



Miocardiopatías restrictivas

L. Almenar Bonet y E. Zorio Grima

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción

La descripción de la miocardiopatía dilatada e hipertrófica está basada fundamentalmente en criterios morfológicos, como su nombre indica. Sin embargo, la miocardiopatía restrictiva (MCR) es una alteración primaria de la función diastólica causada por un trastorno en la dinámica del llenado ventricular, lo que resulta en un incremento de las presiones telediastólicas ventriculares y dilatación auricular. La función sistólica está preservada en la mayoría de los casos, aunque depende de la causa subyacente. Por tanto, el concepto de MCR está limitado a la presencia de rigidez miocárdica o relajación anormal y no incluye a aquellos pacientes con patrón de llenado ventricular anormal, asociado a una función sistólica deteriorada. Como vemos, la MCR es una forma muy poco frecuente de enfermedad cardíaca y la única sin criterios diagnósticos uniformemente aceptados¹⁻⁴. Probablemente, su importancia radica en distinguirla de la pericarditis constrictiva debido a la diferente forma de tratamiento de ambas patologías⁵⁻⁸.

En etapas avanzadas las miocardiopatías restrictivas secundarias pueden aparentar similitudes con la miocardiopatía hipertrófica, dilatada, valvular, hipertensiva y enfermedad coronaria o enfermedades específicas del músculo cardíaco tales como amiloidosis. Sin embargo, la MCR primaria o idiopática sucede en ausencia de alguna causa identificable y es una enfermedad bastante "rara". Cuando la MCR es secundaria a diversas enfermedades sistémicas, que cursan con infiltración miocárdica, no se considera una "auténtica miocardiopatía" en el sentido estricto, sino como una enfermedad del músculo cardíaco⁴.

La MCR, a diferencia de la dilatada y especialmente de la hipertrófica, rara vez tiene carácter familiar^{9,10}.

Clasificación

Existen varios tipos de clasificación. La clasificación etiológica se explicará más adelante. Desde el punto de vista anatómico y hemodinámico, podemos identificar tres tipos clínicos de MCR¹¹.

PUNTOS CLAVE

Concepto. La miocardiopatía restrictiva es una alteración primaria de la función diastólica causada por un trastorno en la dinámica del llenado ventricular. Probablemente la importancia de esta enfermedad radica en distinguirla de la pericarditis constrictiva debido a la diferente forma de tratamiento de ambas patologías.

Clínica. Las miocardiopatías restrictivas pueden afectar el ventrículo izquierdo, al derecho o a ambos. Dependiendo de ello, la sintomatología y los hallazgos en la exploración y técnicas complementarias pueden ser distintos.

Diagnóstico. La ecocardiografía constituye la base para el diagnóstico cuando se encuentran signos positivos. La resonancia es la mejor técnica para valorar el grosor del pericardio. Ante la sospecha, el estudio hemodinámico diagnostica la enfermedad y, en algún caso, puede establecerse la etiología mediante una biopsia endomiocárdica.

Pronóstico. Las miocardiopatías restrictivas tienen, en general, mal pronóstico. En especial las formas infiltrativas que condicionan un pronóstico fatal a corto plazo desde que aparecen los síntomas.

Formas secundarias. La formas secundarias o no idiopáticas de miocardiopatías son poco frecuentes, aunque es de vital importancia diagnosticarlas por su trascendencia terapéutica. Conviene recordar que los hallazgos sugestivos de cada etiología concreta no hay que buscarlos en el corazón, sino en el resto de órganos y sistemas.

La miocardiopatía secundaria más frecuente en nuestro medio es la miocardiopatía amiloidótica. También son relativamente frecuentes en la práctica clínica las miocardiopatías sarcoidóticas, fibrosis endomiocárdica, y debidas a radiación y antracilinas.

1. Tipo simétrico o tipo A: afecta a ambos ventrículos.
2. Tipo asimétrico del VI o tipo B: afecta selectivamente al ventrículo izquierdo.
3. Tipo asimétrico del VD o tipo C: afecta selectivamente al ventrículo derecho.

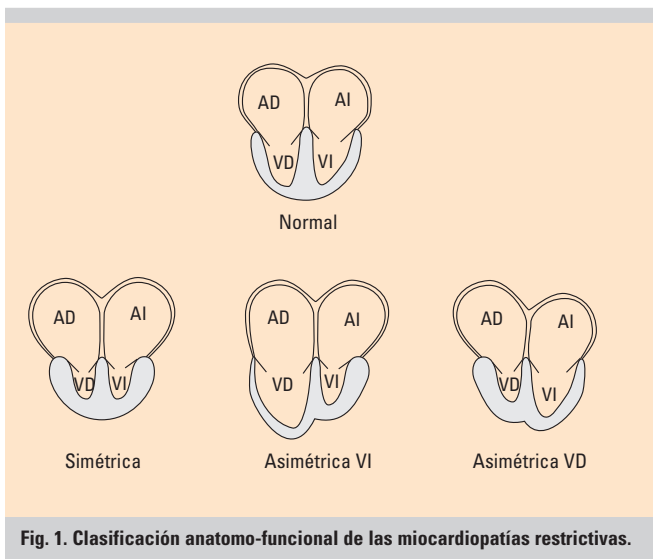


Fig. 1. Clasificación anatómico-funcional de las miocardiopatías restrictivas.

Cada grupo presenta diferentes características propias que no guardan relación con la alteración etiológica primaria que condujo a la restricción miocárdica¹²⁻¹⁴ (fig. 1).

Miocardiopatía restrictiva simétrica (tipo A)

Esta variedad es la que se encuentra con más frecuencia. El estudio patológico suele mostrar como factores causales a la amiloidosis, fibrosis intersticial idiopática y fibrosis endomiocárdica de ambos ventrículos. Otras enfermedades infiltrativas o trastornos metabólicos informados en la literatura son mucho más raros y no aparecen en nuestro país. En los países occidentales la amiloidosis cardíaca es la causa más frecuente de MCR.

En todos los casos las dimensiones de las cavidades ventriculares están reducidas, lo que contrasta con la gran dilatación de las aurículas. En los casos de fibrosis endomiocárdica se pueden identificar trombos que obliteran las cavidades ventriculares e involucran los aparatos subvalvulares.

Desde el punto de vista hemodinámico, estos casos se caracterizan por elevación de la presión diastólica en ambos ventrículos con la morfología de la curva en “*dip-plateau*” o “raíz cuadrada”, pero con la peculiaridad de que la elevación de la presión diastólica en ambos ventrículos es diferente¹⁵⁻¹⁷; este hallazgo no puede ser demostrado si el registro de presión no es simultáneo y amplificado.

Estas alteraciones son las responsables del cuadro clínico que se caracteriza por disnea incapacitante (congestión pulmonar), junto con hipertensión pulmonar e hipertensión venosa sistémica (plétora yugular, hepatomegalia congestiva, ascitis y edema) de difícil control farmacológico. Esta es la razón por la cual la mayoría de los pacientes se encuentran con gran incapacidad física (clases funcionales III y IV de la NYHA). Al mismo tiempo la cianosis es resultado de la insuficiente oxigenación de sangre a nivel pulmonar (restricción del ventrículo derecho), así como resultado de la reducción en la oxigenación periférica (restricción ventricular izquierda).

