con una incidencia estimada en aproximadamente 2,5-5 casos cada 100.000 habitantes (1). Los sitios de desarrollo más frecuentes son el tubo digestivo (19% el apéndice, 15% el íleon, 11% el recto) y el aparato respiratorio (broncopulmonar en el 25% de los casos), aunque también pueden encontrarse en otros órganos como el páncreas y los ovarios, entre otros (2). Tienen un crecimiento lento. Su principal particularidad se debe a la secreción de sustancias vasoactivas entre las que se encuentran la 5-hidroxitriptamina (5HT/serotonina), quininas y prostaglandinas (3). Estas sustancias suelen ser degradadas por el hígado y la circulación pulmonar, por lo que no alcanzan a tener efectos sistémicos, pero en algunas oportunidades, principalmente en el contexto de metástasis a nivel hepático, estas son vertidas directamente a través de las venas hepáticas al torrente sanguíneo sistémico (4). En estas situaciones podemos observar un cuadro clínico caracterizado por enrojecimiento facial, diarrea y broncoespasmo, reconocido como síndrome carcinoide (5). El 20 a 50% de los pacientes con este síndrome desarrollan afectación cardíaca (6).

Patogenia

La exposición sistémica a la serotonina podría ser la principal causa del desarrollo de la ECC. Algunos fármacos anoréxicos como la fenfluramina y la fentermina, que actúan liberando serotonina en el cerebro e inhibiendo su absorción, provocan lesiones valvulares similares a las presentes en la ECC, por lo que fueron retirados del mercado en 1997.

La serotonina estimula la síntesis del factor de crecimiento tisular β y de la producción de colágeno a nivel de las células intersticiales de las válvulas cardíacas. La lesión característica del carcinoide cardíaco son placas de tejido fibroso compuesto por células de músculo liso y miofibrillas en una matriz extracelular con abundante colágeno y células endoteliales (7). Los sitios afectados más frecuentemente son la cara ventricular de la válvula tricúspide, principalmente la valva septal y la valva posterior (la valva anterior se suele afectar de ambos lados) y el lado arterial de la válvula pulmonar. También se afectan la vena cava, el seno coronario, el aparato subvalvular tricúspideo y el endocardio perivalvular pulmonar. Estos parches fibrosos alteran la morfología valvular, estrechan el anillo pulmonar, generando trastornos circulatorios significativos. El trastorno valvular más frecuente es la insuficiencia tricúspidea. Las válvulas izquierdas suelen estar respetadas debido a la inactivación de la serotonina a nivel pulmonar, pero en un 10-17% de los casos puede encontrarse afectación mitral o aórtica o ambas. En dichos casos, la principal explicación se debe a la presencia de un foramen oval permeable que permite el pasaje de serotonina de las cavidades derechas a izquierdas sin la previa eliminación por parte de la circulación pulmonar. Se ha planteado también el compromiso izquierdo en aquellos pacientes con tumor carcinoide broncopulmonar, pero no ha podido ser demostrado en estudios observacionales (8).

Manifestación clínica

Cabe recordar que la afectación cardíaca carcinoide se encuentra en 20 a 50% de los pacientes con síndrome carcinoide, es decir que es muy infrecuente. El tiempo promedio que se demora desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico es de 24 a 28 meses, aunque también existen informes de hasta 5 años. La edad promedio al momento del diagnóstico es de 55 a 60 años (9). Gran parte de estos pacientes se encuentran en clase funcional I o II de la NYHA (New York Heart Association) durante gran parte de su evolución, a pesar de poseer gran compromiso valvular. Eventualmente, los síntomas observados son los de insuficiencia cardíaca derecha, con fatiga y disnea. Existen informes de casos de cianosis en contexto de foramen oval permeable y *shunt* derecha-izquierda. A nivel físico se suelen ver, en el pulso yugular prominente secundario a la insuficiencia tricuspídea, signo de Dressler por agrandamiento ventricular derecho y pulso hepático, soplo holosistólico de insuficiencia tricuspídea y protodiastólico de insuficiencia pulmonar o sistólico de estenosis pulmonar, ambos de difícil auscultación por ser cavidades con bajas velocidades. A nivel periférico encontramos edemas en miembros inferiores (4).

Diagnóstico

Los **marcadores tumorales** dosados para el diagnóstico de actividad tumoral son la cromogranina A (CgA) en sangre y el ácido 5 indolacético en orina (5-HIAA). La CgA es un marcador plasmático relativamente sensible que permite la detección de diversos tumores neuroendocrinos. Posee a su vez valor pronóstico con mayores valores serológicos vinculados a peor pronóstico. El 5-HIAA es un producto de la degradación hepática de la serotonina, que se encuentra en una muestra de orina de 24 horas. Posee una sensibilidad del 100% y una especificidad del 85-90% para detectar un síndrome carcinoide (10).

Ambos testeos deben ser realizados en la primera visita y luego en el seguimiento o ante la sospecha de recurrencia o progresión tumoral, preferentemente dosados en el mismo laboratorio para asegurar la realización del mismo método. Dichos marcadores expresan actividad tumoral. Pueden encontrarse normales en situación de tumor sin actividad o elevados en pacientes asintomáticos y sintomáticos. Pero, a pesar de su sensibilidad para la detección de actividad tumoral, carecen de especificidad para detectar compromiso cardíaco.

El **NT-proBNP** elevado en el paciente con síndrome carcinoide incrementa la sensibilidad y especificidad de diagnóstico de compromiso cardíaco a un 92% y 91%, respectivamente. Según un estudio retrospectivo, se deben hacer en promedio 5 ecocardiografías para hallar un paciente con síndrome carcinoide con compromiso cardíaco, pero cuando se tuvo en cuenta solo los pacientes con NT-proBNP elevado la relación se redujo a 1,4:1 (11).

El **electrocardiograma (ECG)** es normal en 30-50% de los pacientes. Como alteraciones que se pueden llegar a diferenciar encontramos algunas inespecíficas del segmento ST y taquicardia sinusal entre las más frecuentes, pero también podemos hallar bloqueo de rama derecha y P pulmonar.

En la radiografía de tórax también pueden encontrarse alteraciones no significativas en el 50% de los casos, como incremento del índice cardiotorácico. La presencia de derrame pleural o pequeños nódulos pulmonares puede incrementar la sospecha de compromiso cardíaco carcinoide.

El **ecocardiograma** representa el método complementario más importante para diagnóstico y seguimiento de los pacientes. Se recomienda el control cada 3, 6 o 12 meses de todo paciente con síndrome carcinoide dependiendo de la condición clínica (12,13). Existe poca información de cómo actuar ante casos leves, incipientes, que bien pueden ser hallazgos sin relevancia clínica, como por ejemplo una insuficiencia tricuspídea trivial. Lo que se recomienda es el control seriado y comparativo realizado por personal con experiencia.

Entre las alteraciones que se pueden encontrar en la ECC las más frecuentes son: insuficiencia tricuspídea (90-100%) más que estenosis (40-59%), insuficiencia pulmonar (50-81%) más que estenosis (25-59%), y todas estas más frecuentes que la insuficiencia mitral (40-43%) (5).

Menos frecuentemente pueden encontrarse metástasis carcinoides a nivel intramiocárdico, 40% a nivel del ventrículo derecho, 53% en el ventrículo izquierdo y 7% a nivel septal. El tamaño promedio es de 1,8 +/- 1,2 cm (9).

A nivel funcional suele encontrarse una relación entre insuficiencia tricuspídea grave y estenosis pulmonar. La estenosis pulmonar empeora la regurgitación tricuspídea, mientras que la gravedad de dicha estenosis se subestima debido al bajo gasto cardíaco.

La aurícula y el ventrículo derecho suelen encontrarse agrandados por sobrecarga de volumen. Dicha situación invierte el habitual desplazamiento del tabique septum interventricular repercutiendo también en el adecuado funcionamiento biventricular. Otra situación provocada por dicho incremento de presiones del lado derecho puede llevar a la reapertura del foramen oval con *shunt* de derecha a izquierda.

El compromiso de las válvulas izquierdas es infrecuente: está presente en menos del 20% de los pacientes con afectación cardíaca carcinoide. En tales casos siempre es necesario descartar la presencia del foramen oval permeable.

La **resonancia magnética** posee utilidad en los casos donde no se logra evaluar adecuadamente el funcionamiento de las válvulas, principalmente la válvula pulmonar. Ofrece información precisa sobre los volúmenes regurgitantes y la fracción de eyección del ventrículo derecho. Las placas carcinoides pueden visualizarse directamente durante la etapa de realce tardío de gadolinio.

La **PET** es de gran utilidad para detectar metástasis a nivel miocárdico utilizando como marcador el octreotido sintético marcado radiactivamente con galio 68 y 18 F-dihidroxifenilalanina (4).

Tratamiento

Sin intervención, la enfermedad progresa desarrollando insuficiencia cardíaca derecha. La sobrevida alcanza a 1,6 años para aquellos pacientes con compromiso cardíaco, mientras que en los no afectados la sobrevida es de 4,6 años aproximadamente (4). En los últimos años, con la cirugía de reemplazo valvular, dicha sobrevida ha cambiado y es del 55% a los 5 años (10).

El tratamiento de la enfermedad carcinoide raramente alcanza la cura. Sin embargo, en la actualidad existe el acetato de octreotido, un análogo de la somatostatina, que ha revolucionado el manejo de los tumores carcinoideos y el síndrome carcinoide. Una hipótesis que explicaría su beneficio sería que, al actuar inhibiendo la secreción de sustancias vasoactivas al torrente sanguíneo, se estabilizaría la afectación cardíaca.

La repercusión cardíaca puede controlarse con fármacos de uso habitual en la insuficiencia cardíaca como los diuréticos de asa.

Otra medida terapéutica que reduce los efectos del síndrome carcinoide es la resección o embolización de metástasis hepáticas (9).

Tratamiento quirúrgico

La única terapia definitiva a nivel cardíaco para mejorar la calidad de vida y la sobrevida es la quirúrgica. Todos los pacientes con insuficiencia tricuspídea severa son candidatos a reemplazo. La escasa evidencia existente acerca del tratamiento de estos pacientes hace que sea complejo emitir una recomendación fuerte del momento quirúrgico. En pacientes con gran compromiso valvular y sintomatología de insuficiencia cardíaca derecha refractaria al tratamiento, el riesgo quirúrgico es extremadamente alto. Algunos grupos recomiendan la consulta con el cirujano aun con el paciente oligosintomático. La Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos recomienda la cirugía en aquellos pacientes con afectación cardíaca y metástasis hepáticas pasibles de resolución quirúrgica, aun estando asintomáticos. La razón: la insuficiencia tricuspídea severa genera grandes presiones sanguíneas a nivel hepático, dificultando el acto quirúrgico de metastasectomía o embolización (10).

La técnica quirúrgica recomendada es el reemplazo de la válvula tricúspide con prótesis biológica. La resolución del problema valvular pulmonar puede ser resuelto mediante dos conductas principales: el reemplazo valvular o la valvulectomía pulmonar. Los pacientes toleran relativamente bien la falta de válvula pulmonar, aunque la deformación del ventrículo derecho continúa y el posoperatorio es más complejo. En algunas oportunidades hay que corregir el anillo pulmonar con parche de pericardio.

Las complicaciones más frecuentes poscirugía por ECC son la vasoplejía, la disfunción del ventrículo derecho y la coagulopatía. La vasoplejía puede deberse a la misma actividad del tumor, a la disfunción ventricular derecha o a los efectos poscirculación extracorporeal. La crisis carcinoide se caracteriza por hipotensión, broncoespasmo, enrojecimiento facial, que se puede precipitar por la cirugía o por ciertos fármacos que liberan catecolaminas e histamina. En el período perioperatorio puede ser difícil de diferenciar la etiología. Por este motivo se recomienda infusión de octeotride (50-100 µg/h) 2 horas antes del acto quirúrgico y mantenerlo hasta 48 horas posquirúrgicas. Luego podría continuar con octeótride subcutáneo SC, dependiendo del manejo previo a la cirugía. Hay que evitar el uso de fármacos que pueden estimular el síndrome como por ejemplo los opioides de larga duración (meperidina, morfina) y aquellos que estimulen la liberación de histamina como por ejemplo tiopental, atracurio, succinilcolina, meperidina y morfina (9).

CONCLUSIÓN

La ECC es una presentación infrecuente que debe buscarse en pacientes con tumor neuroendocrino y síndrome carcinoide. Se debe realizar un adecuado seguimiento multidisciplinario de dichos pacientes. El compromiso valvular puede evolucionar más rápido que la manifestación clínica, por lo que un cribado (*screening*) ecocardiográfico anual es la mínima conducta necesaria para detectar pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento quirúrgico. Tener en cuenta que el tratamiento de las metástasis hepáticas y el tratamiento con octreotido u homólogos retarda el compromiso cardíaco cuando aún es incipiente, pero, en los casos donde el daño es significativo, este debe ser reparado antes del tratamiento de las metástasis hepáticas.

Mensajes para recordar

Sospecharlo en pacientes con síndrome carcinoide.

Realizar ecodoppler cardíaco de screening y control 1 vez por año.

El tratamiento de las metástasis hepáticas previo al desarrollo del compromiso cardíaco o la utilización de octreotideretrasan el daño.

Ante compromiso severo de la válvula tricúspide, el tratamiento es quirúrgico con reemplazo de esta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lichtenauer M, Pichler T, Eder S, Moritz M, Magnes T, Wernly B, Hoppe UC. Carcinoid heart disease involving the left heart: a case report and biomarker analysis. *ESC Heart Failure* 2019;10.1002/ehf2.12396.
2. Modlin IM, Sandor A. An Analysis of 8305 Cases of Carcinoid Tumors. *Cancer* 1997; 79(4).
3. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998;352:799-805.
4. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, Caplin ME. Carcinoid Heart Disease. *Circulation*.2007; 116:2860-5 (10.1161/CIRCULATIONAHA.107.701367).
5. Tetsuhide Ito T, Lee L, Jensen RT Carcinoid-syndrome: recent advances, current status and controversies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017; 24. (DOI:10.1097/MED.0000000000000376).
6. Nguyen A, Schaff HV, Abel MD, Luis SA, Lahr BD, Halfdanarson TR, Connolly HM. Improving outcome of valve replacement for carcinoid heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018.(doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.09.025).
7. Smith SA, Waggoner AD, De las Fuentes L, Dávila-Román VG. Role of Serotonergic Pathways in Drug-Induced Valvular Heart Disease and Diagnostic Features by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:883-9.
8. De Jesus T, Luis A, Ryu JH, Molina JR, Connolly HM, Maleszewski JJ, Pellikka PA. Carcinoid Heart Disease in Patients with Bronchopulmonary Carcinoid. *J Thorac Oncol* 2018; 13:1602-160. (doi.org/10.1016/j.jtho.2018.06.023)).
9. Raja SG, Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus GD. Surgery for carcinoid heart disease: current outcomes, concerns and controversies. *Future Cardiol* 2010;6(5): 647-55.
10. Niederle B, Pape U-F, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, all other Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology* 2016;103:125–38. (DOI: 10.1159/000443170)).
11. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, Davar J. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 2008;102:938-42.
12. Dobson R, Burgess MI, Pritchard DM, Cuthbertson DJ. The clinical presentation and management of carcinoid heart disease. *Int J Cardiol*. 2014;173:29-32- (10.1016/j.ijcard.2014.02.037)).
13. Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, Ahlman H, Plöckinger U, Wiedenmann B, all other Frascati Consensus Conference participants. Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors – Well-Differentiated Jejunal-Ileal Tumor/ Carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87:8-19. (DOI: 10.1159/000111034)).

3.4.2 Fibrosis endomiocárdica

Introducción

Las patologías del endocardio de origen no infeccioso constituyen una entidad clinicopatológica heterogénea de baja incidencia y prevalencia en nuestro medio, refractarias al tratamiento médico, y presentan un pronóstico ominoso.

El endocardio presenta como respuesta a diferentes noxas una hiperreactividad característica. La consecuencia es el compromiso de los distintos integrantes de su estructura (células endoteliales, tejido conectivo, fibras elásticas y músculo liso) con compromiso del miocardio asociado o sin él.

El fenotipo de las endomiocardiopatías se caracteriza por la presencia de fibrosis extensa como respuesta a un fenómeno inflamatorio. Morfológicamente se pueden distinguir formas localizadas o difusas, compartiendo la fisiopatología propia de las miocardiopatías restrictivas con una disminución de la compliancia y el llenado ventricular

Entre sus formas clínicas de presentación se encuentra la insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada, las arritmias o trastornos de la conducción, los fenómenos cardioembólicos y, en algunas etiologías, manifestaciones extracardíacas.

Los estudios de imágenes (ecocardiograma Doppler, ventriculografía y la resonancia nuclear magnética con gadolinio) cumplen un papel determinante para confirmar su diagnóstico, la extensión endomiocárdica, la presencia de trombos y calcificaciones, descartar diagnósticos diferenciales y definir la conducta terapéutica. La biopsia endomiocárdica aporta datos anatomopatológicos patognomónicos en determinadas etiologías y es el estudio de elección ante un diagnóstico incierto.

El tratamiento médico óptimo de la insuficiencia cardíaca es sintomático y paliativo; tienen relevancia los antagonistas de los mineralocorticoides por su efecto antifibrótico, los antiarrítmicos y la anticoagulación en casos seleccionados. Es esencial la sospecha clínica para un diagnóstico precoz y tratamiento de las causas modificables. En la endomiocardiofibrosis, el tratamiento quirúrgico es una opción: se realiza la resección del endocardio comprometido con reemplazo valvular mitral y tricúspideo o sin él. El trasplante cardíaco es una

alternativa eficaz en pacientes que desarrollan refractariedad al tratamiento médico, disfunción ventricular sistólica o hipertensión pulmonar grave.

En revisiones bibliográficas se encuentran predominantemente informes de casos pero ausencia de estudios aleatorizados en esta población. La limitada experiencia en el tratamiento médico-quirúrgico no permite definir niveles de evidencia en esta patología.

La clasificación de las distintas patologías que serán revisadas se muestra a continuación:

Fibrosis endomiocárdica
Idiopática
Síndrome hipereosinofílico
Leucemia eosinofílica crónica
Secundaria a fármacos
Fibroelastosis
Secundaria a cáncer o tratamiento del cáncer
Cáncer metastásico
Fármacos (antraciclinas)
Radiación

La fibrosis endomiocárdica (FEM) es la vía final común de distintas enfermedades inflamatorias del endocardio. Pueden ser genéticas o de origen desconocido, asociadas o no a síndromes hipereosinofílicos y secundarias al uso de fármacos específicos.

Existen analogías y diferencias en sus diferentes formas de presentación: inicialmente fueron consideradas enfermedades con identidad propia y actualmente algunos autores las han definido como diferentes etapas evolutivas de una misma enfermedad por compartir su etiopatogenia y pronóstico (1). La describió inicialmente Loeffler como endocarditis fibroplástica asociada a eosinofilia en zonas templadas y, posteriormente, el patólogo Jack Davis en Uganda y zonas tropicales (1,2). Es una entidad -patológica que se caracteriza por el engrosamiento fibrótico del endocardio comprometiendo el ápex y tracto de entrada de uno o ambos ventrículos con obliteración de estos por fibrosis y trombos y eventual afectación de las válvulas aurículo-ventriculares y/o el aparato subvalvular.

Su epidemiología es compleja por la variedad geográfica de su presentación. Es una de las principales causas endémicas de miocardiopatía restrictiva en áreas tropicales y templadas (3). Las principales series publicadas son de África (Uganda, Nigeria, Mozambique, Costa de Marfil), Asia (India y China) y América del Sur (Brasil, Colombia, Venezuela, Perú y Ecuador) (4-6). La distribución etaria de la población suele ser bimodal.

La etiología de la FEM aún continúa siendo desconocida y controvertida. Se han propuesto múltiples hipótesis, pero actualmente ninguna de ellas en forma individual ha podido confirmar una relación causal. La combinación de diversas noxas que desencadenan una respuesta inflamatoria del endocardio, asociada a una predisposición genética, se ha sugerido como base fisiopatológica de la FEM. La presencia de hipereosinofilia asociada o no a parasitosis con activación del sistema inmunológico, factores nutricionales (déficit de magnesio y cerio o exceso de vitamina D o serotonina), toxicidad por fármacos y recientemente un componente familiar son algunas de las teorías propuestas (7). Se pueden distinguir tres fases en su etiopatogenia: inicialmente una etapa inflamatoria con daño endocárdico, posteriormente una fase protrombótica y finalmente fibrosis endomiocárdica extensa y grave (7).