Miocardiopatía asimétrica del ventrículo izquierdo (tipo B)

En todos los casos con restricción tipo “B”, la fibrosis endomiocárdica se ha demostrado como responsable de la enfermedad; la presencia de trombos endocárdicos endotelizados en la región apical del ventrículo izquierdo han sido encontrados durante la cirugía o en el momento de la autopsia.

La fisiopatología de esta forma de restricción miocárdica es muy parecida a la de la estenosis mitral severa. En efecto, la imposibilidad de distensión diastólica del ventrículo izquierdo conduce a una elevación exagerada de la presión diastólica intracavitaria; como ésta se debe a una importante reducción de la distensibilidad (rigidez miocárdica), la curva de llenado ventricular adopta la morfología en “raíz cuadrada” sólo en ese ventrículo, lo cual condiciona hipertensión y dilatación de la aurícula izquierda, hipertensión venosa pulmonar, la cual, a su vez es causante de una importante elevación de la presión pulmonar. La sobrecarga sistólica tan importante sobre el ventrículo derecho produce dilatación y fallo contráctil.

Estas alteraciones hemodinámicas son las responsables de que el paciente manifieste disnea incapacitante (hipertensión venocapilar) y manifestaciones de insuficiencia cardíaca derecha (plétora yugular, hepatomegalia congestiva, edemas y ascitis).

Miocardiopatía asimétrica del ventrículo derecho (tipo C)

Este tipo de restricción miocárdica confinada a la cámara de entrada del ventrículo derecho aparece casi exclusivamente en mujeres entre la tercera y cuarta década de la vida. Todos los casos informados con estudios anatómicos e histológicos en la literatura han sido causados por fibrosis endomiocárdica.

Esta alteración se localiza en la región apical del ventrículo derecho y oblitera la cámara de entrada de dicho ventrículo. En contraposición se dilata exageradamente la cámara de salida del ventrículo derecho, alteración que se observa tanto en el estudio anatómico como en el angiográfico, sugiriendo que el trastorno fibrótico no sólo oblitera la cámara de entrada del ventrículo derecho, sino también, como secuela, retrae la cámara de salida hacia la región apical de dicho ventrículo; así, la obliteración de la vía de entrada le impide realizar su función contráctil, la cual es suplida por la cámara de salida que se dilata y contrae enérgicamente.

El registro simultáneo de las presiones intraventriculares revela fácilmente el diagnóstico al demostrar la típica curva de restricción al llenado diastólico en el ventrículo derecho, que contrasta con la normalidad de la curva diastólica del ventrículo izquierdo.

La restricción al llenado del ventrículo derecho condiciona hipertensión venosa y por tanto gran dilatación de la aurícula derecha con hipertensión venosa sistémica (plétora yugular, hepatomegalia congestiva, ascitis y edemas). La gran hipertensión de las cavidades derechas contrasta con la normalidad de las presiones pulmonares y de las cavidades

izquierdas. Clínicamente la restricción asimétrica tipo "C" se caracteriza por manifestaciones progresivas de hipertensión venosa sistémica que es consecuencia de la dificultad al llenado del ventrículo derecho y la fatigabilidad que es debida a la reducción del gasto cardíaco.

Sintomatología

La mayoría de los pacientes se presentan al clínico cuando el proceso de enfermedad está muy avanzado y cuando los síntomas son importantes. Los pacientes en los que la enfermedad es secundaria a enfermedad sistémica pueden referir síntomas de otra implicación orgánica, pero el corazón puede ser el único órgano afectado.

El cuadro clínico deriva de la congestión pulmonar y sistémica^{12,13}. No obstante, según el tipo de afectación ventricular existen algunas particularidades. Así, la forma simétrica es la más sintomática, en la asimétrica del ventrículo izquierdo el síncope es excepcional, y en la asimétrica del ventrículo derecho no se producen disnea ni los síntomas debidos a congestión pulmonar ni hipertensión pulmonar.

Examen físico

En el examen clínico los pacientes presentan los clásicos hallazgos correspondientes a una elevación de la presión de llenado en los dos lados del corazón con congestión pulmonar y sistémica.

Las presiones de llenado del corazón derecho están llamativamente elevadas. Podemos encontrar: edemas periféricos o ascitis, hepatomegalia y distensión venosa yugular con incremento inspiratorio de la presión venosa (signo de Kussmaul). Por lo general, ni la onda *a* ni la *v* son particularmente prominentes pero los descensos *x* e *y* son, a menudo, muy pronunciados¹⁵.

En casos severos el pulso arterial periférico refleja taquicardia y bajo gasto cardíaco con presión de pulso disminuida y ocasionalmente una onda dicrota prominente.

El impulso del ápex es generalmente palpable, de localización y características normales.

Habitualmente no existen soplos, pueden estar presentes un tercer y/o cuarto ruido. Es posible auscultar un soplo sistólico de regurgitación mitral y/o tricúspide (muy frecuente en el tipo B y poco frecuente en los tipos A y C).

Cuando la miocardiopatía restrictiva es secundaria a una enfermedad sistémica como la amiloidosis se pueden detectar ciertas manifestaciones extracardíacas.

Electrocardiograma

Los pacientes con miocardiopatía tipo A (simétrica) suelen presentar signos de crecimiento muy importante de ambas aurículas. Es frecuente la desviación del eje eléctrico a la derecha y muchas veces existe un bloqueo de rama derecha o izquierda, aun cuando pueden verse signos de crecimiento

ventricular izquierdo. La fibrilación auricular se presenta en aproximadamente el 40%-50% de los casos.

En los pacientes con miocardiopatía tipo B (restricción asimétrica del ventrículo izquierdo) también es constante el crecimiento biauricular, con crecimiento del ventrículo derecho y frecuentemente bloqueo de rama derecha. La desviación de eje del QRS a la derecha es la regla y característicamente no hay signos de crecimiento ventricular izquierdo. La fibrilación auricular se presenta en aproximadamente el 10%-20% de los casos.

Finalmente, en la miocardiopatía restrictiva tipo C (restricción asimétrica del ventrículo derecho) característicamente sólo presenta crecimiento de la aurícula derecha que se manifiesta la mayor parte de las veces por la presencia de complejos qR en derivaciones precordiales derechas, casi siempre asociado a bloqueo de rama derecha y bloqueo AV de primer grado. La fibrilación auricular se presenta en aproximadamente el 20%-30% de los casos.

Radiografía de torax

Todos los pacientes con miocardiopatía restrictiva presentan cardiomegalia.

La forma simétrica se acompaña de signos de hipertensión venocapilar y de signos de crecimientos auriculares.

En la miocardiopatía restrictiva asimétrica del ventrículo izquierdo son muy evidentes tanto los signos de hipertensión venocapilar como los de hipertensión arterial pulmonar.

La miocardiopatía restrictiva asimétrica del ventrículo derecho contrasta con las otras formas de cardiopatía restrictiva por la imagen característica de hipoaflujo pulmonar.