El tratamiento médico es sintomático y los pacientes suelen presentar refractariedad. Por su potencial trombogénico está indicada la anticoagulación. La cirugía de resección endomiocárdica (endocardiectomía), el reemplazo valvular mitral y la plástica o reemplazo tricuspídeo es el tratamiento de elección en pacientes hemodinámicamente estables que presentan una anatomía favorable, y realizada por un equipo quirúrgico de experiencia por su elevada morbilidad (15-29%). En casos de FEM de cavidades derechas se ha informado la realización exitosa de endocardiectomía con un Gleen bidireccional (8). En pacientes no candidatos a cirugía, el trasplante cardíaco ha tenido resultados favorables con baja incidencia de recidiva de la enfermedad (4,9).

3.4.2.1 Idiopática

Son aquellas formas en las que no puede definirse una etiología definida de la enfermedad, descartando todas las causas secundarias. Se han descripto formas familiares en las que el estudio genético es relevante (10).

3.4.2.2 Síndromes hipereosinofílicos

Se define hipereosinofilia (HE) como el recuento de eosinófilos en sangre $>1,5 \times 10^9/L$ en dos determinaciones separadas al menos con un mes de diferencia o al hallazgo de HE en un tejido $>20\%$ en médula ósea y/o infiltración tisular. El síndrome hipereosinofílico (SHE) combina la infiltración de eosinófilos con el compromiso de órganos. Puede ser primario o clonal por neoplasias (mieloides o linfocíticas), o secundario por sobreproducción de citoquinas eosinofilopoyéticas (reactivo a diferentes noxas) (10-12). La base etiopatogénica es el aumento en la producción del número de eosinófilos por el factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF), la interleuquina (IL)-3 e IL-5. La liberación de citoquinas por diferentes estímulos, produce la liberación de gránulos citoplasmáticos que contienen proteínas catiónicas, generando daño tisular endocárdico, necrosis celular, apoptosis y activación plaquetaria (10). Los eosinófilos contribuyen a los mecanismos de inflamación y activación de la inmunidad innata y adquirida que generan la fibrosis endotelial progresiva.

El compromiso cardíaco de los SHE secundarios es frecuente y se denomina **miocardiopatía hipereosinofílica**, descrita y definida por Loeffler en 1936 como endocarditis parietal fibroblástica.

Clínicamente como en otros SHE secundarios puede presentar también signos y síntomas inespecíficos que dificultan un diagnóstico precoz (10,11,13,14). Las etiologías más frecuentes del SHE se presentan en la Tabla 2 (12).

Si bien la manifestación cardíaca más frecuente es la miocardiopatía restrictiva, puede presentarse en forma aguda como una miocarditis eosinofílica necrotizante con un curso evolutivo rápidamente progresivo o fulminante caracterizada por gran inestabilidad hemodinámica, shock cardiogénico y fenómenos cardioembólicos. Los estudios de imágenes y la biopsia endomiocárdica apoyan el diagnóstico (15).

Más allá del tratamiento médico óptimo para la insuficiencia cardíaca, el manejo del compromiso cardíaco en el SHE secundario se basa en diagnosticar y tratar la causa subyacente de la HE en etapas tempranas de la enfermedad. Los corticosteroides solos o asociados a terapias citolíticas (hidroxiurea o interferón) han demostrado ser eficaces, asociando en casos seleccionados imatinib al tratamiento (15).

En aquellos pacientes con trombos intracavitarios o fenómenos tromboembólicos, el tratamiento anticoagulante estaría indicado por la gran activación plaquetaria.

Tabla 2. Causas secundarias de síndrome hipereosinofílico

Infecciosas
Parásitos (<i>Strongiloides</i> , ascariasis, filarasis, esquistosomiasis, etc.)
Micosis (aspergilosis)
Otros (VIH, etc.)
Reumatológicas
Enfermedades vasculares con afección vascular (granulomatosis eosinofílica con poliangiitis, síndrome de Churg-Strauss, lupus eritematoso sistémico, etc.)
Pulmonar
Neumonía idiopática aguda o crónica eosinofílica
Neumonía tropical eosinofílica
Alergia , asma
Hematológicas
Linfomas
Leucemia mieloide aguda
Leucemia linfocítica aguda
Otras
Relacionadas con medicaciones (antibióticos, antiinflamatorios,etc.)
Dermatitis atópicas

3.4.2.3 Leucemia eosinofílica crónica

La leucemia eosinofílica crónica (LEC) se encuentra entre las principales causas primarias de los SHE. Según la última clasificación de la OMS del año 2016, alude a un subgrupo de neoplasias mieloproliferativas, caracterizado por hipereosinofilia en médula ósea y sangre periférica, asociado a compromiso de mastocitos y neutrófilos, secundario a alteraciones cromosómicas. La más frecuente es la ocasionada por el reordenamiento 4q12 que origina el producto de fusión FIP1L1/PDGFRA. Se caracteriza principalmente por la ausencia de gen Filadelfia. La LEC se diferencia del resto de los SHE por el aumento de células blásticas (>2% en la sangre periférica o >5% en médula ósea, pero <20% de blastos en ambos compartimentos) (16).

Es una entidad infrecuente, se puede presentar a diferentes edades, con un pico entre 65-74 años con mayor prevalencia en el sexo masculino (16). Según informes, los SHE mieloproliferativos representan entre el 10 y el 20% de las hipereosinofilias (17,18).

Los síntomas generales son comunes a todos los síndromes hipereosinofílicos (SHE) asociados a otras manifestaciones (neuropatía periférica, disfunción del sistema nervioso central, alteraciones reumatológicas), destacando el compromiso cardíaco como la miocardiopatía restrictiva y la fibrosis pulmonar. Los informes sugieren que la afectación cardíaca en paciente con SHE es cercana al 40-50%.

Al igual que en otros SHE, el daño orgánico ocurre como resultado de la infiltración leucémica o por la liberación de citoquinas, enzimas u otras proteínas por parte de los eosinófilos (19).

El desarrollo de la biología molecular y la citogenética han favorecido el diagnóstico y tratamiento de estas patologías. El diagnóstico en estos pacientes se basa, en primera instancia, en estudios hematológicos: se encuentra hipereosinofilia en sangre periférica y se descartan causas secundarias de ella. Posteriormente con biopsia de médula ósea se certifica la presencia de blastos y finalmente se realiza el estudio genético (16).

Es necesaria una completa valoración cardiovascular. La resonancia cardíaca con gadolinio puede ser de gran utilidad, dado que detecta zonas de inflamación y puede demostrar estadios preclínicos (20). El objetivo terapéutico es reducir el valor de eosinófilos en sangre periférica; los corticoides constituyen uno de los tratamientos iniciales. En los pacientes con LEC, la evolución a formas agudas y el mal pronóstico determinan la necesidad de realizar un tratamiento dirigido al trastorno cromosómico en forma urgente. El tratamiento de elección es el imatinib. En algunos trastornos cromosómicos menos frecuentes puede utilizarse sunitinib o ruxolotinib, pero esta es una decisión netamente hematológica. En enfermos con afectación cardíaca que vayan a recibir tratamiento con imatinib, se administran glucocorticoides en dosis altas durante los primeros 7-10 días del tratamiento para evitar el empeoramiento de la función cardíaca causado por la liberación masiva de proteínas tóxicas de la granulación de eosinófilos (18). En este grupo de pacientes, como en todo síndrome hipereosinofílico, la prevalencia de trombosis y cardioembolización es elevada; se considera la anticoagulación en pacientes que presentan trombos cardíacos. El pronóstico es ominoso, con una sobrevida inferior a 2 años (OMS) y alto riesgo de transformación a formas mieloides agudas.

3.4.2.4 Asociada a fármacos

El uso de algunos fármacos en pacientes con predisposición genética o factores ambientales asociados puede generar fibrosis endomiocárdica grave que se comporta como una miocardiopatía restrictiva. En estos casos, la suspensión del fármaco es mandatoria: busulfán, metisergida, ergotamina y algunos ampliamente indicados como los inhibidores de la liberación de serotonina (21).

3.4.3 Fibroelastosis endocárdica

La fibroelastosis endocárdica (FEE) descrita por primera vez por Weinberg y Himmelfarb en 1943, es una miocardiopatía que se caracteriza por un engrosamiento fibrótico del subendocardio, principalmente del ventrículo izquierdo (VI) (22,23). Comparte características fenotípicas con la FEE. Afecta a niños y adultos jóvenes (distribución bimodal) fundamentalmente en países carenciados (22,23). Convencionalmente se la clasifica en primaria (congénita), que se presenta desde la infancia o prenatalmente, y secundaria (adquirida), en adultos jóvenes asociada a factores ambientales, nutricionales o farmacológicos.

Su etiología no está claramente definida. Parece probable que algunos factores nutricionales, ambientales e infecciosos en individuos genéticamente susceptibles generan un proceso inflamatorio crónico y posteriormente fibrosis subendocárdica (22-25). La FEM primaria o congénita puede ser esporádica o heredada como un rasgo autosómico recesivo, dominante o ligado al cromosoma X con penetrancia variable (26-27). Su incidencia es 1 cada 5000 nacimientos y representa 1 al 4% del total de las cardiopatías congénitas (22,28). En una serie de 52 pacientes con miocardiopatía dilatada que fueron trasplantados, el 27% tenía características de FEE primaria con fibrosis endocárdica difusa (23). La FEE primaria podría ser resultado de una señalización desregulada de las proteínas TGFβ y BMP7 en respuesta a una noxa o a flujo turbulento local, que modifica la migración de células mesenquimáticas y determina la formación de tejido fibroelástico subendocárdico excesivo en el VI fetal (23,29,30). La fibrosis local se ha asociado con síndrome de hipoplasia ventricular izquierda (SHVI) y obstrucción del tracto de salida del VI, al impedir el crecimiento de la cámara afectada (23,29,30). La FEE secundaria se

asocia a múltiples factores ambientales, nutricionales, farmacológicos e infecciosos, suele ser focalizada y acompañarse de otras alteraciones cardíacas (estenosis aórtica, coartación aórtica o anomalías coronarias) (22,23). Se describen, como causas posibles, diversas infecciones virales (adenovirus, virus coxsackie B, parvovirus), trastornos autoinmunitarios (anticuerpos anti-Ro o anti-La) y trastornos metabólicos (deficiencia de carnitina, mucopolisacáridos y Enfermedad de Pompe) (22,25).

Sus características fenotípicas similares a las etapas avanzadas de la FEE han generado la hipótesis de mecanismos fisiopatológicos similares en los casos de FEE secundaria (22,25,31-32). Diversas parasitosis endémicas tropicales, la presencia de autoanticuerpos contra proteínas del miocardio y en algunos casos anticuerpos anti-maláricos podrían ser causantes de fibrosis endocárdica con eosinofilia asociada o sin ella (25,31). Asimismo, la toxicidad por serotonina presente en el síndrome carcinoide o secundaria a fármacos liberadores de serotonina (antiparkinsonianos y antipsicóticos como fenitoína, ácido valproico o carbamazepina) también genera fibrosis subendocárdica (31,32).

Fisiopatológicamente, la FEE primaria afecta predominantemente el VI, con miocitólisis hipóxica, y un subendocardio rico en fibras elásticas gruesas y ordenadas en forma difusa (22,23). En cambio, las formas secundarias suelen ser focalizadas con fibras elásticas desorganizadas típicamente en regiones con circulación turbulenta (22,23). El engrosamiento fibrótico subendocárdico produce una distorsión de la geometría ventricular que altera la función diastólica ventricular y genera una fisiología restrictiva. Frecuentemente, la fibrosis se extiende desde el ápice hasta la valva posterior mitral, preservando la valva anterior y el tracto de salida, y puede afectar los músculos papilares y cuerdas tendinosas generando insuficiencia mitral (IM) por «tenting» (*imagen en tienda de campaña*) (25,31). Además, suele asociarse a trombosis parietal local, en algunos casos, a la obliteración fibrotrombótica de las trabéculas del ápex como en la FEE (25,31).

Su presentación clínica en recién nacidos o niños es insuficiencia cardíaca con predominio izquierdo *de novo* con FE preservada, en ocasiones puede ser mortal en la etapa fetal o durante el nacimiento. En adultos jóvenes, las manifestaciones son similares a la FEE predominando la IC derecha. La presencia de ascitis, caquexia, hipoalbuminemia (secundaria a enteropatía pierde proteínas) se relaciona con enfermedad de larga data y de mal pronóstico (59,60). En casos avanzados es frecuente el desarrollo tromboembolismo pulmonar y trombosis apical generando embolias sistémicas (25).

Como en otras enfermedades endocárdicas, la resonancia magnética cardíaca con realce tardío con gadolinio confirma los hallazgos del ecocardiograma Doppler (33,34). La biopsia endomiocárdica (BEM) establece el diagnóstico definitivo de FE al identificar la proliferación de fibras elásticas y colágenas en el subendocardio (22,25).

El tratamiento médico es sintomático en pacientes con IC, control de la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular (FA), y considerar la anticoagulación en ritmo sinusal por su potencial tromboembólico (31,32). Los corticoides y anticuerpos monoclonales pueden ser útiles en FE secundaria si existe hipereosinofilia grave. La opción de tratamiento quirúrgico es la resección endocárdica del VI para mejorar la geometría ventricular y en pacientes con insuficiencia mitral severa el reemplazo quirúrgico es una opción, aunque no suele tener buenos resultados y debe ser individualizado (25,32).

3.4.4 Consecuencia de cáncer y/o terapia oncológica

La cardiotoxicidad por radioterapia y algunos fármacos antineoplásicos puede expresarse como enfermedad coronaria, miocardiopatías, valvulopatías y pericarditis. Una pequeña proporción de pacientes con un período de latencia variable desarrollan una miocardiopatía restrictiva.

3.4.4.1 Cáncer metastásico

La afectación cardíaca por tumores tiene realmente una prevalencia baja. Estos se clasifican en tumores primarios y secundarios, independientemente de su malignidad (35).

Los tumores primarios, que en la mayoría son benignos, tienen una frecuencia muy baja (entre 0,001% y 0,28%); en cambio los tumores secundarios o metastásicos tienen una prevalencia entre 20 y 40 veces mayor (2,3 a 18%) (36).

Los tumores metastásicos al corazón (metástasis cardíacas) se encuentran entre los problemas menos conocidos y altamente debatidos en oncología, y pocos estudios sistemáticos se dedican a este tema (68). Su incidencia en autopsias de pacientes con neoplasia generalizada es variable y oscila entre el 10 y el 20% (36).

Son más frecuentes en los carcinomas con respecto a los sarcomas, aparecen generalmente en enfermos de más de 50 años y la afectación por sexos es aproximadamente igual (35). Aunque no se conocen tumores malignos que se difundan preferentemente hacia el corazón, algunos involucran el corazón con más frecuencia que otros, por ejemplo, el melanoma y los tumores primarios mediastínicos (40-42).

Los tumores pueden extenderse al corazón a través de cuatro caminos alternativos: por extensión directa, a través del torrente sanguíneo, a través del sistema linfático y por difusión intracavitaria a través de la vena cava inferior o las venas pulmonares (40-42b).

Las metástasis al miocardio o al epicardio son casi exclusivamente el resultado de diseminación linfática retrógrada a través de canales traqueales o broncomediastinales y suele ser secundaria a la difusión previa del tumor al pericardio. La estructura del sistema linfático en el corazón puede explicar la incidencia relativamente baja de tumores secundarios en el corazón en comparación con otros órganos (40-42b).

En general, los carcinomas provocan metástasis en forma de nódulos múltiples, histológicamente similares al tumor primario. Por otro lado, la afección por sarcomas metastásicos es difusa (41,42b).

Las **presentaciones clínicas** de las metástasis cardíacas son extremadamente variables: pueden ser la primera o incluso la única manifestación de una neoplasia maligna no diagnosticada (41).

La invasión al miocardio se acompaña de arritmias auriculares, ventriculares o bloqueo auriculoventricular, así como ángor por embolización tumoral coronaria o por compresión coronaria a partir del tumor (35,36).

Las células tumorales metastásicas que se dirigen al miocardio pueden seguir dos rutas: proliferan y se extienden a lo largo de los vasos linfáticos que recorren los vasos desde el epicardio hasta el miocardio, o se transportan en el torrente sanguíneo. La embolización de sangre puede derivar en lesiones de tamaño notable, que a veces comprimen el miocardio circundante y provocan una hipoperfusión secundaria. Si se producen émbolos neoplásicos que ocluyen la luz de los vasos coronarios, el resultado pueden ser infartos metaneoplásicos intramurales evidentes (35,36).

A medida que aumentan de tamaño, las metástasis miocárdicas intramurales pueden afectar tanto el componente epicárdico como el endocárdico (37).

Si la afectación ventricular es difusa, el patrón clínico puede incluir insuficiencia cardíaca congestiva, con disfunción diastólica o sistodiastólica.

Los cambios electrocardiográficos son extremadamente comunes en la metástasis cardíaca. En muchas ocasiones, el daño por infiltración directa del tumor puede no diferenciarse de un daño adicional al miocardio producido por agentes antineoplásicos (36).

Diagnóstico y tratamiento

Con el avenimiento de nuevas tecnologías en diagnóstico por imagen, el hallazgo accidental o no es mucho más frecuente, a diferencia de lo ocurrido tiempo atrás cuando la mayoría de estos tumores se informaban en autopsias.

La ecocardiografía (ecocardiograma transtorácico o transesofágico) es la mejor herramienta de diagnóstico para tumores intracavitarios y tumores cardíacos murales.

La tomografía computarizada, la resonancia magnética y/o la angiografía se suman a la información diagnóstica. El aspecto problemático es que la malignidad de los tumores no se puede evaluar con estas medidas de diagnóstico (38).

La única forma de asegurar el diagnóstico es la biopsia directa de la tumoración. Se puede llevar a cabo una toracotomía anterolateral izquierda limitada que permite la toma de muestra amplia y, además, la exploración de estructuras adyacentes.

También se puede abordar el corazón por vía media epigástrica-subxifoidea que es muy poco traumática e incluso puede realizarse con anestesia local. Otra alternativa válida es la biopsia y exploración por vía toracoscópica videoasistida (35).

Por la característica de presentarse habitualmente de forma diseminada, las metástasis cardíacas tienen un tratamiento con muy malos resultados. Se puede optar por radioterapia o quimioterapia o combinación de ambas, siempre dependiendo de la variedad histológica del tumor primario. En general, ante un tumor cardíaco secundario no suele plantearse una cirugía cardíaca radical; si bien hay informes de resecciones completas o incompletas de tumores, estos pacientes presentaron poca sobrevida. La crioblación se está convirtiendo en un método quirúrgico cada vez más común, con mejores resultados.

Lo más importante es que, a la hora de decidir el tratamiento más eficaz, no debe ser decisión de una sola especialidad, sino resultado de un trabajo multidisciplinario que incluya oncólogos, cardiólogos y cirujanos cardiovasculares (38).

3.4.4.2 Agentes quimioterápicos: antraciclinas

La cardiotoxicidad por citostáticos, en particular de las antraciclinas, genera una de las miocardiopatías restrictivas irreversibles de peor pronóstico. Cronológicamente presenta una distribución bimodal desde su aplicación: temprana después del tratamiento o décadas después de este. El período de latencia entre la exposición y la pérdida de miocitos es variable, inversamente proporcional a la dosis media acumulativa, pudiendo ser mayor de 6 años (43-45).

Inicialmente la toxicidad se relacionó con la dosis, que progresaba a insuficiencia cardíaca congestiva. Ahora se conoce que la cardiotoxicidad podía producirse en cualquier momento, durante el tratamiento y después de él. Los efectos de las antraciclinas más conocidos y frecuentes incluyen la disfunción cardíaca, isquemia o infarto de miocardio, hipertensión arterial, tromboembolismo y arritmias (44).

Los mecanismos específicos de la cardiotoxicidad por antraciclinas aún no están bien definidos. Se han propuesto diversos mecanismos: 1) estrés oxidativo por la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) directa o por formación de complejos antraciclina-hierro, potencialmente dañinos para los lípidos, proteínas y ADN, 2) alteración de la expresión génica de proteínas estructurales (cadena liviana de miosina, troponina, creatincinasa, topoisomerasa (Top) 2 β , así como de enzimas críticas en la producción de energía a nivel mitocondrial, 3) la unión a cardiolipinas con la consecuente inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial, que conlleva el descenso en la disponibilidad de adenosina trifosfato (ATP) generando disfunción celular y apoptosis del cardiomiocito (45).

Factores de riesgo (45-48)

- Altas dosis acumulativas (>500 mg/m² de doxorrubicina) pero también se ha informado con dosis menores de >500 mg/m².
- Radioterapia previa o concomitante a la administración de antraciclinas.
- Terapia concomitante con trastuzumab, ciclofosfamida, bleomicina, vincristina, amsacrina y mitoxantrona.
- Factores de riesgo cardiovasculares preexistentes: hipertensión arterial, isquemia miocárdica, enfermedad valvular y cardiotoxicidad previa por otros antineoplásicos.
- Comorbilidades: diabetes, obesidad, disfunción renal, enfermedad pulmonar, endocrinopatías, anormalidades electrolíticas y metabólicas, sepsis, infección y embarazo.
- Menor edad al momento del tratamiento con antraciclinas (<4 años).
- Mayor tiempo desde el tratamiento.
- Sexo femenino.
- Trisomía del par 21.

En el seguimiento de los pacientes, la elevación de biomarcadores cardíacos (troponina, NT-proBNP, proteína C reactiva de alta densidad) durante el tratamiento con antraciclinas y una vez finalizado este se correlaciona con el posterior desarrollo de cardiotoxicidad, pero no predice la progresión a miocardiopatía restrictiva (MCR). Los valores de péptidos natriuréticos pueden aumentar antes y después del primer ciclo de quimioterapia (47,48). La utilidad de métodos no invasivos como el ecocardiograma Doppler para la evaluación de estos pacientes ha sido demostrada pudiendo detectar una disfunción cardíaca temprana. En un análisis de pacientes pediátricos asintomáticos tratados con antraciclinas se observaron alteraciones ecocardiográficas después de una mediana de 5,2 años (rango: 2 a 15 años) desde la finalización del tratamiento con dosis acumuladas de antraciclina inferiores a 300 mg/m² (49). También se ha informado relación entre el tratamiento con antraciclinas y ecocardiogramas anormales 11,8 años después del tratamiento (45).

La biopsia endomiocárdica del ventrículo derecho en esta patología es patognomónica por presentar lesiones específicas, evidenciando una pérdida significativa y lisis de miofibrillas, distorsión y rotura de las estrías Z, hinchazón de las mitocondrias y, en particular, hinchazón y rotura del retículo sarcoplásmico que conduce a la vacuolación intramiocítica. La aparición de estos cambios es previa al desarrollo de insuficiencia cardíaca por toxicidad por antraciclinas, con alto valor predictivo de esta complicación (44,50).

El tratamiento médico es sintomático y paliativo. No hay terapias eficaces para revertir el daño miocárdico o mejorar el pronóstico. Ha aumentado la evidencia del uso de IECA y betabloqueantes para su prevención. Algunas de las recomendaciones son el uso de preparaciones liposomales y la administración de infusiones prolongadas (51,52). En la población pediátrica (0 a 18 años) se podría utilizar dexrazoxano en quienes se planifique administrar una dosis de doxorrubicina >300 mg/m² o el equivalente de otra antraciclina (53).

En estadios avanzados, el trasplante cardíaco es una opción terapéutica, sin diferencias en cuanto a mortalidad respecto de los pacientes trasplantados por miocardiopatías dilatadas idiopáticas (54).

3.4.4.3 Radioterapia

Los pacientes tratados con radioterapia por diversos procesos neoplásicos intratorácicos (linfomas mediastínicos; cáncer de mama, de pulmón, esofágico) pueden desarrollar diversas complicaciones cardiovasculares; la miocardiopatía restrictiva es una de ellas (55).

La exposición del miocardio a la radiación genera estrés oxidativo y producción de especies reactivas de oxígeno, desencadenando una respuesta inflamatoria aguda con la participación de neutrófilos, macrófagos, monocitos activados, liberación de sustancias proinflamatorias y procoagulantes, inducción de lesión endotelial y activación plaquetaria. La vía final es la disfunción microvascular y disminución de la densidad capilar, con inducción de isquemia miocárdica que provoca el desarrollo de grados variables de fibrosis parcheada e incremento del colágeno total, comprometiendo el ventrículo derecho, izquierdo o ambos simultáneamente (56-60).

Los factores de riesgo para su desarrollo son:

- Exposición durante la infancia (61).
- Tratamiento con antraciclinas (55,62).

- Uso concomitante de agentes biológicos (trastuzumab) o tratamientos hormonales (63).
- Altas dosis de radiación (>15 Gy) (3)(6). No se ha detectado un punto de corte a partir del cual no existe exceso de riesgo (59,64).

El objetivo en estos pacientes es reducir al mínimo posible la dosis media de radiación para recibir por el miocardio mediante estrategias modernas de tratamiento: radioterapia conformacional tridimensional y de intensidad modulada, técnicas de sincronización respiratoria en tumores móviles durante los movimientos respiratorios, inspiración profunda, etcétera (55,65).

Es importante considerar que el daño miocárdico por radiación puede asociarse a cierto grado de pericarditis constrictiva; un diagnóstico diferencial es el compromiso pericárdico de otras etiologías (61,66).

Aún no se dispone de resultados claros con respecto a la utilidad del dosaje temprano de biomarcadores (troponina T y BNP) luego de la radioterapia en la predicción de desarrollo de MCR a largo plazo (56,60,67).

La biopsia endomiocárdica en estos pacientes presenta fibrosis cardíaca, hipertrofia de cardiomiocitos y disminución en la densidad capilar. El hallazgo patognomónico es la fibrosis adventicia extrema en arteriolas. Con la utilización de microscopía electrónica puede verse engrosamiento de la membrana basal capilar por replicación de esta en estadios tempranos, y por fibrosis y engrosamiento en estadios avanzados. No se encuentra indicada de rutina para el diagnóstico de la MCR por radiación (55,57).

El tratamiento es sintomático y no modifica la evolución natural de la enfermedad. Un posible beneficio clínico de los inhibidores de esta enzima convertidora, así como de los antagonistas del receptor de angiotensina II para su prevención, se ha planteado en pequeños estudios y en investigación básica sugiriendo un papel fundamental de la enzima convertidora de angiotensina en el proceso de fibrosis inducida por radioterapia (56,65,66,67).

El trasplante cardíaco está indicado en los pacientes que evolucionan con insuficiencia cardíaca avanzada, que no tengan riesgo de recurrencia o metástasis de su patología de base y cumplan criterios oncológicos de curación (58,52). Los pacientes trasplantados con MCR vs. otras etiologías tienen peor pronóstico en términos de sobrevida a 1, 3 y 5 años: 88%, 79%, 73% vs. 76%, 66% y 58%, respectivamente, $p = 0,012$ pero sin evidencia de mayor porcentaje de recidivas en los pacientes libres de enfermedad neoplásica luego del trasplante (55,62,68,-71).

Mensajes para recordar

Las miocardiopatías restrictivas que comprometen el endocardio son infrecuentes en nuestro medio, pero por su pronóstico ominoso nos obligan a poder realizar su diagnóstico. Se han descrito casos en las áreas más cálidas del norte de la Argentina.

La fibrosis endocárdica es la vía final común de un proceso inflamatorio desencadenado por 1) múltiples noxas sobre un componente genético (fibrosis endomiocárdica y fibroelastosis endocárdica), 2) síndromes hipereosinofílicos primarios (leucemia eosinofílica crónica) o secundario (miocardiopatía hipereosinofílica) y 3) toxicidad por radioterapia o fármacos (citostáticos y otras drogas). Identificar su etiología orienta al diagnóstico y tratamiento.

Los estudios imagenológicos y la biopsia endomiocárdica confirman su diagnóstico y descartan diagnósticos diferenciales.

El tratamiento médico es sintomático y suele ser refractario en estadios avanzados.

La anticoagulación está indicada en pacientes con fibrilación auricular, trombos intracavitarios y fenómenos cardioembólicos. Puede considerarse en paciente con alto riesgo de trombosis y activación plaquetaria.

El tratamiento quirúrgico es de elección en pacientes refractarios con fibrosis endomiocárdica que presentan obliteración del ápex y compromiso del aparato valvular (resección endocárdica y cirugía de la válvula mitral y tricuspídea). Debe realizarse por equipos con experiencia por su elevada morbilidad.

El diagnóstico y tratamiento en los síndromes hipereosinofílicos debe realizarse junto con hematología. Los corticoides y anticuerpos monoclonales tienen un papel relevante. La evolución natural es la fibrosis endomiocárdica.

La cardiotoxicidad por radioterapia y antraciclinas puede aparecer en forma tardía. La mejor conducta es la prevención. El seguimiento con biomarcadores y ecocardiograma Doppler debe realizarse antes, durante y después del tratamiento antineoplásico.

La biopsia endomiocárdica presenta un patrón característico en la cardiotoxicidad por antraciclinas y define el diagnóstico.

En estadios avanzados, el trasplante cardíaco es la alternativa terapéutica en paciente sin contraindicaciones. La derivación a centros de trasplante para su evaluación e ingreso en lista de espera debe ser temprana, ante la presencia de síntomas refractarios, disfunción sistólica o hipertensión pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roberts WC, Buja LM, Ferrans VJ. Löffler's fibroplastic parietal endocarditis, eosinophilic leukaemia and Davies' endomyocardial fibrosis. The same disease at different stages? *Pathol Microbiol* 1970;35:90-5.
2. Hassan WM, Fawzy ME, Helaly SA, Hegazy H, Malik S. Pitfalls in Diagnosis and Clinical Echocardiographic and Hemodynamic Findings in Endomyocardial Fibrosis: A 25-Year Experience. *Chest* 2005;128:3985-92. DOI 10.1378/chest.128.6.3985.
3. Mocumbi AO, Yacoub S, Yacoub MH. Neglected tropical cardiomyopathies: Endomyocardial fibrosis. *Heart* 2008;94:384-90.
4. Freitas HF, Neves de Castro PP, Chizzola PR, Bocchi EA. Heart Transplantation in a Patient with Endomyocardial Fibrosis. *Arch Brasileiros de Cardiologia* 2005;84(1):49-50.
5. Marincheva-Savcheva G, Hazanov E, Neuberger A, García MC, Guarda CD, Stamler A. Prevalence of Exclusively Right-Sided Endomyocardial Fibrosis among Patients with Heart Failure in Equatorial Guinea. *The Open Tropical J* 2009;2:24-6.
6. Cameiro AC, Mochidukuy RI, Zancaner LF, Cabeda EV, Moreira VM, Ribero MS, et al. A new typical finding in late gadolinium enhanced images for the diagnosis of endomyocardial fibrosis the double V sign. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(Suppl 1):O40. doi: 10.1186/1532-429X-13-S1-O40.
7. Gupta PN, Valianthan MS, et al. Clinical course of endomyocardial fibrosis. *Br Heart J* 1989;62:450-4.
8. Mocumbi AO, Yacoub MH, Yokohama H, Ferreira MB. Right ventricular endomyocardial fibrosis. *Cardiovasc Pathol* 2009;18:64-5.
9. Beaton A, Mocumbi AO. Diagnosis and Management of Endomyocardial Fibrosis. *Cardiol Clin* 2016;35:87-98.
10. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 2006;113:1807-16.
11. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29:270-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehm342.
12. Valent P, Klion AD, Horny H-P, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:607-12.e9.
13. Ogbogu PU, Rosing DR, Horne 3rd MK. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:457-75.
14. Gottdiener JS, Maron BJ, Schooley RT, et al. Two-dimensional echocardiographic assessment of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. Anatomic basis of mitral regurgitation and peripheral embolization. *Circulation* 1983;67:572-8.
15. Butterfield JH, Weiler CR. Treatment of hypereosinophilic syndromes—the first 100 years. *Semin Hematol* 2012;49:182-91.
16. Gotlib WSJ. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2019; 94:1149-66.
17. Butt NM, Lambert J, Ali S, Beer PA, Cross NCP, Duncombe A, et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. *Br J Haematol* 2017;176(4):553-72.
18. Crane MM, Ma Chang C, Kobayashi MG, Weller PF. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(1): 179-81.
19. Fischman LA, Pavlove MJ, Flores MG. Síndrome Hipereosinofílico. *Hematologia* 2007;11(3):220-42.
20. Ogbogu P, Rosing DR, Horne III McDK. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27(3):457-75.
21. Puvabanditsin S, Nagar MS, Joshi M, Lambert G, Garrow E, Brandsma E. Microdeletion of 16p11.2 associated with endocardial fibroelastosis. *Am J Med Genet* 2010;152A:2383-6.
22. Seki A, Patel S, Ashraf S, Perens G, Fishbein MC. Primary endocardial fibroelastosis: an underappreciated cause of cardiomyopathy in children. *Cardiovasc Pathol* 2013; 22:345-50.
23. Grimaldi A, Mocumbi AO, Freers J, et al. Tropical Endomyocardial Fibrosis: Natural History, Challenges, and Perspectives. *Circulation* 2016;133(24):2503-15.
24. Bukhman G, Ziegler J, Parry E. Endomyocardial fibrosis: still a mystery after 60 years. *PLoS Negl Trop Dis* 2008;2(2):e97.
25. Sjöberg G, Chow CW, Cooper S, Weintraub RG. X-linked cardiomyopathy presenting as contracted endocardial fibroelastosis. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:293-5.
26. Ghebranious N, Giampietro PF, Westbrook FP, Rezkalla SH. A novel microdeletion at 16p11.2 harbors candidate genes for aortic valve development, seizure disorder, and mild mental retardation. *Am J Med Genet* 2007;143A:1462-71.
28. Wilbur T, Randall R, Bland E, Castleman B. Endocardial fibroelastosis: a factor in heart disease of obscure etiology. *N Engl J Med* 1954;251(9):327-38.
29. Weixler V, Hammer PE, Marx GR, Emami SM, Del Nido JM, Friehs I. Flow disturbances and progression of endocardial fibroelastosis. A case report. *Cardiovasc Pathol* 2009;42:1-3.
30. Westwood M, Harris R, Burn JL, Barson AJ. Heredity in primary endocardial fibroelastosis. *Br Heart J* 1975;37(10):1077-84.
31. Grimaldi A, Mocumbi AO, Freers J, et al. Tropical Endomyocardial Fibrosis: Natural History, Challenges, and Perspectives. *Circulation* 2016;133(24):2503-15.
32. Chan JL, Rosing DR, Klion AM, Horvath KA. Surgical Management of Adult Endocardial Fibroelastosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154(5):e81-e84.
33. Stranzinger E, Ensing GJ, Hernández RJ. MR findings of endocardial fibroelastosis in children. *Pediatr Radiol* 2008;38(3):292-6.
34. Mareida N, Englich N, Greenwood J. Assessment of endocardial fibroelastosis by cardiac MRI. *Can J Cardiol* 2008;24(5):e33.
35. Abad C Tumores cardíacos (II). Tumores primitivos malignos. Tumores metastásicos. Tumor carcinoide. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:103-14.
36. Bussani R, De-Giorgio F, Abbate A, Silvestri F. Metástasis cardíacas. *J Clin Pathol* 2007;60(1):27-34.
37. Stanley M. Hanfling Metastatic Cancer to the Heart: Review of the Literature and Report of 127 Cases. *Circulation* 1960;22:474-83.
38. Mercado Guzmán M, Meléndez Ramírez G, Castillo Castellón F, Kimura Hayama E. Evaluación de tumores cardíacos por tomografía computada multidetector y resonancia magnética cardíaca. *Arch Cardiol Mex* 2016;86(4):335-49.
39. Taguchi S. Comprehensive review of the epidemiology and treatments for malignant adult cardiac tumors. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2018;66(5):257-62.

41. Kun Yu, Yinglong Liu, Hongyue Wang, Shengshou Hu, Cun Long. Epidemiological and pathological characteristics of cardiac tumors: a clinical study of 242 cases. *Interact Cardio Th* 2007;6: 636-9.
42. Dai-Yin Lu, Wen-Chung Yu, Chun-Ku Chen, Shih-Hsien Sung. Tumor Invasion of Myocardium Presented with Acute Coronary Syndrome. *Acta Cardiol Sin* 2015;31:257-60.
- 42b. Rodríguez C, Fortich F, Quintero E. Invasión cardíaca de carcinoma sarcomatoide pulmonar a través de las venas pulmonares. *Rev Colomb Cardiol* 2014;21(4):241-5.
43. Lipshultz SE, Álvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart* 2008;94:525-33.
44. Roul G, Cohen C, Lieber A. Cardiopathie aux anthracyclines. *Presse Med* 2009;38:987-94.
45. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2629-36.
46. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351(2):145-53.
47. Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C, Fajardo LF, Coen V, Constine LS. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin. Radiat Oncol* 2003;13(3):346-56.
48. Macgowan GA. The challenge of radiation-induced restrictive cardiomyopathy and outcomes after heart transplantation. *J Card Fail* 2016;22(6):479-80.
49. Ganame J, Claus P, Uyttendaele A, et al. Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20(12):1351-8.
50. Mackay B, Ewer MS, Carrasco CH, Benjamin RS. Assessment of anthracycline cardiomyopathy by endomyocardial biopsy. *Ultrastruct Pathol* 1994;18:203-11.
51. Neudorf U, Schönecker A, Reinhardt D. Cardio-toxicity in childhood cancer survivors "cure is not enough". *J Thorac Dis* 2018;10(35):s4344-s4350.
52. Wouters KA, Kremer LCM, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol* 2005;131:561-78.
53. Reichardt P, Tabone MD, Mora J, Morland B, Jones RL. Risk-benefit of dexrazoxane for preventing anthracycline-related cardiotoxicity: re-evaluating the European labeling. *Future Oncol* 2018;14(25):2663-76.
54. Shugh SB, Ryan TD. Heart transplantation in survivors of childhood cancer. *Transl Pediatr* 2019;8(4):314-21.
55. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of restrictive and infiltrative cardiomyopathy: part 2 of a 2-part series. *JACC* 2018;71:1149-66.
56. Cheng-Xu Ma, Xin-Ke Zhao, Ying-Dong Li. New therapeutic insights into radiation-induced myocardial fibrosis. *Ther Adv Chronic Dis* 2019;10:1-10.
57. Steiner I. Reports of practical oncology and radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother* 2020;25(2):178-81.
58. Li Kun Liu, Weiwei Ouyang, Xing Zhao, Sheng Fa Su, Ya Yang, Wen Jin Ding, et al. Pathogenesis and prevention of radiation-induced myocardial fibrosis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18:583-7.
59. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):656-65.
60. Yusuf SW, Venkatesulu BP, Mahadevan LS, Krishnan S. Radiation-induced cardiovascular disease: a clinical perspective. *Front Cardiovasc Med* 2017;4(66):1-7.
61. Heidenreich PA, Kapoor JR. Radiation induced heart disease. *Heart* 2009;95:252-8.
62. Shah S, Nohria A. Advanced heart failure due to cancer therapy. *Curr Cardiol Rep* 2015; 17:16.
63. Mege A, Ziouche A, Pourcel N, Chauvet B. Toxicité cardiaque de la radiothérapie. *Cancer/radiothérapie* 2011;15:495-503.
64. Saiki H, Petersen IA, Scott CG, Bailey KR, Dunlay SM, Finley RR, et al. Risk of heart failure with preserved ejection fraction in older women after contemporary radiotherapy for breast cancer. *Circulation* 2017;135(15):1388-96.
65. Barazzuol L, Coppes RP, van Luijk P. Prevention and treatment of radiotherapy-induced side effects. *Mol Oncol* 2020;14(7):1538-54.
66. Nihoyannopoulos P, Dawson D. Restrictive cardiomyopathies. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:1123-33.
67. Cheng Zhang, Dan Shi, Ping Yang. BNP as a potential biomarker for cardiac damage of breast cancer after radiotherapy: a meta-analysis. *Medicine* 2019;98(29):1-5.
68. Al-Kindi AG, Oliveira GH. Heart outcomes in radiation-induced restrictive cardiomyopathy. *J Card Fail* 2016;22(6):475-8.
69. Macgowan GA. The challenge of radiation-induced restrictive cardiomyopathy and outcomes after heart transplantation. *J Card Fail* 2016;22(6): 479-80.
70. DePasquale EC, Nasir K, Jacoby DL. Outcomes of adults with restrictive cardiomyopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31(12):1269-75.
71. Nohria A. Should we avoid heart transplantation in cardiomyopathy due to radiotherapy/chemotherapy or amyloidosis? The devil is in the details. *J Heart Lung Transplant* 2012;31(12):1253-6.