Ecocardiografía-Doppler

La ecocardiografía puede considerarse como el estudio que constituye la piedra angular para el diagnóstico de miocardiopatía restrictiva cuando se encuentran signos positivos. Así, encontrar ventrículos pequeños con gran dilatación de ambas aurículas en un paciente incapacitado por disnea y anasarca sugiere fuertemente el diagnóstico.

Las alteraciones ecocardiográficas podemos encontrarlas tanto en modo M como mediante ecocardiografía bidimensional y doppler. Los hallazgos dependerán del tipo de afectación¹⁷⁻²⁰ (tabla 1).

Cardiorresonancia

La resonancia magnética es actualmente la técnica más sensible para delinear el grosor del pericardio, la morfología del engrosamiento regional o anular y la relación entre las masas pericárdicas y la superficie del corazón²¹. La resonancia tiene mayor sensibilidad que la tomografía axial computarizada (TAC) para medir el grosor del pericardio²²; sin embargo, a diferencia de ésta tiene la desventaja de no poder identificar con precisión la presencia de calcificaciones y/o fibrosis. Otra desventaja es que se necesita tener un trazo electrocar-

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (VIII)

TABLA 1
Características diferenciales ecocardiográficas según el tipo de miocardiopatía restrictiva

	MCR simétrica	MCR VI	MCR VD
Tamaño AI	Aumentado	Aumentado	Normal
Tamaño AD	Aumentado	Normal	Aumentado
Grosor VI	Ligeramente aumentado	Ligeramente aumentado	Normal
Grosor VD	Ligeramente aumentado	Normal	Normal
Tamaño VI	Normal	VI normal (trombos)	Normal
Tamaño VD	Normal	Aumentado	Aumentado
Patrón llenado restrictivo	Biventricular	VI	VD
Regurgitación tricúspide	NO	SI	SI
Hipertensión pulmonar	NO	SI	NO

MCR: miocardiopatía restrictiva; AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo

diográfico simultáneo para obtener imágenes de adecuada calidad.

Estudio hemodinámico

Los pacientes en los que la sospecha de MCR es importante deberían ser sometidos a cateterismo cardíaco derecho e izquierdo para documentar el diagnóstico, valorar su gravedad, distinguirla de la pericarditis constrictiva si es posible y en algunos pacientes establecer la etiología por medio de la biopsia endomiocárdica²³.

El cateterismo cardíaco permite comprobar las alteraciones hemodinámicas producidas por cualquiera de las formas de restricción miocárdica. La morfología de la curva de presión intraventricular es la clave para reconocer la alteración funcional que la restricción al llenado ventricular impone a la circulación sanguínea. Así, el encontrar elevación de la presión diastólica ventricular con una morfología de “raíz cuadrada” o “*dip y plateau*” identifica la restricción al llenado ventricular. Se puede encontrar en ambos ventrículos lo que identifica a una miocardiopatía restrictiva simétrica (tipo A) o en tan sólo uno de ellos, lo cual identificará a la cavidad ventricular afectada por la restricción.

Para el diagnóstico de MCR conviene enfatizar que los registros de presiones intraventriculares deben ser simultáneos, amplificados y extraídos a una velocidad de 50 o 100 mm/seg, ya que sólo de esa manera se podrá corroborar si hay imagen de restricción al llenado, qué ventrículo está involucrado o si son ambos, y en este último caso si el nivel de presiones es idéntico en ambos ventrículos como sucede en la pericarditis constrictiva o el nivel de restricción, y por tanto de elevación de la presión intraventricular es diferente como sucede en la miocardiopatía restrictiva simétrica.

Conviene recordar que no en todos los casos de miocardiopatía restrictiva aparece la imagen en “raíz cuadrada”; en efecto, cuando la relajación ventricular se encuentra muy alterada, a pesar de existir restricción general al llenado ventricular, la curva diastólica no muestra la imagen “*dip y plateau*”; ello se ve primordialmente en los casos de amiloidosis

cardíaca, y fibrosis intersticial difusa idiopática, pero el nivel de la elevación de la presión en ambos ventrículos es diferente.

La miocardiopatía restrictiva tipo A eleva las presiones de ambas aurículas también a diferentes niveles y la presión pulmonar; por su parte, la miocardiopatía restrictiva del ventrículo izquierdo (tipo B) eleva las presiones diastólicas de ambos ventrículos, pero sólo en el ventrículo izquierdo se encuentra la morfología en raíz cuadrada, ya que la elevación de la presión diastólica del ventrículo derecho se debe a disfunción sistólica y no a restricción. Un signo hemodinámico importante es que la elevación de la presión pulmonar en este tipo de miocardiopatía restrictiva es significativamente mayor a la encontrada en la miocardiopatía restrictiva simétrica, y ello se debe a que en la tipo A la restricción del ventrículo derecho impide un mayor grado de presión, mientras que en la localizada en el ventrículo izquierdo no hay dificultad al llenado ventricular derecho lo que permite un aumento mayor de la presión sistólica en el circuito menor.

Distribución de la enfermedad

La MCR es una enfermedad que prevalece en el continente africano, en donde ocurre como fibrosis endomiocárdica o enfermedad de Davis²⁴. En estas áreas geográficas esta enfermedad es un problema frecuente que causa 15%-25% de las muertes de pacientes con enfermedades cardíacas²⁵; también se ha encontrado en la India y en algunos países europeos como Francia y Gran Bretaña. En los países occidentales las causas más frecuentes de MCR son las enfermedades infiltrativas y entre ellas la amiloidosis cardíaca²⁶⁻²⁸. De todas formas hay que tener presente que la prevalencia de la MCR de cualquier etiología en estos países es baja.

Estas enfermedades tienen una importante predominancia en el sexo femenino. Cuando se hace el diagnóstico, la mayoría de los pacientes se encuentran en la cuarta década de la vida; sin embargo, también puede aparecer en niños recién nacidos (enfermedad de Pompe), en niños escolares (fibrosis endomiocárdica) y en jóvenes (fibrosis endomiocárdica y amiloidosis).