4. IMÁGENES EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS MIOCARDIOPATÍAS RESTRICTIVAS

4.1 Ecocardiografía

La miocardiopatía restrictiva (MCR) (MR) es un grupo heterogéneo de trastornos miocárdicos de origen idiopático o sistémico, fibrótico o infiltrativo, con espesores parietales normales o aumentados, definido en ausencia de enfermedad coronaria, valvular, cardiopatía congénita, miocardiopatía hipertrófica o hipertensión arterial. Se caracteriza por la presencia de aumento de la rigidez miocárdica y disfunción diastólica de diferente magnitud asociado a un volumen del ventrículo izquierdo y derecho de tamaño normal o reducido con función ventricular habitualmente normal que evoluciona a la disfunción sistólica en la etapa avanzada de la enfermedad (1,2). Tienen en común la presencia de signos de fallo cardíaco predominantemente derecho con fracción de eyección

conservada y dilatación biauricular. Se clasifican en idiopáticas o primarias y variedades secundarias o relacionadas con enfermedades sistémicas.

No todas las MCR tienen un patrón de flujo transvalvular mitral o tricuspídeo restrictivo, sobre todo en la etapa temprana de la evolución de la enfermedad. Asimismo, la presencia de este patrón puede observarse en estados avanzados de otras miocardiopatías (dilatadas o hipertróficas), aspecto que exige diferenciar el patrón de flujo restrictivo de la miocardiopatía restrictiva propiamente dicha. Esta entidad puede afectar ambos ventrículos, en forma aislada o combinada. La presencia de signos de insuficiencia cardíaca congestiva con fracción de eyección conservada en reposo o manifestado como intolerancia al ejercicio en presencia de dilatación biauricular constituye el primer signo de sospecha, aunque no es un hallazgo específico, dado que también puede observarse en pacientes con fibrilación auricular de larga data.

La presencia de fracción de eyección conservada no significa función ventricular izquierda normal. El volumen sistólico como parámetro de función de bomba suele estar reducido en condiciones de reposo o presentar imposibilidad de incrementarse con el aumento de la frecuencia cardíaca o el ejercicio.

En aquellos pacientes con aumento de los espesores parietales y remodelación ventricular, la fracción de eyección sobreestima la función ventricular; en este caso, la fracción de acortamiento mesoparietal es mucho más representativa como parámetro de función sistólica. De la misma manera, los parámetros de función miocárdica como la velocidad del Doppler tisular, el “strain” o el “strain rate” constituyen una modalidad más sensible en la evaluación diagnóstica y pronóstica independiente del comportamiento tanto de la función diastólica como sistólica.

Es importante destacar que, desde un criterio fisiopatológico y anatomopatológico estricto, aumento de masa no es sinónimo de hipertrofia ventricular, aunque en ocasiones se usen ambos términos en forma indistinta (2).

La MCR restrictiva se diferencia de las pericarditis constrictivas por la ausencia de variabilidad significativa de los flujos transvalvulares en venas pulmonares, cavas y suprahepáticas con la respiración.

La ecocardiografía suele ser el estudio imagenológico de preferencia para una evaluación inicial del compromiso cardíaco dada su amplia disponibilidad, su naturaleza no invasiva, la óptima resolución espacial y temporal y el bajo costo. Habitualmente es el estudio disparador de la sospecha de miocardiopatía restrictiva. En este sentido, es importante destacar que, aunque diferentes signos nos orientan a pensar en esta patología, no son confirmatorios ni tampoco específicos, sobre todo en la etapa inicial de la enfermedad y usualmente se manifiestan claramente en las fases avanzadas. Es fundamental tener un alto índice de sospecha, integrar toda la información estructural y funcional e interpretar cada parámetro en el contexto del cuadro clínico del paciente (3).

Características ecocardiográficas generales

Eco 2D

- Volúmenes ventriculares de tamaño normal o disminuido.
- Dilatación biauricular.
- Ausencia o hipertrofia parietal habitualmente leve a moderada.
- Función sistólica conservada (excepto estadios avanzados).
- Derrame pericárdico con pericardio de grosor normal.
- Obliteración de la cavidad apical ventricular derecha o izquierda en contexto de hipertrofia marcada o trombo.
- Trombos apicales ventriculares.
- Dilatación de venas cavas.

Doppler pulsado del flujo mitral

- Tiempo de relajación isovolumétrica acortado ($TRIV < 70$ ms).
- Velocidades altas de onda E (> 1 m/s) y desaceleración pronunciada.
- Acortamiento del tiempo de llenado precoz ($TDE < 160$ ms).
- Onda A de menor duración y baja velocidad (< 0.5 m/s).
- Relación E/A > 2 .

Doppler pulsado en las venas pulmonares

- Onda diastólica (D) mayor que la sistólica (S); relación S/D < 0.5 .
- Aumento de la velocidad de la onda A.
- Diferencia de duración entre onda A mitral y onda A en vena pulmonar > 50 ms.

Doppler tisular del anillo mitral

- Velocidades sistólica y diastólica disminuidas (< 8 cm/s).
- Relación E/E' > 15 .

Propagación de la velocidad en modo M

- Vp disminuye (<45 cm/s).
- Relación E/Vp $>1,5$.

A continuación se describen las características ecocardiográficas de algunas de las patologías más representativas de este grupo.

Amiloidosis cardíaca (AC)

En la mayoría de las patologías asociadas a hipertrofia ventricular (HV) izquierda, el engrosamiento parietal se asocia a un electrocardiograma con voltaje de QRS normal o aumentado a diferencia de la AC, donde lo característico es el bajo voltaje del QRS. Carroll y col. observaron una correlación inversa entre el índice de Sokolow y el área de la masa miocárdica medida en eje corto, aunque otros autores evidenciaron este comportamiento solo en un quinto de los pacientes de una muestra de amiloidosis por transtiretina tipo “wild” (ATTRwt) e incluso detectaron criterios electrocardiográficos de hipertrofia del VI en el 10% de ellos (4-6).

Aunque típicamente se considera que la HV izquierda es concéntrica y simétrica, algunos datos actuales señalaron que, en el caso de la ATTRwt, hasta un 23% de los pacientes presentan un patrón de hipertrofia asimétrica. La presencia de gradiente obstructivo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo es inhabitual, si bien en la experiencia de la Clínica Mayo el 0,9% de los pacientes tratados con miomectomía tuvieron diagnóstico de amiloidosis cardíaca (7,8).

El compromiso cardíaco temprano a menudo se asocia con una disfunción diastólica tipo I que progresa a la fisiopatología restrictiva típica de enfermedad sintomática avanzada. Habitualmente, la amiloidosis cursa con FE conservada, pero en los estadios avanzados puede evolucionar a la dilatación ventricular y disfunción sistólica. El compromiso coronario, tanto por enfermedad macrovascular como por depósito de amiloide en la microcirculación, puede generar trastornos de la motilidad regional. El compromiso miocárdico evaluado por ecocardiografía es indistinguible en la amiloidosis familiar comparado con la amiloidosis de cadenas livianas (AL), aunque generalmente la afección miocárdica es menor y el pronóstico más favorable en la primera (9).

Es muy importante evaluar no solo la función de cámara sino también la función de fibra miocárdica, dado que en un quinto de los pacientes los parámetros convencionales pueden no evidenciar compromiso cardíaco e igualmente tener una evolución cardiovascular desfavorable (10).

En este sentido, el Doppler tisular identifica tempranamente la presencia de una reducción de las velocidades sistólicas y diastólicas y un incremento de la relación E mitral/e tisular mitral como manifestación de la presión telediastólica elevada. Mediante el Doppler tisular se identifica la reducción en las velocidades diastólicas tanto en fase temprana como tardía de la enfermedad, y permite identificar dicha alteración incluso cuando prácticamente no hay hipertrofia ventricular (11, 12).

La prevalencia de la alteración del *strain* (deformación miocárdica) longitudinal bidimensional en AC se describe entre el 93 y 100%, aun en presencia de FE del ventrículo izquierdo (VI) conservada (13). El *strain* longitudinal sistólico normal se caracteriza por un gradiente de deformación miocárdica desde los segmentos basales hacia los segmentos apicales del VI. En cualquiera de las formas de amiloidosis cardíaca, la deformación sistólica se encuentra conservada en los segmentos apicales y significativamente reducida en valores absolutos en los segmentos medios y basales. Este comportamiento segmentario con un patrón de preservación apical mejora la especificidad en el diagnóstico de amiloidosis y permite diferenciarlo de otras causas de hipertrofia ventricular izquierda (14).

Una relación de *strain* apical/*strain* basal + *strain* medial >1 permitió diferenciarlo de la miocardiopatía hipertrofica con una sensibilidad del 93%, una especificidad del 82% y un área bajo la curva de 0,91, y de la estenosis aórtica con una sensibilidad del 93%, una especificidad del 82% y un área bajo la curva de 0,97 (15).

Otros signos ecocardiográficos asociados a AC son la hipertrofia y la disfunción ventricular derecha. Asimismo, una excursión anular tricúspidea <14 mm o una reducción de la deformación del segmento basal del ventrículo derecho se asocian a peor pronóstico (16, 17). Las altas presiones de llenado del ventrículo izquierdo conducen a una hipertensión pulmonar poscapilar significativa y esto puede derivar en un agrandamiento de la cavidad ventricular derecha (18). Un derrame pericárdico, habitualmente de grado leve, está presente en un 40-60% (19, 20).

En pacientes añosos portadores de estenosis aórtica severa que fueron tratados con implante valvular percutáneo, se observó una prevalencia de 16% de ATTR, asociada a bajo flujo bajo gradiente con leve reducción de la FE del VI. En este sentido, la presencia de una velocidad sistólica tisular promedio <6 cm/s en el anillo mitral se correlacionó con una sensibilidad de 100% en el hallazgo de gammagrafía positiva para diagnóstico de ATTR (21).

La evaluación de la función diastólica y la estimación de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo son esenciales en la AC. La ausencia de un patrón restrictivo no descarta el compromiso infiltrativo y no todo patrón restrictivo es secundario a AC. Es frecuente que, en la progresión del compromiso cardíaco, la disfunción diastólica de tipo I inicial evolucione hacia el patrón de disfunción diastólica de tipos II y III (22).

La progresión de la enfermedad auricular más el aumento de la presión de fin de diástole determinan un patrón de llenado mitral alterado con reducción de la actividad mecánica, con reducción progresiva de la veloci-

dad de la onda A transmitral y una mayor predisposición a la generación de trombos, incluso en ritmo sinusal. En pacientes con AL, la presencia de fibrilación auricular, la disfunción ventricular diastólica, el grosor de la pared del ventrículo derecho y la mayor frecuencia cardíaca son predictores independientes de embolia sistémica (23,24). Asimismo, la reducción del “strain” bidimensional auricular izquierdo en fase de reservorio evidencia el compromiso avanzado de la mecánica auricular (25, 26).

A modo de resumen, los hallazgos ecocardiográficos fundamentales son:

– Hipertrofia concéntrica.
– Miocardio de aspecto punteado o granular (usar frecuencia fundamental sin utilización de 2.a armónica).
– Engrosamiento de la pared de ventrículo derecho y septo (<i>septum</i>) interauricular.
– Aurículas dilatadas.
– Disminución de la velocidad del pico sistólico y de la onda E' del anillo mitral.
– Reducción del <i>strain</i> longitudinal en los segmentos basales y mediales.
– Fases avanzadas: engrosamiento de válvulas, derrame pericárdico de grado variable, y disfunción sistólica.

Enfermedad de Anderson-Fabry (EAF)

La miocardiopatía se caracteriza por el aumento de masa e hipertrofia ventricular. Aproximadamente un 30% de las mujeres y un 50% de los hombres desarrollan síntomas secundarios a la hipertrofia ventricular izquierda. Habitualmente, el incremento de los espesores parietales es simétrico (95%) y raramente presentan obstrucción intraventricular. Puede comprometer la pared libre del ventrículo derecho y los músculos papilares. La presencia del signo binario tiene baja sensibilidad (27-31).

Aunque la fracción de eyección usualmente se mantiene normal, puede observarse mayor hipertrofia, trastorno de motilidad parietal o reducción del *strain* longitudinal sistólico a nivel de la pared inferolateral. Dada la presencia de fibrosis, se observa disfunción diastólica en etapas tempranas de la enfermedad y alteración del *strain* sistólico longitudinal del ventrículo izquierdo y del *strain* auricular previo a la caída de la fracción de eyección (32). En etapas avanzadas de la enfermedad se observa reemplazo fibroso con adelgazamiento parietal. Dado que comparte algunos aspectos fenotípicos indistinguibles en ocasiones de la miocardiopatía hipertrófica es muy importante integrar el mapa genético familiar, los hallazgos clínicos, el dosaje enzimático en hombres y el estudio genético en ambos sexos (27, 33, 34).

Características destacadas

– Hipertrofia parietal que suele ser concéntrica y raramente septal asimétrica (5%) con mayor compromiso a nivel posterolateral.
– Engrosamiento de los músculos papilares y la pared de ventrículo derecho.
– Mayor hipertrofia en los segmentos posterolaterales basales y mediales.
– Reducción del <i>strain</i> longitudinal a nivel de los segmentos posterolaterales basales y mediales.

Enfermedad por depósito de glucógeno

Existen más de 15 diferentes tipos de enfermedades asociadas al depósito de glucógeno con compromiso de las enzimas vinculadas a su síntesis o degradación con variable repercusión a nivel muscular, hepático y cardíaco. La Enfermedad de Pompe (déficit de α -1-4 glucosidasa) habitualmente se presenta como una miocardiopatía hipertrófica antes del año con muy alta mortalidad, aunque existen formas de manifestación en etapa juvenil o adulta expresadas mayormente como debilidad muscular y falla respiratoria, sin afección cardíaca (35).

La Enfermedad de Danon es una enfermedad de depósito de glucógeno lisosómico debida a un déficit de LAMP-2 (Proteína de Membrana Asociada Lisosómica 2), con patrón de herencia ligada al X, extremadamente rara. Se manifiesta más tempranamente en hombres <20 años. Se caracteriza por presentar hipertrofia ventricular, miopatía esquelética y variable compromiso intelectual; el compromiso cardíaco es la manifestación más severa y grave. Todos los pacientes desarrollan miocardiopatía con hipertrofia progresiva, simétrica (>20 mm) y con fracción de eyección conservada, que puede evolucionar a miocardiopatía dilatada (36).

Sarcoidosis

El compromiso cardiovascular es menor del 20%, habitualmente inespecífico y se focaliza mayormente en los segmentos basales y mediales. Puede manifestarse como miocardiopatía dilatada o restrictiva. Los hallazgos ecocardiográficos asociados son: presencia de alteraciones de la motilidad parietal que no siguen un patrón de

distribución coronario, aumento del espesor en la etapa inflamatoria o adelgazamiento del septo (*septum*) basal y pared posterolateral, aneurisma posterobasal y fisiología restrictiva (37-39). Puede evolucionar con hipertensión pulmonar y compromiso del ventrículo derecho. El *strain* longitudinal global del ventrículo izquierdo puede estar afectado, sin tener un patrón de distribución que permita diferenciarla de otras miocardiopatías (40).

Características destacadas

- Alteración regional de la contractilidad y de la conducción auriculoventricular.
- Disfunción diastólica variable en función de la fibrosis asociada a granulomas.
- Afectación miocárdica de tipo parcheado, predilección por zonas medias y basales (principalmente *septum*).
- Adelgazamiento parietal con formación de aneurismas del VI.

Miocardiopatía por sobrecarga de hierro

El depósito de hierro inicialmente se registra a nivel subepicárdico y posteriormente subendocárdico. Se observa compromiso miocárdico hasta en un 15% de los casos, que se manifiesta en forma tardía como insuficiencia cardíaca, arritmias y trastornos de la conducción (43). La disfunción diastólica es la manifestación no específica más temprana de la enfermedad. Asimismo, existen dos formas de presentación: como miocardiopatía dilatada con disfunción sistólica o, menos frecuentemente, como miocardiopatía restrictiva con disfunción diastólica progresiva hasta llegar a la hipertensión pulmonar severa y compromiso del ventrículo derecho (44,46). En aquellos pacientes con cuadro de anemia concomitantes puede observarse insuficiencia cardíaca con volumen minuto aumentado.

Características destacadas

- Aumento de espesor parietal biventricular.
- Función sistólica global habitualmente conservada con alteraciones regionales de la contractilidad.
- Disfunción diastólica proporcional a la cantidad de hierro acumulado.
- Forma dilatada y forma restrictiva.
- Reducción del *strain* longitudinal sistólico y del *strain* auricular.

Endomiocardiofibrosis y endocarditis eosinofílica de Löffler

La endomiocardiofibrosis (EMF) es una forma prevalente de cardiopatía restrictiva e insuficiencia cardíaca en zonas endémicas tropicales y subtropicales con diferentes causas (infección, enfermedad autoinmune u oncohematológica) que se caracteriza por fibrosis del endocardio predominantemente en la región apical (1,2). Se observan dos picos de presentación en la 2.^a y 4.^a década de la vida. En su desarrollo se observa una fase aguda inicial necrótica/inflamatoria asociada a fiebre, edema facial y periorbitario, urticaria, eosinofilia y pancarditis. Luego de esta primera fase, la enfermedad alterna entre períodos de actividad y de estabilidad. En la progresión del compromiso miocárdico se observa un estadio trombótico que puede afectar ambos ventrículos. Finalmente evoluciona hacia un estadio fibrótico que involucra el ápex de uno o ambos ventrículos, el aparato subvalvular mitral/tricuspídeo y los tractos de entrada, con regurgitación valvular. Asimismo, pueden observarse calcificación endocárdica y derrame pericárdico. El compromiso severo de la función diastólica asociado a la reducción de los volúmenes ventriculares genera disminución del volumen sistólico y agrandamiento progresivo biauricular, hipertensión pulmonar y congestión biventricular (47,48). Es importante el diagnóstico diferencial con miocardiopatías con disquinesia apical y trombo asociado, miocardiopatía no compactada y miocardiopatía hipertrófica apical.

La Enfermedad endocárdica de Löffler, en forma similar a la EMF, muestra un estadio inflamatorio, seguido de una fase trombótica y finalmente una etapa final fibrótica o fibrotrombótica (2).

Características destacadas

- Tejido fibroso en endocardio a nivel del tracto de entrada y ápex de uno o ambos ventrículos, hasta aparato subvalvular cordal con disfunción de válvulas auriculoventriculares.
- Función sistólica conservada.
- Formación de trombos murales sobre fibrosis.
- Obliteración del ápex en sístole y diástole (diferencia con miocardiopatía hipertrófica que se produce solo en sístole).

Miocardiopatía restrictiva idiopática

Es una miocardiopatía infrecuente, poco caracterizada y de mal pronóstico, que puede manifestarse desde la infancia hasta la adultez. No es una entidad única sino un grupo heterogéneo de enfermedades en las que puede identificarse una mutación genética en $\geq 60\%$ de los casos (49). El patrón ecocardiográfico sugestivo es el descripto para la miocardiopatía restrictiva clásica.

Miocardiopatía asociada al tratamiento con radioterapia

Las complicaciones cardíacas o vasculares constituyen un efecto diferido de la radioterapia que puede aparecer años después del tratamiento y por ello, si no hay un seguimiento adecuado, suelen no ser detectadas tempranamente (50,51). La irradiación del mediastino en dosis altas (diaria >2 Gy y total >30 Gy), mayormente en personas jóvenes, aumenta el riesgo de enfermedad cardíaca, sobre todo arterial coronaria (52,53). El compromiso miocárdico, luego de una década de tratamiento, obedece a la aparición de bandas de colágeno que reemplazan a los miocitos, desarrollando insuficiencia cardíaca por disfunción diastólica aislada, o puede manifestarse como una miocardiopatía restrictiva. La aparición de insuficiencia cardíaca congestiva por disfunción sistólica puede obedecer al desarrollo acelerado de enfermedad coronaria (infarto) o disfunción sistólica progresiva (54, 55). El compromiso restrictivo deber diferenciarse del compromiso constrictivo pericárdico (50). Asimismo, el engrosamiento valvular con desarrollo de fibrosis, engrosamiento y retracción con diferentes grados de calcificación puede evolucionar a la insuficiencia o la estenosis o a ambas.

Esclerosis sistémica

El compromiso cardíaco en la esclerosis sistémica se observa en un 20% de los pacientes, habitualmente de grado leve. La alteración miocárdica puede obedecer a daño directo microvascular o espasmo de la microcirculación o puede ser secundario al desarrollo de hipertensión pulmonar o crisis renal. El signo más temprano de compromiso miocárdico es la aparición de disfunción diastólica o alteración del *strain* previo a la caída de la fracción de eyección (56).

Características destacadas

- Fibrosis miocárdica parcheada.
- Alteraciones de la contractilidad en ambos ventrículos y disfunción diastólica.

Diagnóstico diferencial entre miocardiopatía restrictiva y pericarditis constrictiva, puntos para evaluar

	Pericarditis constrictiva	Miocardiopatía restrictiva
Examen físico y ECG	Pulso paradójico venoso Seno Y dominante <i>Knock</i> pericárdico o R3 Microvoltajes	Choque de punta palpable Seno Y dominante <i>Knock</i> pericárdico o R3 Microvoltajes
Radiografía de tórax	Calcificación pericárdica	Cardiomegalia, signos de hipertensión capilar
Ecocardiografía modo M y 2D		
Engrosamiento parietal	Engrosamiento del pericardio sin aumento del miocardio	Engrosamiento del miocardio y septo interauricular (infiltración mioendocárdica o endocárdica)
Dilatación de cavidades	Ausente	Aurículas dilatadas
Motilidad septal	Brusca, con cambios respiratorios Notch protodiastólico (frecuente) y telediastólico (infrecuente)	Normal
Relación E/A mitral	>2	>2
Tiempo diastólico mitral	<160	<160
TRIV	Normal o acortado (<100 ms)	
Hipertensión pulmonar	Rara	Frecuente
Doppler		
Venas hepáticas	Reversión diastólica del flujo en espiración	Reversión diastólica del flujo en inspiración
Color modo M	Llenado temprano rápido, > velocidad propagación	Velocidad de propagación disminuida
-Velocidad onda E' lateral por Doppler tisular		<8 cm/s asociada a disminución de la velocidad sistólica
Doppler tisular		
Relajación temprana e' anular septal	Más rápida <7 cm/s	<7 cm/s
e' anular lateral	< que la e' septal	> que la e' septal
Strain ventricular		
Septal	Usualmente normal	Reducido
Variación respiratoria		
TRIV	Varía con la respiración	Estable con la respiración
Variación de la velocidad E mitral	Aumentada (>25%)	Normal o < 25%
Velocidad de propagación de válvula mitral por Doppler M color	Aumentada >55 cm/s	Disminuida
Cateterismo	"Dip Plateau" * Se igualan las presiones de fin de diástole de ambos ventrículos. Con la inspiración aumenta la presión del VD y disminuye la del VI	"Dip Plateau" * Presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo > que la del ventrículo derecho (pueden igualarse)
Biopsia endomiocárdica	Normal o inespecífica	Etiología de la miocardiopatía
RM o TC cardíacas	Pericardio engrosado	Pericardio normal

*La curva de presión diastólica del ventrículo muestra en su parte inicial un descenso rápido, temprano y profundo con elevación rápida hasta una meseta. Este es el "signo de la raíz cuadrada" o "dip-plateau". El dip de la curva de presión diastólica ventricular corresponde con el seno y de la curva de presión auricular, coincidiendo con la fase de llenado rápido temprano. La meseta no supone un aumento de la presión y es igual a la presión diastólica del ventrículo derecho a lo largo del resto de la diástole.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 1 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(10):1130-48. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.016.
2. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of Restrictive and infiltrative Cardiomyopathies: Part 2 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(10):1149-66. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.017.
3. Jurcuf R, Onciu S, Adam R, et al. Multimodality imaging in cardiac amyloidosis: a primer for cardiologists. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21(8):833-44. doi:10.1093/ehjci/jeaa063.
4. García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. Amyloidosis. Also a heart disease. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(9):797-808.
5. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13(6):1368-83. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.07.015.
6. González-López E, López-Sainz Á, García-Pavía P. Diagnosis and treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. Progress and hope. *Rev Esp Cardiol* 2017 ;70(11):991-1004.
7. González-López E, Gagliardi C, Domínguez F, Quarta CC, de Haro-Del Moral FJ, Milandri A, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J* 2017;38(24):1895-904.
8. Helder MR, Schaff HV, Nishimura RA, Gersh BJ, Dearani JA, Ommen SR, et al. Impact of incidental amyloidosis on the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing septal myectomy for left ventricular outflow tract obstruction. *Am J Cardiol* 2014; 114:1396-9.
9. Dubrey SW, Cha K, Skinner M, LaValley M, Falk RH. Familial and primary (AL) cardiac amyloidosis: echocardiographically similar diseases with distinctly different clinical outcomes. *Heart* 1997;78(1):74-82.
10. Cueto-García L, Reeder GS, Kyle RA, Wood DL, Seward JB, Naessens J, et al. Echocardiographic findings in systemic amyloidosis: spectrum of cardiac involvement and relation to survival. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:737-743.
11. Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio ALP, Cardim N, Charron P, Cosyns B, et al.; EACVI Scientific Documents Committee. Multimodality imaging in restrictive cardiomyopathies: an EACVI expert consensus document in collaboration with the "Working Group on myocardial and pericardial diseases" of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1090-121.
12. Koyama J, Ray-Sequin PA, Davidoff R, Falk RH. Usefulness of pulsed tissue Doppler imaging for evaluating systolic and diastolic left ventricular function in patients with AL (primary) amyloidosis. *Am J Cardiol* 2002;89:1067-71.
13. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretinrelated versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation* 2014;129:1840-9.
14. Liu D, Hu K, Nordbeck P, Ertl G, Störk S, Weidemann F. Longitudinal strain bull's eye plot patterns in patients with cardiomyopathy and concentric left ventricular hypertrophy. *Eur J Med Res* 2016;21(1):21.
15. Liu D, Hu K, Niemann M, Herrmann S, Cikes M, Stork S, et al. Effect of combined systolic and diastolic functional parameter assessment for differentiation of cardiac amyloidosis from other causes of concentric left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6:1066-72.
16. Bodez DT, Guellich A, Galat A, Lim P, Radu C, Guendouz Bergoend E, et al. Prognostic value of right ventricular systolic function in cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2016;23:158-67.
17. Bellavia D, Pelliikka PA, Dispenzieri A, Scott CG, Al-Zahrani GB, Grogan M, et al. Comparison of right ventricular longitudinal strain imaging, tricuspid annular plane systolic excursion, and cardiac biomarkers for early diagnosis of cardiac involvement and risk stratification in primary systemic (AL) amyloidosis: a 5-year cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13(8):680-9. doi:10.1093/ehjci/jes009.
18. Fikrlé M, Paleček T, Kuchynka P, Němeček E, Bauerová L, Straub J, et al. Cardiac amyloidosis: A comprehensive review. *Cor et Vasa* 2013;55(1):e60-e75.
19. González-López E, López-Sainz Á, García-Pavía P. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope. *Rev Esp Cardiol* 2017;70(11): 991- 1004.
20. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, Klarich KW, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(10):1014-20.
21. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;38(38):2879-87. doi: 10.1093/eurheartj/ehx350.
22. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(22):2872-91.
23. Santarone M, Corrado G, Tagliagambe LM, Manzillo GF, Tadeo G, Spata M, et al. Atrial thrombosis in cardiac amyloidosis: diagnostic contribution of transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:533-6.
24. Feng D, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007;116:2420-6.
25. Baccouche H, Maunz M, Beck T, et al. Differentiating cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy by use of three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography* 2012;29(6):668-77.
26. Mohty D, Petitalot V, Magne J, Fadel BM, Boulogne C, Rouabhi D, et al. Left atrial function in patients with light chain amyloidosis: a transthoracic 3D speckle tracking imaging study. *J Cardiol* 2018;71:419-27.
27. Neumann P, Antongiovanni N, Fainboim A, Kisinovskiy I, Amartino H, Cabrera G y col. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Fabry [Guidelines for diagnosis, monitoring and treatment of Fabry disease]. *Medicina (B Aires)*. 2013;73(5):482-94.
28. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Lorenzo AGDe, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey.2004;44:236-42.
29. Paleček T, Honziková J, Poupetová H, Vlasková H, Kuchynka P,Golan L, et al. Prevalence of Fabry disease in male patients with unexplained left ventricular hypertrophy in primary cardiologypractice: prospective Fabry cardiomyopathy screening estudy(FACSS). *J Inher Metab Dis* 2014;37:455-60.
30. Niemann M, Liu D, Hu K, Herrmann S, Breunig F, Strotmann J, et al. Prominent papillary muscles in Fabry disease: a diagnostic marker? *Ultrasound Med Biol* 2011;37:37-43.
31. Sheppard MN. The heart in Fabry's disease. *Cardiovasc Pathol* 2011;20:8-14.
32. Saccheri MC, Cianciulli TF, Lax JA, Gagliardi JA, Cáceres GL, Quarín AE, et al.; AADELFA. Two-dimensional speckle tracking echocar-

diography for early detection of myocardial damage in young patients with Fabry disease. *Echocardiography* 2013;30(9):1069-77. doi: 10.1111/echo.12216.

33. Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1663-71.
34. Goldman ME, Cantor R, Schwartz MF, Baker M, Desnick RJ. Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1157-61.
35. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006; 8:267-88.
36. Maron BJ, Roberts WC, Arad M, et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2009; 301:1253-9.
37. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RS. Cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:411-21.
38. Ayyala US, Nair AP, Padilla ML. Cardiac sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; 29:493-508.
39. Agarwal A, Sulemanjee NZ, Cheema O, Downey FX, Tajik A J. Cardiac sarcoid: a chameleon masquerading as hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy in the same patient. *Echocardiography* 2014;31:E138-41.28.
40. Joyce E, Ninaber MK, Katsanos S, Debonnaire P, Kamperidis V, Bax JJ, et al. Subclinical left ventricular dysfunction by echocardiographic speckle-tracking strain analysis relates to outcome in sarcoidosis. *Eur J Heart Fail* 2015;17:51-62.
41. Ekanayake D, Roddick C, Powell LW. Recent advances in hemo-chromatosis: a 2015 update: a summary of proceedings of the 2014 conference held under the auspices of Hemochromatosis Australia. *Hepatol Int* 2015;9:174-82.
42. Smith LH Jr. Pumping iron. *West J Med* 1995;162:370-1.
43. Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, Aronow WS, Jain D, Frishman WH. Cardiac involvement in hemochromatosis. *Cardiol Rev* 2014;22:56-68.
44. Horwitz LD, Rosenthal EA. Iron-mediated cardiovascular injury. *Vasc Med* 1999;4:93-9.
45. Baur LH. Patient screening for cardiac hemochromatosis, echocardiography or MRI? *Int J Cardiovasc Imaging* 2009;25:249-50.
46. Olson LJ, Baldus WP, Tajik AJ. Echocardiographic features of idiopathic hemochromatosis. *Am J Cardiol* 1987;60:885-9.
47. Berenshtein CS, Pineiro D, Marcotequi M, Brunoldi R, Blanco MV, Lerman J. Usefulness of echocardiography and doppler echocardiography in endomyocardial fibrosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:385-92.
48. Hassan WM, Fawzy ME, Al Helaly S, Hegazy H, Malik S. Pitfalls in diagnosis and clinical, echocardiographic, and hemodynamic findings in endomyocardial fibrosis: a 25-year experience. *Chest* 2005;128:3985-92.
49. Gallego-Delgado M, Delgado JF, Brossa-Loidi V, Palomo J, Marzosa-Rivas R, Perez-Villa F, et al. Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy Is Primarily a Genetic Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(25):3021-3. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.024.
50. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2019;87:24-9.
51. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:656-65.
52. Aleman B, van den Belt-Dusebout A, De Bruin M. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;109:1878-86.
53. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CP, Krol AD, Hauptmann M, et al. Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34:235-43.
54. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, Zhou SM, Hardenbergh PH, Blazing M, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:214-23.
55. Harris EE, Correa C, Hwang WT, Liao J, Litt HI, Ferrari VA, et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *J Clin Oncol* 2006;24:4100-6.
56. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol* 2014 26;6(9):993-1005. doi: 10.4330/wjc.v6.i9.993.

4.2 Tomografía cardíaca

La tomografía cardíaca multidetector (TCMD) es uno de los métodos de imágenes más importantes. La principal ventaja es la buena resolución tisular, y la coronariografía por TCMD se ha posicionado como un método diagnóstico no invasivo alternativo a la cinecoronariografía convencional (CCG) permitiendo diferenciar la cardiopatía de causa isquémica sobre otras formas de miocardiopatía.

Gracias a una adquisición volumétrica del corazón y al gatillado electrocardiográfico, la TCMD permite reconstrucciones retrospectivas submilimétricas en todos los ángulos posibles y en distintas fases del ciclo cardíaco. Esto genera un escenario propicio para la evaluación morfológica y funcional del corazón (1). Simultáneamente la visualización de estructuras extracardíacas es muy útil en el diagnóstico de patologías sistémicas (p. ej., nódulos linfáticos en sarcoidosis).

Un análisis posterior de las imágenes volumétricas obtenidas permite analizar distintos parámetros de interés clínico: anomalías en la contractilidad miocárdica, grosor miocárdico, masa miocárdica, fracción de eyección y volúmenes cardíacos, entre otros, los cuales presentan una gran concordancia con la resonancia magnética cardíaca (RMC), el estándar de referencia (2,3).

Si bien la tomografía no tiene un papel específico en el estudio de miocardiopatías restrictivas (MR), es muy útil en el diagnóstico diferencial de la pericarditis constrictiva que puede dar una presentación clínica similar, donde puede ofrecer información invaluable sobre el grosor y la composición del pericardio.

Los hallazgos morfológicos como el grosor de las paredes de las cavidades cardíacas y las alteraciones de la contractilidad pueden dar inicio a la sospecha clínica de una MR en pacientes que concurren para el estudio no invasivo de las arterias coronarias y/o patología valvular así como también de la anatomía de la aurícula izquierda y venas pulmonares.

La estenosis aórtica (EA) degenerativa es la enfermedad valvular más común en el mundo desarrollado y su prevalencia aumenta con la edad. La amiloidosis cardíaca relacionada con la transtiretina (AC-ATTRwt) es otra enfermedad que predomina en el envejecimiento. Los depósitos miocárdicos están presentes en la autopsia de hasta el 25% de los pacientes de 85 años (4). Un trabajo reciente ha mostrado una prevalencia notablemente alta (del 14 al 16%) de AC-ATTRwt en la población de ancianos con estenosis aórtica EO considerada para el reemplazo percutáneo de válvula aórtica (TAVR) (5,6). La presencia de AC-ATTRwt puede significar un pobre pronóstico posoperatorio en estos pacientes. Lamentablemente, utilizando las estrategias diagnósticas actuales, es difícil reconocer AC-ATTRwt oculta en un paciente con EA antes del tratamiento.

Como parte de la evaluación rutinaria, los pacientes candidatos a TAVR se someten a una TCMD para evaluar las dimensiones del anillo, la altura de las arterias coronarias y el estado y calibre de los accesos vasculares.

Las imágenes por TCMD también pueden utilizarse para medir el volumen del espacio extracelular miocárdico (VEC) aprovechando que la cinética del contraste yodado es similar a la observada con contrastes paramagnéticos (p. ej., gadolinio) utilizados en estudios de resonancia magnética cardíaca (RMC).

Aspectos técnicos para valorar el VEC por TCMD

La fibrosis miocárdica es un resultado no deseado común en la mayoría de los mecanismos patológicos que afectan el músculo cardíaco. Se presenta tanto como cicatrices focales tras la muerte de miocitos (apoptosis, autofagia o necrosis) o como fibrosis difusa debido a la expansión del colágeno alrededor de los miocitos.

La mejor técnica no invasiva para visualizar la fibrosis focal es la RMC a través del realce tardío del gadolinio (RTG), debido a que posee una elevada resolución de contraste y resolución espacial de todo el corazón. La fibrosis miocárdica también se puede evaluar con TCMD. Ambas técnicas utilizan un agente de contraste extracelular y extravascular que persiste en el espacio extracelular en áreas de cicatriz, debido a que estas presentan un mayor volumen de distribución y una cinética más lenta.

La visualización de la fibrosis difusa había permanecido hasta hace pocos años limitada al dominio del patólogo, capaz de reconocer la matriz extracelular directamente en secciones histológicas utilizando tinciones específicas para tejido conectivo (7,8).

En los últimos años, la utilización de los medios de contraste extracelular como el gadolinio y el contraste yodado ha permitido medir la expansión intersticial difusa (así como la cicatriz focal) a través de la determinación del volumen extracelular.

Estos tienen la capacidad de difundir rápida y pasivamente desde el espacio vascular al tejido extracelular. Después de un bolo intravenoso, entran en el miocardio por un gradiente de concentración (fase de “wash in”), y más tarde regresan al *pool* de sangre por el gradiente de concentración inversa (fase de “wash out”). Esto ocurre más rápido en el miocardio sano, pero en cicatrices (focales o difusas), estas farmacocinéticas se retrasan debido a cambios en los caudales coronarios, la permeabilidad y la densidad capilar funcional y la presencia de una matriz de colágeno densa e hidratada (9). La acumulación total de contraste también es mayor, debido al aumento del volumen de agua extracelular presente en la cicatriz en comparación con el miocardio normal. Como resultado, en un determinado momento, habrá más agente de contraste en la cicatriz que en el *pool* sanguíneo o el miocardio remoto facilitando su valoración.

La determinación del VEC por TC cardíaca (VEC_{TC}) es una alternativa a la RMC basada en los mismos principios.

Bandula y col. en el año 2013 validaron la determinación del VEC_{TC} contra el procedimiento de referencia (patrón de oro): la biopsia endomiocárdica, así como la RMC en 23 pacientes con estenosis aórtica grave (10). Encontraron una correlación significativa con ambas medidas de la fibrosis por histología ($r = 0,71$, $p < 0,001$) y VEC_{RMC} ($r = 0,73$).

El valor normal del VEC_{TC} es del 27%. Un valor superior al 31% ha demostrado una sensibilidad del 94% y una especificidad del 48% para diagnosticar amiloidosis cardíaca.

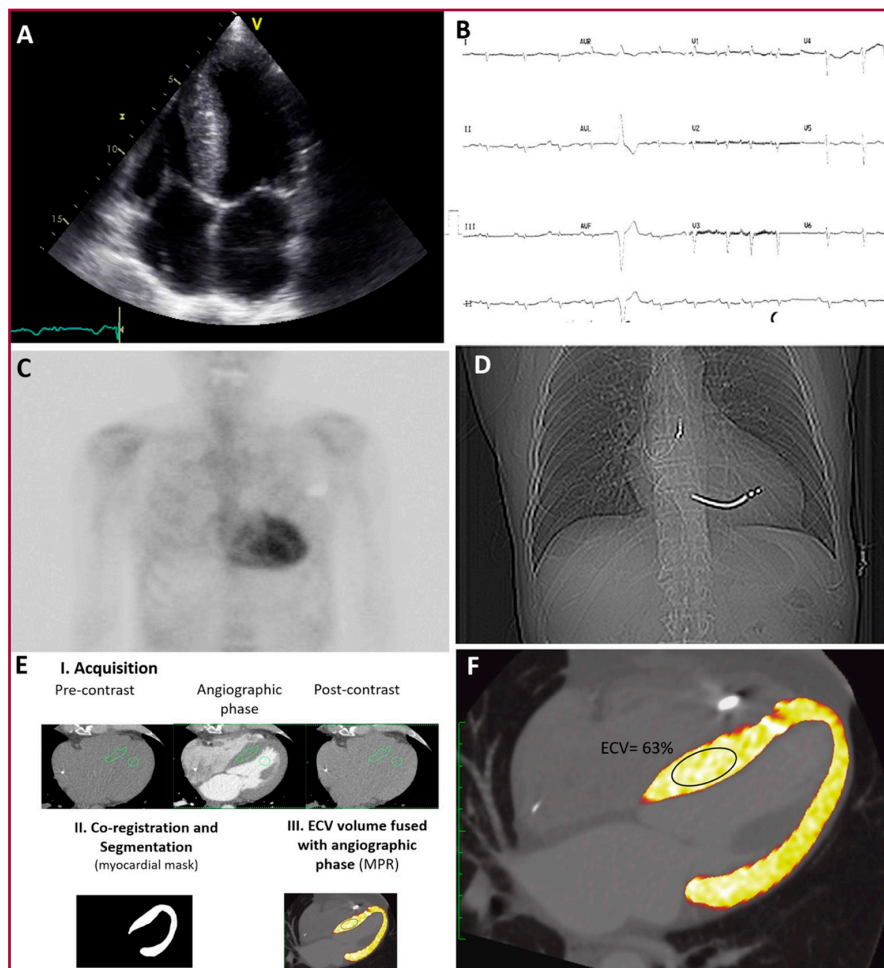
En conclusión, la posibilidad de la TCMD de proporcionar una evaluación de la anatomía coronaria y la caracterización del tejido miocárdico en una sola modalidad es un concepto atractivo, con enormes implicaciones para flujo de trabajo de imágenes.