Es excepcional su aparición más allá de los 60 años de edad. Sin embargo, la amiloidosis cardíaca puede aparecer en las etapas avanzadas de la vida lo mismo que la fibrosis intersticial difusa idiopática. Todo ello sugiere que cuando se hace el diagnóstico de miocardiopatía restrictiva en grupos de edad avanzada se debe pensar más en otra etiología, principalmente en amiloidosis cardíaca o fibrosis intersticial idiopática. Cabe mencionar que se han documentado casos de niños de edad preescolar o jóvenes que sufren una endocarditis eosinofílica de Löeffler antes de que aparezca la fibrosis endomiocárdica; estos pacientes pueden presentar incluso trombos apicales.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las miocardiopatías restrictivas es usualmente difícil debido a varias razones:

TABLA 2
Diagnóstico diferencial de las miocardiopatías restrictivas

MCR simétrica		
Insuficiencia cardíaca	Ecocardiografía	Disminución de la fracción de eyección Aumento de los diámetros ventriculares
Pericarditis constrictiva	Ecocardiografía	Los movimientos del TIV se afectan por los cambios hemodinámicos de la respiración Inspiración: desplazamiento del TIV hacia el VI Espiración: desplazamiento del TIV hacia el VD
	Doppler	Inspiración: aumento de la velocidad del flujo en el VD y disminuye en el VI (> 25%) Espiración: fenómeno contrario
	Cateterismo	Imagen en "raíz cuadrada" con presiones diastólicas idénticas (< 5 mm variación)
MCR del VI		
Valvulopatía mitral	Ecocardiografía	Afectación anatómica y funcional de la válvula mitral Aumento del tamaño de la AI Aumento del tamaño del VI
Hipertensión pulmonar primaria	Ecocardiografía	Tamaño AI normal No trombos en AI
MCR del VD		
Enfermedad de Ebstein	Ecocardiografía	Dilatación de las cavidades derechas Movimiento septal paradójico Válvula tricúspide anormal con implantación baja Cierre tricúspideo retrasado con respecto al mitral

AI: aurícula izquierda; TIV: tabique interventricular; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo

1. Son enfermedades poco frecuentes en los países occidentales y en muchas ocasiones no se piensa en ellas.
2. Falta de conocimiento de los signos que las pruebas complementarias nos ofrecen para su diagnóstico.
3. Hay padecimientos de aparición más frecuente en la práctica clínica que causan manifestaciones muy parecidas y en ocasiones indistinguibles de las miocardiopatías restrictivas.
4. La creencia usual de que la miocardiopatía restrictiva es solo de un tipo, lleva a errores de diagnóstico muy frecuentes, de ahí la importancia de conocer la clasificación anatómo-funcional.

En la tabla 2 se aprecian las patologías que suelen confundirse con la MCR.

Pronóstico y tratamiento

La MCR tiene mal pronóstico cuando se deja evolucionar de forma natural independientemente de cuál sea su etiología. Las formas infiltrativas, sean hereditarias o adquiridas, no tienen tratamiento definitivo y usualmente su pronóstico es fatal a corto plazo después de que aparecen los síntomas¹³.

Cuando las presiones de llenado son extremadamente altas con congestión sistémica y pulmonar se puede obtener un beneficio significativo con el uso de diuréticos, aunque hay que tener cuidado con la dosis, pues se debe mantener una presión de llenado ventricular relativamente elevada. La digital y todos los agentes con actividad inotrópica positiva no están indicados si la función de bomba sistólica y la contractilidad no están alteradas. Los vasodilatadores se deben aplicar muy cuidadosamente al causar disminución del llenado ventricular con posibilidad de deteriorar las condiciones clínicas.

De todas las formas de miocardiopatía restrictiva la única en la que se ha intentado tratamiento quirúrgico es la fibrosis endomiocárdica. La mortalidad operatoria es alta pero se han conseguido algunos avances importantes:

1. Los pacientes que sobreviven mejoran de forma sorprendente su clase funcional y definitivamente se cambia la historia natural de la enfermedad.
2. Se están desarrollando técnicas en las que se evita la ventriculotomía o ésta es muy pequeña y el reemplazo valvular por una prótesis, y con ello se ha logrado reducir significativamente la mortalidad operatoria.
3. Después de una intervención quirúrgica con éxito se ha demostrado que la fibrosis endomiocárdica no recurre después de la intervención.

En el caso de miocardiopatías específicas pueden existir tratamientos orientados a tratar la enfermedad de base. El trasplante cardíaco no es una buena opción terapéutica en las MCR secundarias debido a que el proceso infiltrativo puede invadir el nuevo órgano.

Miocardiopatías restrictivas específicas

Las formas secundarias o no idiopáticas son poco frecuentes, aunque es de vital importancia diagnosticarlas por su trascendencia terapéutica. La poca especificidad de sus formas de presentación y el hecho de que se trata de cardiopatías poco prevalentes, obligan al médico a mantener siempre un alto índice de sospecha para poder diagnosticarlas. Conviene recordar que los hallazgos sugestivos de cada etiología concreta no hay que buscarlos en el corazón, sino en el resto de los órganos y sistemas. La tabla 3^{12,29,30} muestra una clasificación etiológica

TABLA 3
Clasificación de las miocardiopatías restrictivas

Afectación miocárdica	Afectación endomiocárdica
Miocardiopatías no infiltrativas	Obliterativa
Idiopática*	Fibrosis endomiocárdica*
Familiar	Síndrome hipereosinofílico
Seudoxantoma elástico	No obliterativa
Esclerodermia	Carcinoide
Miocardiopatía diabética	Infiltración maligna (metástasis)
Miocardiopatías infiltrativas	Yatrogénica (radiación*, antracilinas*, serotonina, metisergida, ergotamina, agentes mercuriales, busulfán...)
Amiloidosis*	
Sarcoidosis*	
Enfermedad de Gaucher	
Enfermedad de Hurler	
Enfermedad por almacenamiento	
Hemocromatosis	
Enfermedad de Fabry	
Enfermedad por depósito de glucógeno	

* Estas etiologías son las más frecuentes en la práctica clínica^{12,29,30}.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (VIII)