Finalmente, la TCMD podría utilizarse como herramienta de cribado en aquellos pacientes que ya se someten a una tomografía computarizada clínicamente indicada. Puede ser una alternativa cuando la RMC está contraindicada: en pacientes con marcapasos, desfibriladores u otros dispositivos electrónicos implantados o pacientes en diálisis en quienes está contraindicado el contraste de gadolinio.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Graaf FR, Schuijf JD, Delgado V, van Velzen JE, Kroft LJ, de Roos A, Jukema JW, van der Wall EE, Bax JJ. Clinical application of CT coronary angiography: state of the art. *Heart Lung Circ* 2010;19(3):107-16.
2. Lin FY, Devereux DB, Roman MJ, Meng J, Jow VM, Jacobs A, et al. Cardiac Chamber Volumes, Function, and Mass as Determined by 64-Multidetector Row Computed Tomography: Mean Values Among Healthy Adults Free of Hypertension and Obesity. *J Am Coll Cardiol Img* 2008;1:782-6.
3. Henneman MM, Bax JJ, Schuijf JD, Jukema JW, Holman ER, Stokkel MP, et al. Global and regional left ventricular function: a comparison between gated SPECT, 2D echocardiography and multi-slice computed tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1452-60.
4. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, et al. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis: prevalence and prognosis in patients undergoing surgical aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e005066.
5. Scully PR, Treibel TA, Fontana M, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis in patients referred for transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:463-4.
6. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;38:2879-87.
7. Scully PR, Bastarrika G, Moon JC, Treibel TA. Myocardial extracellular volume quantification by cardiovascular magnetic resonance and computed tomography. *Curr Cardiol Rep* 2018;20.
8. Sado DM, Flett AS, Banypersad SM, et al. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease. *Heart* 2012; 98:1436-41.
9. Treibel TA, Fontana M, Steeden JA, Nasir A, Yeung J, White SK, et al. Automatic quantification of the myocardial extracellular volume by cardiac computed tomography: synthetic ECV by CCT. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2017;11:2216.
10. Bandula S, White SK, Flett AS, et al. Measurement of Myocardial Extracellular Volume Fraction by Using Equilibrium Contrast-enhanced CT: Validation against Histologic Findings. *Radiology* 2013;269:396-403.
11. Rosmini S, Treibel TA, Bandula S, Stroud T, Fontana M, Hawkins PN, Moon JC. Cardiac computed tomography for the detection of cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2017;11(2):155-6.

Cuantificación del volumen extracelular (ECV) por tomografía cardíaca en un paciente con CDI implantado (11).



Paciente con HVI en ecocardiograma (ETT) (1A), ECG con complejos bajos en relación con la hipertrofia detectada en el ETT (1B), gammagrafía ósea (Technetium-DPD) positiva Perugini grado 2-3 (1C), cardiodesfibrilador implantado que contraindica la RMC (1D), técnica de ECV_{TC} (1E), elevado ECV=63% determinado a nivel septal (1F). (Con autorización de Professor James Moon. Barts Heart Centre, St. Bartholomew's Hospital, West Smithfield, London EC1A 7BE)

4.3 Resonancia magnética cardíaca

Las miocardiopatías restrictivas son enfermedades del miocardio que se caracterizan por una función sistólica típicamente preservada, por lo menos hasta etapas avanzadas, con un miocardio con marcada rigidez que se manifiesta por disfunción diastólica y presiones elevadas de llenado, volúmenes ventriculares conservados y dilatación marcada de las aurículas (1, 2).

La resonancia magnética cardíaca (RMC) provee una imagen con alta definición para la evaluación estructural, con gran resolución y reproducibilidad, y adicionalmente puede realizar caracterización tisular. Las imágenes de cinerresonancia permiten estimar con gran precisión los espesores parietales y el tamaño de las cavidades ventriculares y auriculares. La información de la RMC, en especial la relativa a la caracterización tisular, provee información complementaria e incremental a la ecocardiografía. Las imágenes de realce tardío de gadolinio (RTG) permiten identificar la presencia de fibrosis, necrosis o infiltrado por depósitos de amiloide (3). El patrón de RTG puede ser determinante para definir la etiología de una miocardiopatía. Un patrón subendocárdico y/o transmural y en especial con territorialidad coronaria sugiere un infarto de miocardio. Un realce con patrón subepicárdico es sugestivo de miocarditis. Un realce subendocárdico difuso con anulación del *pool* sanguíneo es típico de la amiloidosis cardíaca. Otras modalidades de caracterización, como las secuencias de T1/T2 *mapping*, y la estimación del volumen extracelular agregan información valiosa. Las técnicas de mapeo T1 nativo (T1 *mapping*) evalúan el tiempo de relajación, pixel por pixel, para caracterizar el miocardio (4), en donde los determinantes principales del incremento de la señal son la presencia de edema (p. ej., inflamación o infarto agudo) y el incremento del espacio intersticial (p. ej., fibrosis pos-infarto, miocardiopatías no isquémicas o infiltración del miocardio por amiloidosis). En las secuencias de mapeo de T2 nativo (T2 *mapping*), la señal está incrementada principalmente por procesos inflamatorios o edema en el miocardio con mayor señal y menos artificios respiratorios que las secuencias tradicionales de T2. Es relevante combinar la información del mapeo T1 nativo con los valores de T2 nativo (5). Por ejemplo, si la señal está incrementada en las secuencias de mapeo de T1 y T2 nativo nos indica un proceso agudo, mientras que –si la señal está incrementada en las secuencias T1 y no en las secuencias de mapeo de T2– nos indica la presencia de fibrosis crónica (6, 7). Utilizando las secuencias de T1 *mapping* antes y después del gadolinio y tomando el dato del hematocrito, se puede estimar el volumen del espacio extracelular (VEC) y del miocardio (5). Es el caso de la amiloidosis cardíaca, donde el VEC está marcadamente aumentado y ayuda al diagnóstico.

A continuación, revisaremos los aportes de la RMC en las principales miocardiopatías restrictivas.

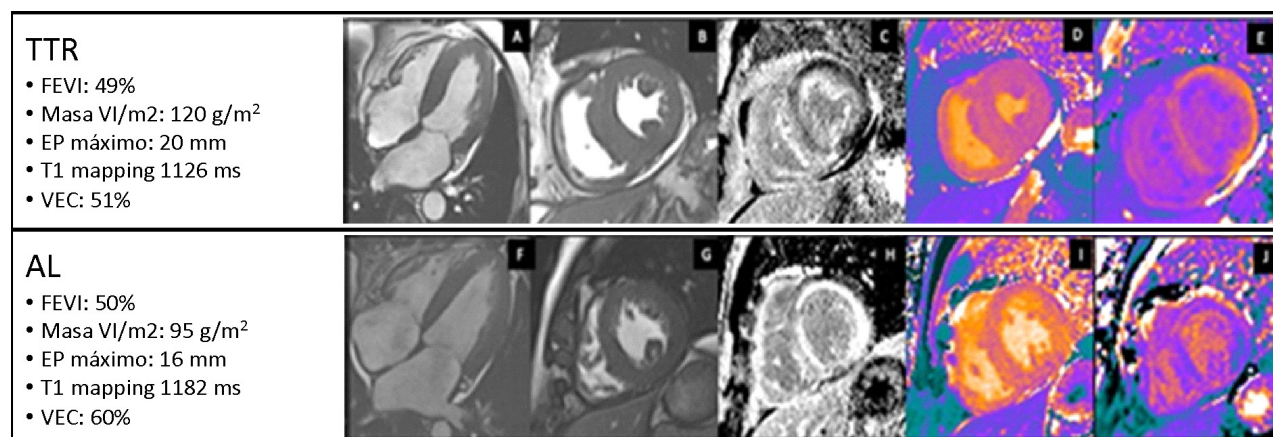
Enfermedades infiltrativas del miocardio

Amiloidosis cardíaca

La amiloidosis cardíaca es un trastorno producido por el depósito de fibrillas de proteínas insolubles que se pliegan y depositan en el miocardio, aunque se han descrito más de 30 proteínas (8). Las dos formas más prevalentes con compromiso cardíaco son la amiloidosis AL, generada por el depósito de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, y la amiloidosis TTR, debida al depósito de la proteína transtiretina (TTR) en su forma mutada o su forma senil (9,10,10b).

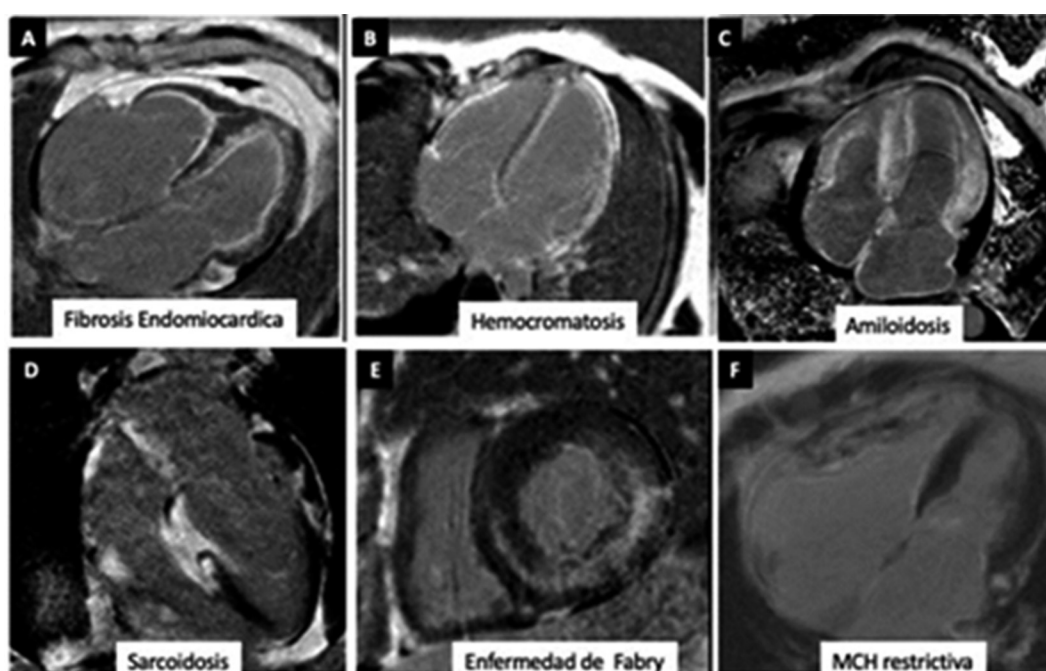
El RTG es la imagen más establecida para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca (Figura 1). El patrón característico de las imágenes de RTG es un realce con patrón subendocárdico o transmural difuso que compromete el ventrículo izquierdo asociado con anulación del *pool* de sangre. También se acompaña de realce con compromiso transmural de las paredes del ventrículo derecho y ambas aurículas. Este patrón de realce en pacientes con engrosamiento difuso de las paredes del miocardio es muy preciso para el diagnóstico de amiloidosis con una sensibilidad y especificidad elevadas (86% y 92%, respectivamente) (11). Con respecto a la distinción de amiloidosis TTR y AL por RMC, esta no tiene la precisión necesaria para diferenciar ambas entidades (12).

Las secuencias de T1 *mapping* nativo son particularmente útiles en la evaluación diagnóstica, cuando por disfunción renal no puede administrarse gadolinio (p. ej., en amiloidosis AL con compromiso avanzado renal). En algunos trabajos, los valores de T1 *mapping* en equipos de 1.5 Tesla® (>1060 ms) permitieron identificar a los pacientes con amiloidosis cardíaca (9, 13). Sin embargo, valores o punto de cortes diagnósticos de T1 *mapping* en equipos de 1.5 o 3.0 Tesla® y diferentes marcas de resonadores requieren mayor estandarización. Midiendo la relajación del T1, antes y después del gadolinio, se puede estimar el volumen celular total y el volumen del espacio extracelular (VEC) o intersticial total del miocardio. En condiciones normales, el VEC es inferior al 25% de la masa del miocardio (5). En pacientes con amiloidosis, el depósito de material amiloide desplaza los miocitos y expande el espacio intersticial derivando en valores muy elevados del VEC (con valores >50%). El VEC es una medida estandarizada independiente de la potencia del equipo (p. ej., 1.5 o 3.0 Tesla), su marca y la dosis de gadolinio administrada. El VEC aumentado se asocia con peor pronóstico en los pacientes con amiloidosis cardíaca y sería un mejor predictor de eventos que el T1 *mapping* nativo (14).



Fila de arriba: pacientes con amiloidosis TTR, mientras que en fila de abajo: paciente con amiloidosis AL. Los dos pacientes varones, con similar compromiso de la función sistólica ventricular. La amiloidosis TTR con más incremento de la masa ventricular y espesores que la amiloidosis AL. La amiloidosis AL tuvo un VEC algo mayor y el T1 mapping fue similar en los dos pacientes. En la fila superior: A y B) imágenes de cinerresonancia en vistas de cuatro cámaras y eje corto medial, C) imagen de realce tardío de gadolinio con realce subendocárdico, D) imagen de T1 mapping nativo, E) imagen de T1 mapping post-posgadolinio. En la fila inferior F y G) imágenes de cinerresonancia en vistas de cuatro cámaras y eje corto medial, H) imagen de realce tardío de gadolinio con realce subendocárdico, I) imagen de T1 mapping nativo, J) imagen de T1 mapping posgadolinio. ES = espesor parietal, FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo, VEC = volumen extracelular, VI = ventrículo izquierdo.








Fig. 1. Imágenes de resonancia magnética cardíaca en pacientes con amiloidosis TTR y AL



A) Fibrosis endomiocárdica con realce tardío de gadolinio (RTG) subendocárdico difuso de los ventrículos izquierdo y derecho con obliteración de la región apical del ventrículo derecho. B) Hemocromatosis familiar con fibrosis extensa del miocardio. C) Amiloidosis cardíaca con RTG subendocárdico difuso con áreas transmursales en el ventrículo izquierdo, compromiso del ventrículo derecho y ambas aurículas. Se nota la anulación del pool sanguíneo en las imágenes de RTG. D) Sarcoidosis cardíaca con extensos focos de RTG transmural e intramiocárdico asociada al incremento focal del espesor parietal. E) Enfermedad de Fabry con hipertrofia concéntrica y RTG intramiocárdico con predominio del segmento inferolateral basal. F) Miocardiopatía hipertrófica con patrón de realce intramiocárdico sin RTG evidente en la vista de cuatro cámaras. MCH: miocardiopatía hipertrófica

Fig. 2. Patrones de realce tardío en miocardiopatías restrictivas

Tabla 1. Patrones de realce de gadolinio y comportamiento de otras secuencias en miocardiopatías restrictivas

Miocardiopatía restrictiva	Espesores parietales	RTG (imágenes en eje corto)		T1 Mapping*	VEC	T2 & T2 Mapping	Otras secuencias
Amiloidosis	Aumentados+++ Incremento masa VI		Subendocárdico difuso, anulación pool sangre	Aumentado+++ (valores > 1060 ms)	Aumentado+++ (valores > 50%)	Puede estar aumentado	–
Sarcoidosis	Aumentados o disminuidos		RTG focal intramiocárdico o focal transmural =, múltiples focos	Aumentado+	Aumentado+	Aumentado++	–
Enfermedad de Fabry	Aumentados++ Incremento masa VI		Focal intramiocárdico inferolateral basal	Disminuido (valores <900 ms)	Normal o aumentado	Puede estar aumentado principalmente áreas de RTG	–
Enfermedades del glicógeno (Danon)	Aumentados o adelgazados		RTG extenso con patrón intramiocárdico	Aumentado	Aumentado	–	–
Síndromes hipereosinofílicos	Conservados o aumentados predominio apical		Subendocárdica difuso, pool sanguíneo preservado	Puede ser de utilidad para identificar trombo apical	–	–	–
Sobrecarga de hierro	Conservados		En general sin RTG (podría ser intramiocárdico focal o muy extenso)	Disminuido	Puede estar aumentado	Disminuido	Secuencia T2 estrella <20 ms
Pos-radioterapia	Conservados o disminuidos		Pueden tener RTG focal intramiocárdico	Conservado	Conservado	Conservado	–
Esclerodermia	Conservados		Pueden tener RTG focal intramiocárdico	Aumentado+	Aumentado +	Normal o aumentado	–

VEC = volumen espacio extracelular, RTG = realce tardío de gadolinio.

Sarcoidosis

La RMC evidencia disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o derecho, defecto de contracción regional ya sea asociado a incremento de los espesores o adelgazamiento de la pared o aneurisma. Las imágenes de T2 identifican edema o inflamación focal del miocardio, así como el RTG indica inflamación o fibrosis con un patrón en general intramiocárdico focal o transmural focal parcheado o con patrones muy heterogéneos. La sensibilidad informada es muy alta (76-100%) así como la especificidad (78 al 92%) para determinar compromiso cardíaco (21, 22). En las imágenes de T1 *mapping* la señal está aumentada, así como se observa también un incremento del VEC, respecto de los sanos (34). También se describe un incremento de la señal del T2 *mapping* indicando la presencia de edema, inflamación y fibrosis (34). Además, la identificación de grandes áreas del miocardio infiltradas tiene información pronóstica asociándose con mayor riesgo de arritmias ventriculares graves y muerte súbita (23).

Enfermedad de Fabry

Se caracteriza por hipertrofia difusa de las paredes del ventrículo izquierdo, con un patrón no obstructivo, que se acompaña de realce de gadolinio con patrón intramiocárdico con predominio de los segmentos inferolaterales basales (15, 16). En las secuencias de T1 *mapping* es característica la reducción marcada de la señal por debajo del rango normal, lo cual constituye un elemento muy específico para el diagnóstico y compromiso en estadios tempranos de la enfermedad (17). Se ha descrito incremento de la señal en las secuencias de T2 (edema), que se asocia con incremento crónico de los niveles de troponina (18).

Enfermedad del glicógeno

El compromiso cardíaco presenta formas hipertróficas o formas dilatadas con RTG extenso con patrón focal intramiocárdico (19). Otro de los trastornos del glicógeno es el déficit de PRKAG2 que se acompaña con marcada hipertrofia del ventrículo izquierdo (20).

Enfermedad endomiocárdica

Incluye una serie de enfermedades caracterizadas por la fibrosis difusa del endocardio. La forma frecuente es la fibrosis endomiocárdica (FE), así como los síndromes hipereosinofílicos y la fibroelastosis.

Fibrosis endomiocárdica En las imágenes de RTG se observa realce difuso con patrón subendocárdico con mayor afección de los segmentos apicales, y en muchos casos con imagen subendocárdica de baja señal compatible con trombosis subendocárdica (24). A diferencia de la amiloidosis, en la fibrosis endomiocárdica (FE), el realce subendocárdico no se acompaña de anulación del *pool* sanguíneo y afecta principalmente el segmento apical, mientras que en la amiloidosis lo apical presenta menos realce o está libre de realce. En las imágenes de perfusión, los defectos subendocárdicos son extensos.

Síndromes hipereosinofílicos

Es una forma frecuente relacionada con hipereosinofilia ($> 1,500$ eosinófilos/L), en sujetos de 20 a 50 años, que ocasiona daño en el miocardio con tres etapas de enfermedad bien definidas: 1) fase de necrosis aguda o miocarditis aguda caracterizada por infiltración de eosinófilos y linfocitos, que en las imágenes de RTG presentan patrón subendocárdico o transmural focal que se pueden acompañar de edemas en las imágenes de T2, 2) fase trombótica, donde se observa una fibrosis o RTG extenso con patrón subendocárdico y transmural, en general de localización apical, a la que se le agrega la presencia de áreas hipointensas subendocárdicas que indican la presencia de trombosis y 3) una fase crónica con fibrosis y RTG extensa que remeda la fibrosis observada en la FE antes descripta (25).

Fibroelastosis

Es una entidad muy rara, que afecta principalmente a infantes, caracterizada por la proliferación de fibrosis y fibras elásticas en el subendocardio del ventrículo izquierdo. Se describen dos formas: una con fenotipo de miocardiopatía dilatada (en general de origen genético) y otra forma con ventrículo izquierdo pequeño en general asociado con hipoplasia del VI o enfermedad aórtica. El patrón característico en la RMC es el realce subendocárdico difuso.