TABLA 4

Tabla-resumen de patologías específicas de miocardiopatía restrictiva

Sospecha diagnóstica	Técnicas y resultado	Tratamiento
Clinica extracardiaca Clinica cardiaca		Sintomático Específico
Miocardiopatía restrictiva idiopática Miopatía esquelética distal BAV	ETT: grosor y diámetros ventriculares habitualmente normales, función sistólica normal o disminuida, trombos auriculares RMN: patrón característico (sin aspecto parcheado) Estudio en tejidos ^a (microscopio electrónico e inmunohistoquímica). Fibrosis intersticial sin disarray. Aumento de desmina, ±isoformas patológicas, si existe miopatía esquelética y BAV	Según síntomas Tx cardíaco
Seudoxantoma elástico Isquemia y hemorragia intestinal, púrpura, cataratas, estreñimiento Claudicación intermitente, HTA, angina de pecho (coronarias normales), PVM	Sin datos específicos	Según síntomas Tx cardíaco
Esclerodermia Alteraciones cutáneas, fenómeno de Raynaud, artropatía, disfagia, fibrosis pulmonar, HTP, insuficiencia renal HTA, rara la IC	Sangre periférica: a veces, hiper IgG, FR+, ANA+ ECG: CVD con sobrecarga, ondas Q sugestivas de necrosis, bloqueos de grado variable y taquiarritmias ETT: Predominan los datos de cor pulmonale crónico. Derrame pericárdico, hipertrofia de VI y raramente endocarditis trombótica no bacteriana aórtica o mitral	Según síntomas De la enfermedad de base Tx cardiopulmonar en casos seleccionados
Miocardiopatía diabética Clínica diabética y de sus complicaciones IC	Sin datos específicos	Según síntomas De la enfermedad de base
Amiloidosis (AL, AA, ATTR, senil) Síndrome del túnel carpiano, nefropatía, neuropatía periférica, disautonomopatía, macroglosia, púrpura. IC (sobre todo derecha), hipotensión ortoestática, angina de pecho (coronarias normales), taquiarritmias, bloqueos, tromboembolias.	ECG: ondas Q, bloqueos, taquiarritmias ETT: grosor parietal aumentado (discrepancia con los bajos voltajes del ECG). Miocardio granulado y brillante (no específico). Valor pronóstico: Grosor parietal > 15mm, supervivencia media de 0,4 años Gammagrafía (Tc99m o In111): patrón de captación caracteres-ico sólo si existe IC RMN: disminución parcheada de la intensidad, aumento del grosor parietal auricular Inmunolectroforesis de suero y orina: bandas monoclonales (proteína de Bence-Jones) en más del 90% de la amiloidosis AL Estudio de tejidos ^b : Tinción rojo Congo y microscopio de luz polarizada: tinción positiva en todo tipo de amiloide con birrefringencia de color verde si se observa con el microscopio de luz polarizada ^c Tinción con tioflavina y microscopio de fluoresceína: tono verde-amarillo en todo tipo de amiloide Microscopio electrónico: fibras antiparalelas plegadas en configuración (en todo tipo de amiloide Permanganato potásico: el amiloide AL mantiene la tinción del rojo Congo que se pierden en el amiloide AA Inmunohistoquímica: caracterización específica de cada tipo de precursor amiloideo Biopsia de mo Amiloidosis AL primaria: células plasmáticas de mo < 10%; amiloidosis AL asociada a mieloma: células plasmáticas de mo > 25%	Sintomático: atención, especial sensibilidad a digoxina y calcinantagonistas, riesgo de hipotensión grave por diuréticos y vasodilatadores Según el tipo: la amiloidosis AL con melfalán-prednisona u otros citotóxicos ±Tx de mo (en general no se recomienda el Tx cardíaco por riesgo de recurrencias); la amiloidosis ATTR con Tx hepático o cardíaco-hepático, la amiloidosis AA, el tratamiento de la enfermedad de base; la amiloidosis senil tiene tratamiento específico
Sarcoidosis Disnea por fibrosis pulmonar, adenopatías, eritema nudoso, artralgias, uveítis, parálisis facial. Muerte súbita, síncope, bloqueos, taquiarritmias, IC, angina de pecho (coronarias normales).	Rx tórax: linfadenopatía hilar bilateral ECG: repolarización patológica, ondas Q, arritmias, bloqueos ETT: adelgazamientos localizados, aneurismas ventriculares basales, alteración de la contractilidad segmentaria, HTP Tests de isquemia con isótopos y ejercicio o dipiridamol: Positivos con defectos regionales de distribución. Identifican a los pacientes subsidiarios de tratamiento corticoideo RMN: identifica zonas de granulomas para guiar la biopsia Biopsia endomiocárdica: negativa en más del 50% de los casos (con biopsia negativa y alta sospecha debe iniciarse tratamiento)	Sintomático: antiarrítmicos poco útiles, frecuente necesidad de marcapasos y DAI Corticoides (la cardiopatía sarcoidea es uno de los motivos para iniciar el tratamiento). Tx cardíaco o cardiopulmonar en casos de IC resis-tente al tratamiento (riesgo de recidivas)

(continúa)

TABLA 4 (continuación)

Tabla-resumen de patologías específicas de miocardiopatía restrictiva

Sospecha diagnóstica	Técnicas y resultado	Tratamiento
Enfermedad de Gaucher (forma juvenil y del adulto) Neuropatía (sólo en la juvenil), retraso mental, ataxia, hepatosplenomegalia Curso subclínico o IC	ETT: en la forma del adulto, fisiología restrictiva ocasionalmente con derrame pericárdico hemorrágico. En las formas juveniles es más común el hallazgo casual de una estenosis aórtica o mitral calcificada Biopsia endomiocárdica: es preceptivo cuantificar la actividad enzimática β -glucocerebrosidasa	Según síntomas Tratamiento precoz sustitutivo con alglucerasa iv. En formas tardías, cirugía valvular o pericárdica
Enfermedad de Hurler Organomegalias, deformidades óseas, opacidad corneal, retraso mental, infecciones respiratorias Infarto de miocardio, IC	ETT: regurgitación mitral y aórtica por engrosamiento de velos y cuerdas y calcificación anular	Según síntomas Tx de mo, aunque no mejoran las alteraciones óseas, neurológicas, oculares ni coronarias
Hemocromatosis (primaria y secundaria) Diabetes mellitus, hiperpigmentación, hipogonadismo, artropatía, cirrosis hepática, hipertensión portal, carcinoma hepatocelular IC, taquiarritmias, BAV, síncope, muerte súbita, angina de pecho (coronarias normales)	Sangre: ferritina > 900ng/dl, IST > 60% y Fe > 180 pg/dl Orina: Fe > 9 mg/24 horas ECG: bajos voltajes o crecimientos, alteraciones de la repolarización y taquiarritmias ETT: aumento del grosor de VI, en fases más avanzadas dilatación ventricular y disfunción sistólica (mal pronóstico). Textura ecogénica similar a la amiloidosis (no específico) RMN: disminución de la intensidad de la señal (permite el diagnóstico precoz en fase subclínica) Estudio en tejidos ^d : depósitos muy aumentados de ferritina. Valor diagnóstico y pronóstico, pero un resultado negativo en biopsia endomiocárdica no descarta el diagnóstico	Según síntomas En la forma primaria flebotomías y en las secundarias desferroxamina. En casos de IC irreversible, Tx cardíaco
Enfermedad de Fabry Hombres, angioqueratomas, acro-parestesias, hipo/anhidrosis, distrofia corneal, cataratas, neuropatía dolorosa, insuficiencia renal IC, angina de pecho (coronarias normales), degeneración aórtica, HTA o muerte súbita	ECG: alteración de la repolarización, PR corto, BAV ETT: aumento del grosor parietal RMN: intensidad y tiempo de relajación en T2 muy aumentados Estudios en tejidos ^e : miocitos vacuolizados con depósitos PAS+ (microscopio óptico), inclusiones lamelares (microscopio electrónico), depósitos de trihexosilceramida (inmunofluorescencia) y cuantificación enzimática de α -galactosidasa A (valor diagnóstico)	Según síntomas La administración iv de α -galactosidasa A semanal reduce la afectación renal y hepática pero en menor medida del miocardio
Glucogenosis Tipo II, hipotonía y macroglosia; tipo II, hipoglucemia, hepatomegalia, talla corta, miopatía leve IC	Sangre: elevación de CK en tipo III Rx tórax: gran cardiomegalia en tipo II ECG: altos voltajes, PR corto, ondas Q ETT: hipertrofia importante	Según síntomas Tipo II, sin tratamiento eficaz. Tipo III, comidas frecuentes
Fibrosis endomiocárdica Sin afectación extracardiaca Curso insidioso, IC, cardioembolismos, taquiarritmias	Sangre: rara eosinofilia ETT: endocardio, músculos papilares y cuerdas engrosados, ápex y tracto de entrada a menudo colapsados por masas, trombos Biopsia endomiocárdica: frecuentes falsos negativos y riesgo embolígeno	Según síntomas Cirugía valvular o pericárdica en casos avanzados con fibrosis (alta mortalidad y riesgo de recurrencias)
Síndrome hipereosinofílico Fiebre, tos, pérdida de peso, erupción cutánea IC	Sangre: siempre hipereosinofilia ETT y biopsia endomiocárdica: similar a la fibrosis endomiocárdica	Según síntomas Fase aguda, hidroxurea, otros citotóxicos o interferón, fase crónica, cirugía
Síndrome carcinoide Enrojecimiento cutáneo, diarrea y broncoconstricción IC, valvulopatías derechas o izquierdas, según el caso	ETT: retracción valvular en el corazón derecho o izquierdo, según el caso, con disfunción valvular variable, ausencia de hipertensión pulmonar en los casos de afectación derecha	Según síntomas Análogos de la somatostatina. Malos resultados con valvuloplastia. En casos sintomáticos, cirugía valvular (alto riesgo)
Infiltración metastásica Clínica de las neos más frecuentes: pulmón, mama, melanoma, leucemia, linfomas y tumores de células germinales IC	ECG: trastornos de conducción ETT: frecuente asociación de derrame pericárdico RMN: puede ayudar en el diagnóstico Biopsia endomiocárdica: necesaria para el diagnóstico definitivo	Según síntomas El de la enfermedad de base
Yatrogenia Variable, según agente causal Curso subclínico o IC	Sin datos específicos	Según síntomas Según agente causante

BAV: bloqueo auriculoventricular; ECG: electrocardiograma; ETT: ecocardiografía transtorácica; RMN: resonancia magnética nuclear cardíaca; Tx: trasplante; HTA: hipertensión arterial; PVM: prolapso valvular mitral; HTP: hipertensión pulmonar; IC: insuficiencia cardíaca; Ig: inmunoglobulina; FR: factor reumatoide; ANA: anticuerpos antinucleares; CVD: crecimiento ventricular derecho; VI: ventrículo izquierdo; Tc: tecnecio; In: indio; mo: médula ósea; Rx: radiografía; DAL: desfibrilador automático implantable; iv: intravenoso; IST: índice de saturación de transferrina; CK: creatinofosforasa.
^a Tejidos susceptibles de estudios dirigidos: biopsia endomiocárdica o músculo esquelético. ^b Tejidos susceptibles de estudios dirigidos: los más seguros son el aspirado de grasa abdominal (positivo en más del 85% de los casos de amiloidosis AL) y la biopsia de encias o recto; también pueden biopsiarse el riñón y/o el órgano afecto (en nuestro caso, biopsia endomiocárdica del ventrículo derecho), sin olvidar el riesgo potencial de sangrado debido a trastornos de la coagulación (factor XI). ^c Debe confirmarse con otras técnicas dado que en ocasiones los tejidos sanos normales muestran pequeñas cantidades de birrefringencia no específica cuando se emplea la tinción rojo Congo. ^d Biopsia de órganos accesibles con sospecha de afectación incluida la biopsia endomiocárdica. ^e Cultivos de fibroblastos de la piel, linfocitos de sangre periférica o biopsia de tejidos afectados, como la biopsia endomiocárdica.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (VIII)

útil de la miocardiopatía restrictiva basada en el compartimiento cardíaco más afectado y la tabla 4 un resumen de las características más importantes de cada una de ellas.

Miocardiopatía restrictiva idiopática

La MCR idiopática aglutina diferentes entidades clínicas y es más frecuente entre las mujeres. La herencia autosómica dominante es la más habitual, a veces presenta agregación familiar y en algunas familias se relaciona con el HLA y el síndrome de Noonan³¹. Es frecuente la asociación de miopatía esquelética distal y de bloqueo AV y en estos casos se ha detectado un aumento de los depósitos de desmina en el citoesqueleto intracelular, a veces con isoformas patológicas³². Estos hallazgos están presentes tanto en la biopsia endomiocárdica como en la biopsia de músculo esquelético de los pacientes, e incluso en músculo esquelético de familiares sin miocardiopatía ni miopatía esquelética clínica^{33,34}. Se han descrito gran cantidad de mutaciones de los genes de la tropomina I y otras proteínas sarcoméricas que pueden originar un amplio espectro de miocardiopatías idiopáticas, con fisiología restrictiva, hipertrófica e incluso dilatada³⁵. Aunque la ausencia de desestructuración miocitaria (*disarray*) y de hipertrofia ecocardiográfica importante permite diferenciar la miocardiopatía restrictiva idiopática de la miocardiopatía hipertrófica, se han descrito casos mixtos de verdaderas miocardiopatías hipertróficas con fisiología restrictiva³¹. En este contexto generalmente se acepta que la miocardiopatía hipertrófica debe ser considerada el cuadro principal y el tratamiento debe ajustarse en consecuencia. La ecocardiografía transtorácica (ETT) y la resonancia magnética nuclear (RMN) pueden ayudar en el diagnóstico diferencial de la MCR idiopática (tabla 5). El pronóstico es mucho peor en la

infancia (supervivencia media de un año) que en la edad adulta, motivo por el cual los niños deben seguir controles estrechos para ajustar el tratamiento y sentar precozmente la indicación de trasplante cardíaco¹².

Seudoxantoma elástico

Es un trastorno infrecuente y genéticamente heterogéneo, caracterizado por fragmentación y calcificación de las fibras elásticas de la piel, los ojos, el aparato digestivo y el sistema cardiovascular³⁶. Es frecuente la afectación coronaria (causa importante de mortalidad prematura), la hipertensión renovascular y la claudicación intermitente. Habitualmente se objetiva fibroelastosis endocárdica difusa que también puede afectar a las válvulas AV y a las arterias coronarias intramurales, dando lugar a fisiología de miocardiopatía restrictiva, prolapso valvular mitral y/o angina de pecho^{36,37}.

Esclerodermia

La esclerodermia es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de depósitos excesivos de los componentes del tejido conectivo, expresado en forma de fibrosis tisular³⁸. El sustrato patológico es una lesión vascular difusa con proliferación subintimal y fibrosis periadventicial³⁸. En la mayoría de estos pacientes puede encontrar fibrosis miocárdica biventricular con patrón parcheado o difuso y bandas de contracción (isquemia-reperusión) en las células miocárdicas. Por su alta morbimortalidad destaca la presencia de hipertensión pulmonar con cor pulmonale secundario e hipertensión arterial debida a esclerosis renal²⁹. El electrocardiograma (ECG) revela trastornos de conducción o necrosis mientras que la ETT puede mostrar engrosamiento de la pa-