Cardiomiopatías por sobrecarga de hierro

La RNM es el único método no invasivo disponible para evaluar la sobrecarga de hierro intramiocárdico, mediante la técnica de secuencias de T2 estrella (27). En un miocardio normal tiene un tiempo de T2 estrella >20 ms. En pacientes con sobrecarga de hierro, el tiempo en la secuencia de T2 estrella está disminuido y los pacientes que tienen un valor de T2 estrella muy bajo <6 ms constituyen una emergencia cardiológica que requiere un tratamiento quelante intensivo (28).

Cardiomiopatía posradioterapia

La RMC puede caracterizar el patrón restrictivo posradioterapia e identificar áreas de fibrosis en el miocardio (29). También puede identificar áreas de infarto de miocardio cuando el realce tiene patrón subendocárdico o transmural. En muchos casos no presentan fibrosis focal en las imágenes de RTG. Las técnicas *T1 mapping* y VEC podrían ser más sensibles en identificar fibrosis y podrían ser de utilidad para identificar fibrosis difusa que no se detecta con el RTG. Sin embargo, se requieren trabajos de mayores dimensiones y con mayor seguimiento para probar este concepto (30).

Esclerodermia

La fibrosis del miocardio es la lesión principal y más característica que se encuentra presente en el 50-80% de los pacientes con esclerodermia en las autopsias. En las imágenes de RTG se observa realce focal intramiocárdico en el 21-33% de los pacientes (31, 32). En los pacientes sin fibrosis en las imágenes de RTG, la fibrosis difusa con técnicas de *T1 mapping* y estimación del VEC está aumentada en los pacientes con esclerodermia respecto de los controles. Otras alteraciones frecuentes, hasta en tres cuartas partes de los pacientes, incluyen adelgazamiento de las paredes del ventrículo izquierdo, disfunción del ventrículo izquierdo o derecho. En pacientes con hipertensión pulmonar y esclerodermia, la disfunción y dilatación del ventrículo derecho tienen valor pronóstico adverso (33).

Idiopáticas

Son miocardiopatías poco frecuentes que pueden presentarse como formas atípicas de miocardiopatía hipertrófica, no presentan RTG o el RTG es mínimo con patrón focal intramiocárdico

Conclusiones

La RMC es una técnica de imágenes robusta que permite evaluar la morfología cardíaca y determinar la función sistólica con gran precisión, con el agregado de la caracterización tisular para determinar el origen de la miocardiopatía restrictiva. La caracterización tisular incluye determinar la fibrosis focal mediante técnicas de RTG, la fibrosis difusa mediante las técnicas de mapeo de *T1* y VEC y determinar el grado de inflamación o edema con técnicas de *T2*. Además, la caracterización tisular puede determinar la sobrecarga de hierro. La combinación de estos hallazgos hace de la RMC una técnica única para la caracterización, determinación etiológica y evaluación de pacientes con miocardiopatía restrictiva.

Recomendaciones

- En pacientes con miocardiopatía restrictiva, la RMC con gadolinio es un estudio mandatorio para el diagnóstico etiológico.
- El protocolo de RMC que incluya las secuencias de mapeo de *T1 mapping*, *T2 mapping* y volumen extracelular puede mejorar la caracterización tisular y contribuir en el diagnóstico etiológico (p. ej., Enfermedad de Fabry y bajos valores de *T1 mapping*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Pereira NL, Grogan M, William G. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies J Am Coll Cardiol 2018;71:1130-48.
2. Pereira NL, Grogan M, William G. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies. J Am Coll Cardiol 2018;71:1149-56.
3. Galea N, Polizzi G, Gatti M, Cundari G, Figuera M, Faletti R. Cardiovascular magnetic resonance (CMR) in restrictive cardiomyopathies. La Radiol Med 2020;125:1072-86.
4. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC white paper. J Am Coll Cardiol 2009;53:1475- 87.
5. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of *T1*, *T2*, *T2** and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). J Cardiovasc Magn Reson 2017;19:75.
6. Zia MI, Ghugre NR, Connelly KA, Strauss BH, Sparkes JD, Dick AJ, et al. Characterizing myocardial edema and hemorrhage using quantitative *T2* and *T2** mapping at multiple time intervals post ST-segment elevation myocardial infarction. Circ Cardiovasc Imaging 2012;5:566-72.
7. Luetkens JA, Homs R, Sprinkart AM, Doerner J, Dabir D, Kuetting DL, et al. Incremental value of quantitative CMR including parametric mapping for the diagnosis of acute myocarditis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016;17:154-61.
8. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al.. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. Am J Hematol. 2005;79(4):319-28.
9. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 2003;349: 583-96.
10. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (light-chain) cardiac amyloidosis: a review of diagnosis and therapy. J Am Coll Cardiol 2016;68:1323-41.
- 10b. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. J Am Coll Cardiol 2015; 66:2451-66.
11. Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disorders 2016;16:129.

12. Dzung JN, Valencia O, Pinney JH, Gibbs S, Rowczenio D, Gilbertson JA, et al. CMR-Based Differentiation of AL and ATTR Cardiac Amyloidosis. *JACC Imaging* 2014; 7:132-42.
13. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2017;135:1357-77.
14. Martínez-Naharro A, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Zumbo G, Knight DS, Rosmini S, et al. CMR-verified regression of cardiac AL amyloid after chemotherapy. *J Am Coll Cardiol Img* 2018;11:152-4.
15. Jordan A, Lyne J, Wong T. Unusual scarring patterns on cardiac magnetic resonance imaging: A potentially treatable etiology not to be missed. *Can J Cardiol* 2010;26:149-50.
16. Rowin EJ, Maron MS. The Role of Cardiac MRI in the Diagnosis and Risk Stratification of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2016; 5(3):197-202.
17. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Baniyarsad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:392-8.
18. Augusto JB, Nordin S, Vijapurapu R, Baig S, Bulluck H, Castelletti S, et al. Myocardial Edema, Myocyte Injury, and Disease Severity in Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13:e010171.
19. Piotrowska-Kownacka D, Kownacki L, Kuch M, Walczak E, Kosieradzka A, Fidzianska A, Krolicki L. Cardiovascular magnetic resonance findings in a case of Danon disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009;11(1):12.
20. Pöyhönen P, Hiipala A, Ollila L, Kaasalainen T, Hänninen H, Heliö T, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in patients with PRKAG2 gene mutations. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:89.
21. Smedema JP, Snee G, van Kroonenburgh MP, Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, van Geuns RJ, Dassen WR, Gorgels AP, et al. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1683-90.
22. Yoshida A, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Kanzaki H, Hasegawa T, Takahama H, et al. Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013;15:166-75.
23. Kazmirczak F, Ko-Hsuan Amy Chen, Adabag S, von Wald L, Roukoz H, Benditt DG, et al. Assessment of the 2017 AHA/ACC/HRS Guideline Recommendations for ICD Implantation in Cardiac Sarcoidosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12(9):e007488.
24. Salemi V, Rochitte CE, Shiozaki AA, Andrade JM, Parga JR, de Ávila LF, et al. Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis and Prognosis of Endomyocardial Fibrosis Patients. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:304-11.
25. Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, Klingel K, Camici PG, Ammirati E. Eosinophilic myocarditis: characteristics, treatment, and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2017;70: 2363-75.
26. Maredia N, English E, Greenwood J. Assessment of endocardial fibroelastosis by cardiac MRI. *Can J Cardiol* 2008;24:e33.
27. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22: 2171-9.
28. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:42.
29. Biersmith MA, Tong MS, Addison D. Multimodality Cardiac Imaging in the Era of Emerging Cancer Therapies. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e013755.
30. Ricco A, Slade A, Canada JM, Grizzard J, Dana F, Rezai Gharai L, et al. Cardiac MRI utilizing late gadolinium enhancement (LGE) and T1 mapping in the detection of radiation induced heart disease. *Cardiooncology* 2020;6:6.
31. Hachulla AL, Launay D, Gaxotte V, de Groote P, Lamblin N, Devos P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1878-84.
32. Lee DC, Hinchcliff ME, Sarnari R, Stark MM, Lee J, Koloms K, et al. Diffuse cardiac fibrosis quantification in early systemic sclerosis by magnetic resonance imaging and correlation with skin fibrosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2018;3:159-69.
33. Aryal SR, Sharifov OF, Lloyd SG. Emerging role of cardiovascular magnetic resonance imaging in the management of pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2020;29:190138.
34. Greulich S, Kitterer D, Latus J, Agur E, Steubing H, Kaesemann P, et al. Comprehensive Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment in Patients with Sarcoidosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e005022.
35. Jordan E, Ezekian JE, Sarah R, Clippinger SR, Jaquelin M, Garcia JM, Qixin Yang, Susan Denfield S, Aamir Jeewa A, et al. Variant R94C in TNNT2-Encoded Troponin T Predisposes to Pediatric Restrictive Cardiomyopathy and Sudden Death Through Impaired Thin Filament Relaxation Resulting in Myocardial Diastolic Dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2020;9(5):e015111.

4.4 Medicina nuclear

Los estudios de medicina nuclear tienen hoy un papel central en el diagnóstico de dos miocardiopatías restrictivas: la amiloidosis cardíaca de tipo transtiretina (a través de la centellografía con fosfonatos) y de la sarcoidosis cardíaca (a través de la tomografía por emisión de positrones (PET) con F-18-fluordesoxiglucosa (FDG)).

Amiloidosis cardíaca

Diversos estudios han demostrado que la centellografía con fosfonatos marcados con ^{99m}Tecnecio (Tc) presenta una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca de tipo transtiretina (ATTR) (1). Aunque el ecocardiograma y la resonancia magnética cardíaca (RMC) permiten detectar y diagnosticar amiloidosis, la captación cardíaca de los fosfonatos identifica específicamente ATTR (2). La diferenciación del subtipo de amiloidosis (entre ATTR y AL) nos permite orientar el pronóstico y guiar el tratamiento (1, 2). La centellografía con fosfonatos constituye la única modalidad de imágenes que puede diagnosticar en forma precisa la miocardiopatía asociada a ATTR en pacientes sin un proceso monoclonal, evitando en la mayoría de los casos la biopsia endomiocárdica (BEM), (sensibilidad: 92,2% y especificidad: 95,4%) (3-5).

Para realizar un estudio de amiloidosis cardíaca se pueden utilizar los siguientes fosfonatos marcados con ^{99m}Tc : pirofosfato (^{99m}Tc -PYP), hidroximetileno difosfonato (^{99m}Tc -HMDP) y el ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (^{99m}Tc -DPD); los dos primeros son los que se usan en nuestro medio (4-5). El ^{99m}Tc -metilendifosfonato (^{99m}Tc -MDP), ampliamente disponible en la Argentina, no se recomienda debido a su menor sensibilidad diagnóstica (2, 6). El estudio es homologable a un centellograma óseo ya que los fosfonatos tienen afección por el hueso. Estos radiotrazadores pueden ser utilizados para diferenciar ATTR de amiloidosis AL con una gran sensibilidad y especificidad, ya que presentan afinidad por las fibrillas de amiloide en la ATTR (1, 2). Aunque el mecanismo por el cual estos compuestos se unen al amiloide no está completamente dilucidado, su captación estaría vinculada a un mecanismo mediado por calcio (2,7). Las BEM de pacientes con ATTR mostraron mayor densidad de microcalcificaciones que las de los pacientes con formas AL, lo que sustentaría la hipótesis de un mecanismo de unión de estos trazadores mediado por calcio en la ATTR (8).

Los protocolos con ^{99m}Tc -PYP, -DPD y -HMDP comprenden la adquisición de imágenes cardíacas planares seguidas por imágenes de tomografía por emisión de fotón único (SPECT) cuando las imágenes planares son positivas (1, 4-5, 9-10). Este es un punto importante, ya que las imágenes planares no pueden discernir entre la captación del trazador por el miocardio y la del *pool* vascular. El tiempo recomendado entre la inyección del radiofármaco y la adquisición de las imágenes cardíacas es de 1 hora y/o 3 horas (lo cual depende del trazador utilizado y de protocolos locales) (9,10). La obtención de imágenes planares de cuerpo entero puede ser útil en busca de captación del radiotrazador en la cintura escapular o pelviana (signo específico de ATTR sistémica), aunque esta adquisición es considerada como opcional por las guías actuales (9-10). El centellograma con fosfonatos es un estudio relativamente sencillo, ampliamente disponible y puede realizarse en un rango extenso de pacientes incluyendo aquellos con contraindicaciones relativas a otras modalidades de imágenes como fibrilación auricular, dispositivos implantables, insuficiencia renal, alergia a contrastes, entre otras (2).

Interpretación de las imágenes Los patrones de captación miocárdica del radiotrazador ^{99m}Tc (-PYP, -DPD, -HMDP) se categorizan como: ausente, focal, difuso o mixto (focal y difuso) (4,5,9,10). Cuando se observa captación miocárdica del radiofármaco procedemos entonces a la cuantificación.

Cuantificación de la captación miocárdica del radiotrazador

1. **Análisis semicuantitativo:** comparación visual con la captación ósea (costillas) a las 3 horas, descripto por Perugini y col. (11):

La captación cardíaca de ^{99m}Tc (-PYP, -DPD, -HMDP) se evalúa usando un método de puntuación visual en relación con la captación ósea (costillas) (Tabla 1 y Figura 1).

Tabla 1. Análisis semicuantitativo: gradación visual de la captación miocárdica de ^{99m}Tc (-PYP, -DPD, -HMDP) mediante la comparación con la captación ósea

Grado Captación miocárdica del radiotrazador	
Grado 0	Sin captación en el miocardio y captación normal en costillas
Grado 1	Captación menor que la captación en costillas
Grado 2	Captación igual a la de las costillas
Grado 3	Captación superior a la costal (con captación leve o ausente en las costillas)

Un puntaje por el método visual igual a 2 o mayor en las imágenes planares o de SPECT se considera positivo para ATTR.

2. **Análisis cuantitativo:** relación corazón-pulmón contralateral a 1 hora posinyección del ^{99m}Tc -PYP, descripto por Bokhari y col. (12):
 - a. Las regiones de interés (ROI) se dibujan sobre el corazón en las imágenes planares y se reproducen en espejo sobre el hemitórax contralateral (Figura 2).
 - b. En cada ROI se miden las cuentas absolutas y se calcula una relación corazón-pulmón contralateral (H/CL) como la fracción de las cuentas del ROI del corazón con respecto a las del ROI torácico contralateral.
 - c. Cuando la relación H/CL es $\geq 1,5$ a la hora, el estudio se clasifica como positivo para ATTR y, cuando la relación es $< 1,5$, como negativo para ATTR. Para imágenes a las 3 horas, el valor de corte validado es $\geq 1,3$.

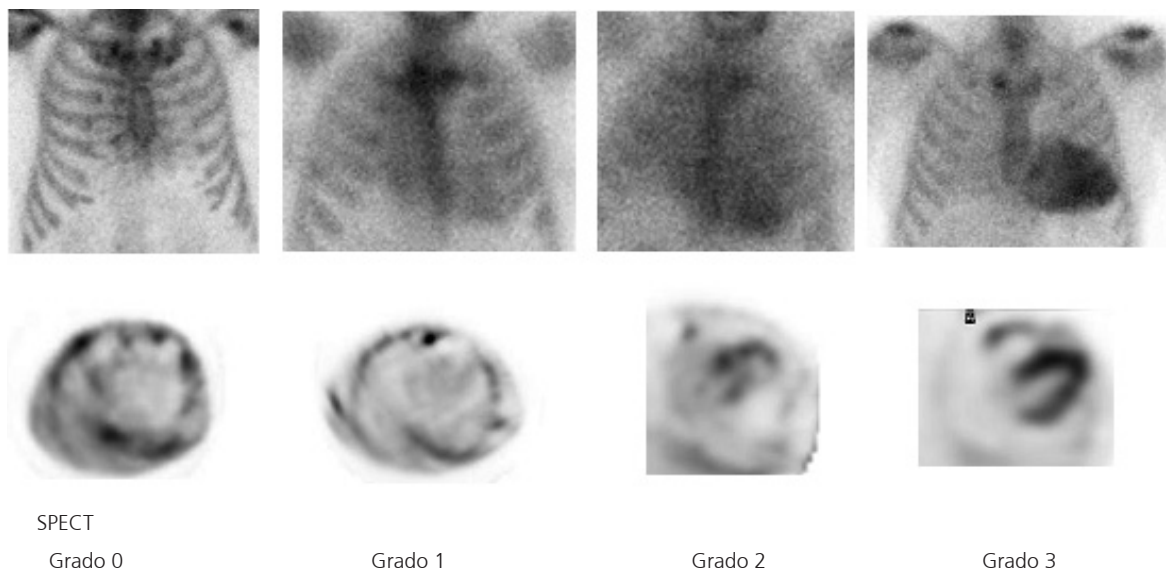


Fig. 1. Ejemplo del análisis semicuantitativo de la captación miocárdica de ^{99m}Tc -HMDP: Imágenes planares y SPECT.

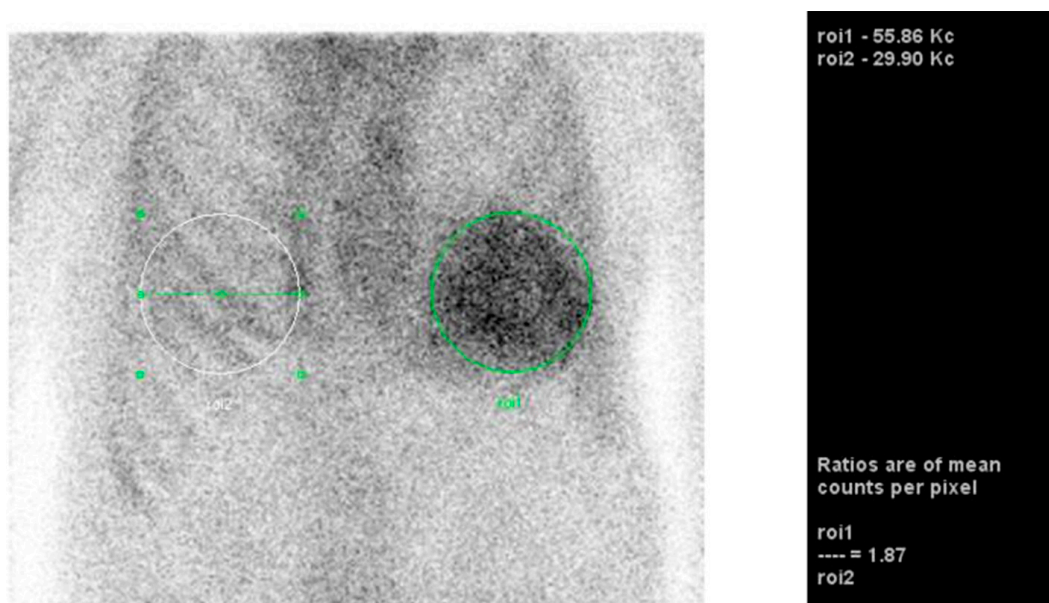


Fig. 2. Análisis cuantitativo: ejemplo de cuantificación de la captación cardíaca del ^{99m}Tc -PYP por medio de la relación de cuentas entre el corazón y el pulmón contralateral (H/CL)

Tabla 2. Indicaciones de PET/TC para el diagnóstico de sarcoidosis cardíaca. Adaptado de la referencia 20.

Escenario	Especificación
Pacientes con sarcoidosis extracardíaca y screening anormal para afectación cardíaca	Anomalia ECG: bloqueo completo de rama, ondas Q patológicas no explicadas en 2 o más derivaciones. Anomalia en Doppler: trastorno de motilidad parietal regional, aneurisma ventricular, adelgazamiento del septo (<i>septum</i>) basal, deterioro de la función menor al 50%. Anomalia en Holter: TVS o TV no sostenida. Hallazgos sugestivos en RM cardíaca . Palpitaciones o síncope no explicado
Pacientes menores de 60 años con bloqueo AV significativo, nuevo, no explicado	
Pacientes con TVS idiopática	Originadas en el tracto de salida TV fascicular TV secundaria a cardiopatía estructural
Paciente con diagnóstico de sarcoidosis cardíaca para valorar respuesta al tratamiento	

Los puntos prácticos de las Sociedad Americana de Cardiología Nuclear (ASNC) y de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear (EANM) recomiendan realizar una interpretación de los hallazgos en 3 categorías (9-10):

- 1) No sugerente de amiloidosis ATTR; 2) altamente sugerente de amiloidosis ATTR o 3) equívoco para amiloidosis ATTR.
 - a. No sugerente: una puntuación visual semicuantitativa de 0 o una relación H/CL <1.
 - b. Altamente sugerente: una puntuación visual semicuantitativa de 2 o 3, o una relación H/CL >1,5. En este escenario, dado que el centellograma no puede diferenciar entre los subtipos de ATTR (natural o *wild-type* y la forma hereditaria), se recomienda realizar un estudio genético (6) (véase algoritmo).
 - c. Equívoco: una puntuación visual semicuantitativa de 1 o una relación H/CL de 1-1,5. Nótese que estos resultados podrían representar amiloidosis AL o ATTR en etapa temprana. Los estudios con PET han demostrado la posibilidad de detectar depósitos amiloideos cardíacos AL y TTR con radiotrazadores como ¹¹C-PIB, ¹⁸F-florbetapir o ¹⁸F-florbetaben, pero aún se encuentran en investigación (2, 5).