TABLA 5
Clasificación de la amiloidosis y asociación con cardiopatía

Nombre	Tipo amiloide	Precursor	Cardiopatía	Características
Amiloidosis AL* Primaria con mieloma	AL	Ig λ o κ Ig κ o λ	Sí [†]	5-13 nuevos casos por millón y año. Sólo el 10%-15% de los mielomas múltiples desarrollan amiloidosis sistémica. Pronóstico con sintomatología cardiovascular establecida: 6 meses
Secundaria	AA	Proteína sérica A	Raras veces	Subyacen procesos crónicos infecciosos (tuberculosis, osteomielitis, bronquiectasias) inflamatorios (artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilopoyética, fiebre mediterránea familiar) o neoplásicos (enfermedad de Hodgkin o hipernefoma).
Familiar recesiva	AA	Proteína sérica A	Sí	
Familiar dominante	ATTR	Transtirretina (prealbúmina) mutada (más de 50 mutaciones descritas)	Sí	Predomina la disfunción neurológica (polineuropatía o disautonomopatía) y renal, excepto en la forma donde no hay clínica neurológica y la cardiopatía es la manifestación prioritaria. El 50-55% de su mortalidad se debe a IC o arritmias.
Amiloidosis senil Senil (aurículas y ventrículos) Auricular Aórtica	ATTR AANF AApoAI	Sí Transtirretina ANP Apolipoproteína AI	Sí	30-70% de los mayores de 60 años tienen afectación cardíaca amiloidea y el 100% de los octogenarios aórtica. Supervivencia superior a la amiloidosis AL (60 versus 5.4 meses). No hay afectación extracardiaca.
Hemodiálisis	Aβ ₂ M	β ₂ -microglobulina	No	
Cerebral	Aβ	A(pp)	No	
Endocrina-tumoral	AE	Calcitonina, prolactina, insulina	No	

Modificada de Domínguez Melcón, et al⁴⁰. La amiloidosis AL es la más frecuente (*) y la que más frecuentemente se asocia a cardiopatía (†).

red del ventrículo izquierdo sin causa aparente que lo justifique^{29,38}. Es infrecuente el desarrollo de insuficiencia cardíaca manifiesta por miocardiopatía restrictiva o dilatada (sólo el 10%)³⁸. Se han descrito casos de derrame pericárdico, especialmente en presencia de insuficiencia renal, y de endocarditis trombotica no bacteriana aórtica y mitral³⁸.

Miocardiopatía diabética

La miocardiopatía diabética está producida por la diabetes en sí misma y se caracteriza por la presencia de disfunción ventricular izquierda que puede ser diastólica, sistólica o mixta³⁹. Los mecanismos son variados, desde la fibrosis intersticial con hipertrofia miocelular, a la enfermedad microvascular, el síndrome metabólico y la disfunción autonómica³⁹. El concepto de miocardiopatía diabética es objeto de debate y su diagnóstico complejo, ya que exige descartar la presencia de enfermedades concomitantes frecuentes en este contexto que pueden ocasionar disfunción cardíaca de forma aislada (hipertensión arterial, enfermedad coronaria y neuropatía)³⁹. Aunque se ha descrito la presencia de un patrón restrictivo en pacientes con miocardiopatía diabética, es más frecuente el patrón ecocardiográfico de alteración de la relajación³⁹.

Amiloidosis

La amiloidosis es una enfermedad infiltrativa sistémica en la que los tejidos afectados adquieren una consistencia gomosa y no distensible^{29,30,40,41}. Se caracteriza por la presencia de *amiloide*, depósito extracelular de fibrillas proteicas rígidas y resistentes a la digestión enzimática. Aunque se puede encontrar amiloide en casi todos los órganos, sólo da manifestaciones clínicas si existe infiltración extensa. La clasificación actual de la amiloidosis (tabla 5) se basa en la composición de los precursores proteínicos con técnicas de inmunohistoquímica; sólo algunos tipos cursan con afectación cardíaca⁴⁰.

Generalmente, las fases precoces son asintomáticas y la clínica cardiovascular se presenta en una de cuatro formas generales o como combinación de varias^{30,40}:

Insuficiencia cardíaca

Se presenta en el 85% de los pacientes y comporta un mal pronóstico (64% sobreviven menos de un año tras el inicio de los síntomas y sólo el 13% más de 5 años). Puede ser debida a:

1. Fallo diastólico con fisiología restrictiva: se manifiesta con insuficiencia cardíaca de predominio derecho.
2. Fallo sistólico: es frecuente el deterioro brusco al caer en fibrilación auricular o al perder la contribución auricular aun conservando el ritmo sinusal eléctrico.

Hipotensión ortostática

Presente en el 10% de los casos, es el resultado de la infiltración amiloidea del sistema nervioso autónomo, de los vasos sanguíneos, del corazón y de las glándulas suprarrenales. El síndrome nefrótico y la enteropatía pierde-proteínas dan hipoalbuminemia e hipovolemia que agravan la hipotensión.

Trastornos arrítmicos

Son frecuentes la fibrilación auricular, la extrasistolia, distintos grados de bloqueo AV o de rama y el 7% presentan síncope. En series autópsicas el 15%-25% de los casos fallecieron súbitamente.

Isquemia miocárdica

No se han descrito depósitos amiloideos en las arterias coronarias epicárdicas y la frecuencia de la obstrucción por amiloide de las ramas intramurales es muy variable (5%-100%), aunque las series publicadas coinciden en que sólo el 1%-3% refieren angina de pecho, siendo mucho más frecuente en la forma primaria que en la senil^{42,43}.

Fenómenos tromboembólicos

Algunas series han descrito hasta un 21% de mortalidad debida a eventos embólicos (50% pulmonares y 50% cerebrovasculares)⁴⁴. Además de la fibrilación auricular, se han implicado otros factores como la hipercoagulabilidad, el estasis sanguíneo por disfunción sistólica auricular y/o disrupciones endoteliales por amiloide⁴⁵.

El ECG muestra voltajes disminuidos con ondas Q que sugieren necrosis miocárdica (seudoinfarto), eje desviado a la izquierda, taquiarritmias y, frecuentemente, trastornos de conducción. De forma característica, la ETT muestra aurículas dilatadas (a veces con trombos), ventrículos de diámetros normales y ligero derrame pericárdico (el taponamiento cardíaco es raro). Los músculos papilares y las válvulas cardíacas pueden estar engrosados, así como las paredes ventriculares, que muestran un típico aspecto parcheado, granulado y brillante^{29,30,46}. La función sistólica biventricular puede ser normal, pero con frecuencia está deprimida. La fisiología restrictiva puede ser evidente aun en ausencia del resto de datos ecocardiográficos anteriormente expuestos y todos estos hallazgos se han considerado predictores de una menor supervivencia, especialmente el grosor parietal (supervivencia media de 0,4 años con grosor (15 mm frente a 2,4 años con grosor \leq 12 mm)⁴⁷. La gammagrafía isotópica con tecnecio^{99m} y con anticuerpos antimiosina marcados con indio-111 ofrecen patrones característicos de distribución miocárdica que complementa el estudio ecocardiográfico en pacientes con insuficiencia cardíaca y sospecha de amiloidosis, pero no en los asintomáticos con amiloidosis sistémica^{29,30,48}. La RM caracteriza la textura del miocardio comparándola con la del músculo esquelético, objetiva un aumento del grosor del septo y paredes auriculares y, en la mayoría de los casos una reducción parcheada de la intensidad de la señal miocárdica proporcional a la infiltración cardíaca que permite el diagnóstico diferencial con la miocardiopatía restrictiva idiopática y la miocardiopatía hipertrófica concéntrica⁴⁹. El estudio hemodinámico confirma la presencia de fisiología restrictiva, si bien el diagnóstico definitivo de amiloidosis cardíaca debe incluir la confirmación histológica con infiltración amiloidea en la biopsia endomiocárdica o en algún órgano extracardiaco afectado^{29,30,40}. Asimismo, la biopsia endomiocárdica da información pronóstica (peor si los depósitos son nodulares o de redes gruesas y si existe infiltración arteriolar), permite caracterizar el tipo de precursor amiloideo (con trascendencia pronóstica y terapéutica) y

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (VIII)

en los pacientes trasplantados permite la detección precoz de las recurrencias⁴⁰.