Otras de las causas de estudios equívocos incluyen el derrame pleural en el hemitórax contralateral, la dilatación del ventrículo derecho con actividad en el *pool* vascular, patologías osteodegenerativas, entre otras. Una tomografía computarizada (TC) de baja dosis fusionada con imágenes SPECT (SPECT/TC) pueden identificar estos factores y re-clasificar a estos pacientes (5, 13).

Se remarca que la interpretación de los resultados del centellograma debe realizarse en el contexto de una evaluación global del paciente (9-10):

- a. Es importante excluir un proceso monoclonal con inmunofijación sérica y urinaria, así como un ensayo de cadenas livianas libres en suero en todos los pacientes en los que se sospecha amiloidosis cardíaca, independientemente del resultado *del centellograma*. La amiloidosis AL puede estar presente ante cualquier grado de captación, por lo cual queremos enfatizar la necesidad de una evaluación completa para excluir la forma AL.
- b. Si la ecocardiografía o la resonancia magnética son altamente positivas para amiloidosis y el centellograma es negativo o equívoco, debemos considerar otras evaluaciones adicionales incluyendo la BEM.

Indicaciones más frecuentes del centellograma con fosfonatos para amiloidosis cardíaca*

- Pacientes con insuficiencia cardíaca y aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo de causa no explicada (>12 mm).
- Personas mayores de 60 años con insuficiencia cardíaca de causa desconocida con función sistólica ventricular izquierda preservada.
- Pacientes (especialmente hombres mayores) con neuropatía, síndrome del túnel carpiano bilateral, estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente o arritmias auriculares de causa no explicada con signos/síntomas de insuficiencia cardíaca.
- Diagnóstico de ATTR en personas con RMC o ecocardiograma compatible con amiloidosis cardíaca.
- Evaluación cardíaca de pacientes con sospecha de amiloidosis hereditaria o ya conocida.

*Nótese que el centellograma con fosfonatos no está indicado en el seguimiento postratamiento de la ATTR cardíaca.

Sarcoidosis cardíaca

Las Sociedades Japonesa de Sarcoidosis y de Ritmo Cardíaco (14, 15) proponen múltiples criterios para el diagnóstico de la sarcoidosis cardíaca (SC); sin embargo, todos ellos tienen limitaciones y carecen de una validación prospectiva. El diagnóstico de la SC es un desafío por las limitaciones de los criterios clínicos actuales y por el bajo rédito de la BEM debido al compromiso focal y parcheado del miocardio (16). La sarcoidosis puede afectar el miocardio causando inflamación, edema y/o fibrosis, por lo cual su evaluación a través de imágenes multimodales podría ser de utilidad en la detección de todo el espectro de la enfermedad.

Las imágenes moleculares con FDG-PET (tomografía por emisión de positrones con F-18-fluorodesoxiglucosa) permiten identificar en forma no invasiva los granulomas con inflamación activa. En la SC, utilizamos FDG para obtener imágenes de inflamación porque la captación de este trazador se encuentra aumentada en el miocardio con alta densidad de macrófagos (17). Este incremento en la captación de FDG se debe a que los macrófagos presentan elevados niveles de proteínas GLUT y de hexoquinasa (17). La sensibilidad y la especificidad de FDG-PET para el diagnóstico de SC son del 89% y 78%, respectivamente, utilizando como patrón oro los criterios de la Sociedad Japonesa de Sarcoidosis (14, 17). Varios estudios recientes sugieren combinar los hallazgos de la PET con los patrones de realce tardío de la RMC para incrementar la sensibilidad del diagnóstico (18). En general, la PET con FDG tiene mayor sensibilidad y la RMC mayor especificidad en el diagnóstico de SC. Cuando combinamos ambas técnicas para diagnosticar SC, la sensibilidad asciende al 94% (19).

El protocolo recomendado por ASNC y la Sociedad de Medicina Nuclear e Imágenes Moleculares (SNMMI) en la SC (20) comprende la realización de un estudio PET/TC cardíaco con FDG en combinación con la valoración de la perfusión miocárdica en reposo más PET/TC de cuerpo entero para la evaluación de sarcoidosis sistémica.

A nivel cardíaco, sobre la base de la combinación de los hallazgos entre la perfusión miocárdica de reposo y la captación de FDG por el miocardio, se describen los siguientes patrones: 1) *Normal*: perfusión normal con ausencia de captación de FDG en el miocardio, 2) *Inespecífico*: perfusión normal con captación difusa de FDG, 3) *Inflamación*: perfusión anormal con captación focal de FDG (patrón PET *mismatch*), 4) *Fibrosis*: perfusión anormal con ausencia de captación de FDG. Es importante remarcar que esta evaluación combinada de perfusión e inflamación posee valor pronóstico (16,17, 20). Nótese que el valor pronóstico de la captación anormal de FDG por el miocardio parece ser mayor cuando se asocia a defectos de perfusión miocárdica (20). Esto refleja que, en parte, la precisión diagnóstica del estudio con FDG dependerá de la adecuada supresión fisiológica de la utilización de glucosa por el miocardio normal, la cual se obtiene con una dieta apropiada baja en carbohidratos y alta en grasas previa a la realización del estudio PET (19, 20). Algunos estudios recientes remarcan la importancia clínica de identificar defectos de perfusión y una captación anormal de FDG por el miocardio, porque estos pacientes se encuentran con un riesgo muy elevado de muerte y de arritmias ventriculares en comparación con pacientes que presentan un estudio PET normal (19, 20). Específicamente, los pacientes que presentan patrón PET *mismatch* y captación de FDG en el ventrículo derecho poseen el peor pronóstico (20).

Con el objetivo de mejorar el pronóstico adverso de los pacientes con SC y manifestación clínica de la enfermedad, el tratamiento actual de esta entidad es multifactorial. Este comprende: terapia antiinflamatoria, tratamiento farmacológico para las arritmias cardíacas y/o insuficiencia cardíaca y dispositivos cardíacos. Debido a los elevados efectos adversos de la terapia inmunosupresora, la posibilidad de guiar a través de imágenes el inicio del tratamiento y sus potenciales modificaciones es de importancia clínica. Hoy, la PET con FDG es la modalidad de imagen de elección en el monitoreo del tratamiento inmunosupresor (16,17,19-20). Esto se debe a que la PET es la única técnica capaz de cuantificar la inflamación del miocardio. La posibilidad de medir el monto de la inflamación y compararlo en estudios PET seriados hace que esta técnica posea un gran valor clínico (20). Si bien no está establecido el tiempo óptimo en el cual repetir los estudios PET, las recomendaciones actuales sugieren repetirlo entre 3 y 6 meses a partir del inicio del tratamiento antiinflamatorio (17). Es de importancia señalar que la evidencia de las ventajas de la PET con FDG como guía para la terapéutica en la SC es limitada y proviene de estudios observacionales. Son necesarios en este aspecto ensayos a gran escala y aleatorizados. Por el momento, la decisión de utilizar PET con FDG como guía en la terapia inmunosupresora de los pacientes con SC depende del juicio clínico del profesional actuante y de la disponibilidad de la técnica.

Las indicaciones actuales para un estudio PET en la sospecha de SC se encuentran en la Tabla 2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singh VFR, Di Carli MF, Kijewski M, Rapezzi, Dorbala S. State-of-the-art radionuclide imaging in cardiac transthyretin amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2019;26:158-73.
2. Masri A, Bukhari S, Eisele Y, Soman P. Molecular imaging of cardiac amyloidosis. *J Nucl Med* 2020;61:965-70.
3. Guillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404-12.
4. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-Diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Nucl Cardiol* 2019;26:2065-123.

5. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2-Diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Nucl Cardiol* 2020;27:659-73.
6. Daquarti GJ, Meretta A, Corneli M, Costabel JP, Diez M, Masoli OH. Centellografía con fosfonatos para el diagnóstico de la amiloidosis cardíaca por transtiretina. *Medicina* 2018;78:395-98.
7. Falk RH, Quarta CC, Dorbala S. How to image cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:553-62.
8. Stats MA, Stone JR. Varying levels of small microcalcifications and macrophages in ATTR and AL cardiac amyloidosis: implications for utilizing nuclear medicine studies to subtype amyloidosis. *Cardiovasc Pathol* 2016;25:413-7.
9. Dorbala S, Bokhari S, Miller E, Bullock-Palmer RP, Soman P, Thompson R. American Society of Nuclear Cardiology (ASNC) practice points on technetium-99m pyrophosphate imaging for transthyretin cardiac amyloidosis-1st edition in 2016, updated in 2019.
10. Dorbala S, Bokhari S, Glaudemans AWJM, Miller E, Bullock-Palmer R, Slart RHJA, et al. American Society of Nuclear Cardiology (ASNC) and European Association of Nuclear Medicine practice points on 99mTechnetium-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (DPD) and 99mTechnetium-hydroxymethylene diphosphonate (HMDP) imaging for transthyretin cardiac amyloidosis-1st edition in 2019.
11. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1076-84.
12. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:195-201.
13. Campisi R, Traverso SS. Diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis with cadmium zinc telluride cameras. Is it feasible? *J Nucl Cardiol* 2020;27:381-5.
14. Diagnostic standard and guidelines for sarcoidosis. *Japanese J Sarcoidosis Granulomatous Disord* 2007;27:89-102.
15. 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.
16. Blankstein R, Waller AH. Evaluation of known or suspected cardiac sarcoidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e000867.
17. Slart RHJA, Glaudemans AWJM, Lancellotti P, Hyafil F, Blankstein R, Schwartz RG, et al. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Cardiol* 2018;25:298-319.
18. Vita T, Okada DR, Veillet-Chowdhury M, Vita T, Okada DR, Veillet-Chowdhury M, Bravo PE, Mullins E, Hulten E, et al. Complementary Value of Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Assessment of Cardiac Sarcoidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e007030.
19. Bravo PE, Raghu G, Rosenthal DG, Elman S, Petek BJ, Soine LA, et al. Risk assessment of patients with clinical manifestations of cardiac sarcoidosis with positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol* 2017; 241:457.
20. Chareonthaitawee P, Beanlands RS, Chen W, Dorbala S, Miller EJ, Murthy VL, et al. Joint SNMMI-ASNC expert consensus document on the role of 18F-FDG PET/CT in cardiac sarcoid detection and therapy monitoring. *J Nucl Cardiol* 2017;58:1341-53.

5. ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN LA MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

5.1 Introducción

En la práctica clínica, el diagnóstico inicial de la miocardiopatía restrictiva (MCR) se basa en criterios morfológicos y funcionales (1,2); sin embargo, sabemos que la MCR más que una enfermedad es un conjunto de enfermedades con diferente etiología y, por lo tanto, tiene una gran heterogeneidad en su forma de presentación clínica, en el pronóstico y en el manejo terapéutico. A diferencia de otros tiempos en que la tarea del cardiólogo se limitaba al diagnóstico morfofuncional de la MCR, hoy esa tarea se ha ampliado y exige que los cardiólogos nos enfoquemos, además y especialmente, en llegar a un diagnóstico etiológico dado que para algunas formas de MCR disponemos actualmente de terapias específicas que –si se aplican tempranamente– pueden mejorar significativamente el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes (3).

La anamnesis detallada, el examen físico completo y el electrocardiograma en la evaluación inicial siguen siendo irremplazables y constituyen la base inicial sobre la que se construye el razonamiento clínico. Sin embargo, el gran avance de la ciencia y la tecnología de los últimos años nos brinda hoy la posibilidad de contar con exámenes de laboratorio muy sofisticados, imágenes cardiovasculares, estudios moleculares y estudios anatomopatológicos con alto grado de precisión que han ampliado el conocimiento de la MCR y abierto nuevas hipótesis y líneas de investigación.

En este sentido, desde el Consenso de MCR de la SAC proponemos un algoritmo diagnóstico en el que, a la información obtenida por la evaluación clínica inicial, se integra la de diferentes estudios complementarios, de manera tal que son datos clínicos puntuales los que orientan la secuencia para seguir con el objetivo de aumentar el rendimiento diagnóstico y de hacer un uso racional de estos estudios, algunos de ellos costosos, evitando además la realización de estudios invasivos innecesarios (Figura 1).

5.3 Síntomas y signos

Los pacientes con MCR frecuentemente manifiestan astenia, adinamia, pérdida de peso e intolerancia al ejercicio por la incapacidad de mantener un adecuado gasto cardíaco. Teniendo presente que muchas causas de MCR pueden tener manifestaciones multisistémicas, debemos pesquisar minuciosamente la presencia de síntomas y signos no cardíacos relacionados con la afectación de otros órganos y sistemas (4-6). En ocasiones son las manifestaciones en otros órganos las que preceden a las cardiovasculares (6). Por ejemplo, la presencia de síndrome de túnel carpiano nos puede orientar a amiloidosis ATTR (sobre todo si es bilateral) (6). La presencia de parestesias y dolor neuropático nos puede orientar a amiloidosis ATTR y Enfermedad de Fabry (10-12). En la Enfermedad de Fabry clásica también se observa la presencia de angioqueratomas, hipohidrosis, hipoacusia (*tinnitus*), trastornos gastrointestinales, insuficiencia renal, etc. (10-12). En los pacientes que manifiestan debilidad muscular progresiva debemos plantearnos como posibles diagnósticos diferenciales un grupo de distrofias musculares incluidas dentro de las denominadas miopatías miofibrilares (DES, FLNC, BAG3, CRYAB; FHL1, etc.) y las glucogenosis (PRKAG2; LAMP2/Danon), si bien es raro que estos dos últimos genes se asocien con un patrón restrictivo puro (13-15). De esto se desprende que muchas de estas enfermedades requerirán un manejo y seguimiento por un equipo multidisciplinario integrado por cardiólogos, neurólogos, nefrólogos, oftalmólogos, dermatólogos, etcétera.

5.4 Electrocardiograma

Es importante resaltar que las manifestaciones electrocardiográficas de una miocardiopatía pueden estar presentes desde diez años antes de que se evidencie cardiopatía estructural (4-6). En el desarrollo de este Consenso se describirán las patentes electrocardiográficas que caracterizan a las diferentes causas de MCR. A modo de resumen podemos decir que, en la mayoría de los pacientes, se observan signos de agrandamiento biauricular y trastornos inespecíficos de la repolarización. La presencia de bajo voltaje, patrón de pseudoinfarto, bloqueos AV y de rama nos deben sugerir un proceso infiltrativo o sarcoidosis. La presencia de síndrome de preexcitación nos puede orientar al diagnóstico de glucogenosis. El hallazgo de fibrilación auricular, por el contrario, es inespecífico ya que es frecuente de encontrar en las diferentes causas de MCR (15,16).

5.5 Estudios complementarios

A lo largo de este Consenso también se desarrollará en forma muy detallada la utilidad que tienen los diferentes exámenes complementarios en la evaluación de las distintas causas de MCR. A modo de resumen haremos una breve descripción de la secuencia de estudios que nos ayudarán a llegar al diagnóstico etiológico de la MCR. Luego de nuestra presunción inicial, algunos exámenes de laboratorio pueden ser de gran ayuda. Por ejemplo, ante la sospecha de enfermedades lisosomales como Fabry o Pompe, etc., el dosaje de la actividad enzimática específica puede ser de gran utilidad para arribar al diagnóstico (10,11,17). Los exámenes de rutina de laboratorio, sumados a determinaciones de algunos parámetros específicos hematológicos, son herramientas muy importantes ante la sospecha de MCR causadas por hemocromatosis u otras enfermedades hematológicas como la amiloidosis por cadenas livianas (véase AL) (6,7). La centellografías con fosfonatos nos permiten actualmente identificar en forma no invasiva a los pacientes con amiloidosis cardíaca por transtiretina (véase ATTR) (6,7). El patrón de la distribución de la fibrosis objetivada en la resonancia magnética cardíaca, nos puede orientar hacia el diagnóstico de ciertas entidades que producen MCR. Por su parte, la tomografía axial computarizada multicorte permite visualizar mejor los trombos y la calcificación subendocárdica, motivos que hacen de la tomografía multicorte el método de elección ante la sospecha de fibrosis endomiocárdica (18,19). En los pacientes con MCH familiares, la identificación del defecto genético específico nos ayudará a tener una mejor comprensión de los mecanismos involucrados en la expresión de la enfermedad, nos permitirá completar el cribado (*screening*) genético familiar, y tiene implicaciones directas en pacientes que requieren terapias específicas que mejoran su pronóstico (3,20). Por último, la biopsia endomiocárdica es razonable en el contexto de insuficiencia cardíaca asociada con MCR de causa inexplicable. (*Recomendación Clase IIa, Nivel de evidencia C*) (21).

BIBLIOGRAFÍA

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29(2):270-6.
2. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;336(4):267-76.
3. Repetti GG, Toepfer CN, Seidman JG, Seidman CE. Novel Therapies for Prevention and Early Treatment of Cardiomyopathies: Now and in the Future. *Circ Res* 2019;124(11):1536-50.
4. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Authors/Task Force members. *Eur Heart J* 2014;35(39):2733-79.
5. Fernández A, Acunzo RS, Avegliano G, Casabé JH, Dumont CA, Hita A y col. Consenso Argentino de diagnóstico y tratamiento de la Miocardiopatía Hipertrofica 2016. *Rev Argent Cardiol* 2017;85 (Suplemento 2):1-78.
6. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap

between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34(19):1448-58.

7. Gallego-Delgado M, Delgado JF, Brossa-Loidi V, Palomo J, Marzoa-Rivas R, Pérez-Villa F, et al. Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy Is Primarily a Genetic Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(25):3021-3.

8. Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, Ripoll-Vera T, Evangelista-Masip A, Moya-Mitjans A, et al. Plan of Action for Inherited Cardiovascular Diseases: Synthesis of Recommendations and Action Algorithms. *Rev Esp Cardiol* 2016;69(3):300-9. doi: 10.1016/j.rec.2015.11.029.

9. Mogensen J, Kubo T, Duque M, Uribe W, Shaw A, Murphy R, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *J Clin Invest* 2003;111(2):209-16. Erratum in: *J Clin Invest* 2003;111(6):925.

10. Fernández A, Politei J. Cardiac Manifestation of Fabry Disease: From hypertrophic cardiomyopathy to early diagnosis and treatment in patients without left ventricular hypertrophy. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening* 2016;4:1-9.

11. Linhart A, Germain DP, Olivetto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail* 2020;10:1002/ejhf.1960.

12. Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive Cardiomyopathy. Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res* 2017;121:819-37.

13. Selcen D. Myofibrillar myopathies. *Neuromuscul Disord* 2011;21(3):161-71.

14. Ho CY. Hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Fail Clin* 2010;6(2):141-59.

15. López-Sainz A, Domínguez F, Rocha Lopes L, Ochoa JP, Barriales-Villa R, Climent V, et al. for the European Genetic Cardiomyopathies Initiative Investigators. Clinical Features and Natural History of PRKAG2 Variant Cardiac Glycogenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(2):186-97.

16. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 1 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(10):1130-48.

17. Reuser AJ, Verheijen FW, Bali D, van Diggelen OP, Germain DP, Hwu WL, et al. The use of dried blood spot samples in the diagnosis of lysosomal storage disorders – current status and perspectives. *Mol Genet Metab* 2011;104:144-8.

18. Etesami M, Gilkeson RC, Rajiah P. Utility of late gadolinium enhancement in pediatric cardiac MRI. *Pediatr Radiol* 2016;46(8):1096-1113.

19. Senra T, Shiozaki AA, Salemi VM, Rochitte CE. Delayed enhancement by multidetector computed tomography in endomyocardial fibrosis. *Eur Heart J* 2008;29(3):347.

20. Charron, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;31(22):2715-26.

21. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. American Heart Association; American College of Cardiology; European Society of Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(19):1914-31.