El pronóstico de la amiloidosis cardíaca depende en gran medida del tipo de precursor implicado (tabla 4). Su tratamiento es poco satisfactorio y la terapia sintomática no está exenta de riesgos^{29,30,40}. Así, se sabe que los pacientes son sensibles a la digoxina y los calcioantagonistas (ambos con fijación selectiva en el amiloide) y que la hipotensión con los vasodilatadores y diuréticos es una amenaza constante debido a la dependencia presión-volumen del ventrículo izquierdo. La anticoagulación es habitual por fibrilación auricular, disfunción ventricular, disociación auricular electromecánica o tromboembolismos previos. En ocasiones es necesaria la implantación de marcapasos definitivo por trastornos avanzados de la conducción. En general, debe abordarse el tratamiento particular de las enfermedades subyacentes. El tratamiento específico de la amiloidosis AL es la quimioterapia con el esquema clásico de melfalán-prednisona⁵⁰, o con nuevos protocolos (iododoxorubicina asociada a trasplante de médula ósea)⁴⁰. Dado que la amiloidosis AL es una enfermedad sistémica muchos autores contraindican el trasplante cardíaco por el riesgo de recidiva en el injerto (100% en algunas series)⁴⁰. Otras corrientes cuestionan esta actitud, destacando la mejoría en la calidad de vida y el tiempo ganado para que la quimioterapia consiga hacer regresar la enfermedad⁴¹. El trasplante de hígado o el combinado cardíaco-hepático puede salvar la vida de los pacientes con amiloidosis ATTR, ya que el hígado es el órgano productor de transtiretina^{29,40}. La amiloidosis senil no tiene tratamiento específico³⁰.

Sarcoidosis

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica de etiología desconocida aunque probablemente autoinmune, que se caracteriza por la presencia de granulomas fibrosantes no caseosos en muchos órganos^{29,30,40}. Su incidencia oscila entre 10-40/10.000 habitantes, siendo algo más susceptibles las mujeres. Se han descrito casos de afectación familiar y suele presentarse entre los 20-40 años con signos de sarcoidosis generalizada^{30,40,51}.

La clínica depende tanto de los órganos infiltrados como de la severidad de la afectación. A las manifestaciones generales iniciales (como fiebre, malestar general y pérdida de peso) se suman progresivamente las de los órganos afectados^{40,51}. Por orden de frecuencia se produce infiltración pulmonar (90%), de los ganglios linfáticos (75%-90%) y hepática (60%-90%, habitualmente sin repercusión clínica). La afectación cardíaca clínica es del 5%, pero las series necróticas la cifran en 20%-30% y es responsable del 50% de la mortalidad^{29,30,51}. Son manifestaciones clínicas frecuentes los síncope (por trastornos de conducción o arritmias), la muerte súbita (a veces como primera manifestación; en el 17% por arritmias ventriculares), la insuficiencia cardíaca (23%) por miocardiopatía restrictiva o dilatada, los dolores torácicos típicos y atípicos con isquemia documentada y sin lesiones en las arterias coronarias epicárdicas y, el cor pulmonale secundario a fibrosis pulmonar^{29,30,40,51}.

Es característica la linfadenopatía hilar bilateral en la radiografía de tórax y el ECG suele mostrar alteraciones de la repolarización, ondas Q de seudoinfarto, diversos grados de trastornos en la conducción AV o de rama y taquiarritmias^{30,51}. Con frecuencia en la ETT se encuentran adelgazamientos localizados, insuficiencia mitral secundaria a aneurismas ventriculares o por infiltración de los músculos papilares, derrame pericárdico no importante (20%) y signos de hipertensión pulmonar con sobrecarga del ventrículo derecho^{29,30,40}. Son más raras la disfunción diastólica aislada con fisiología restrictiva, las alteraciones regionales de la contractilidad y la disfunción sistólica^{51,52}. La gammagrafía isotópica con tecnecio^{99m} o talio²⁰¹ objetiva defectos segmentarios de captación con el ejercicio o dipiridamol y la captación de talio²⁰¹ o galio⁴⁷ permite identificar zonas activas de afectación miocárdica que predicen una buena respuesta al tratamiento corticoideo^{29,53}. La RMN localiza las zonas infiltradas por los granulomas y puede servir de guía para la toma de biopsias⁴⁰. Los granulomas afectan preferentemente la pared libre del ventrículo izquierdo y el septo interventricular. El grado de infiltración cardíaca es tan variable que la biopsia endomiocárdica del ventrículo derecho es positiva sólo en el 20%-50% de los casos. Por ello un resultado negativo no excluye el diagnóstico y debe iniciarse el tratamiento corticoideo si la sospecha es alta^{30,54}.

La sintomatología puede cursar en brotes y hasta el 50% de los casos remiten espontáneamente pero la afectación cardíaca confiere un pronóstico malo con supervivencia a 10 años del 15%⁵⁵. El tratamiento corticoideo se reserva actualmente para los procesos muy agresivos o con afectación pulmonar, ocular, cardíaca o del sistema nervioso central y se ha ensayado la asociación de inmunosupresores (ciclofosfamida, metrotexato o ciclosporina) en casos graves, resistentes o recidivantes^{30,40,51}. Los antiarrítmicos son poco útiles en estos pacientes y pueden precisar marcapasos definitivo o desfibrilador automático implantable por alto riesgo de muerte súbita^{53,55}. En pacientes seleccionados con insuficiencia cardíaca resistente al tratamiento se ha realizado trasplante cardíaco o cardiopulmonar, aunque se han descrito recurrencias precoces^{40,51}.

Enfermedad de Gaucher

El déficit enzimático de β -glucocerebrosidasa caracteriza a la enfermedad de Gaucher⁴⁰. Se transmite con herencia autosómica recesiva y ocasiona acumulación de glucosilceramida en los macrófagos (células de Gaucher) de diferentes órganos, especialmente hígado, bazo, médula ósea, sistema nervioso central y, menos frecuentemente, en el corazón^{30,40}. Su prevalencia es de 1,16/100.000 recién nacidos vivos⁵⁶. Existen tres tipos de presentación la forma neuropática (o infantil), la forma no neuropática (o del adulto) y la subaguda neuropática (o juvenil). La primera se presenta en forma de *hydrops fetalis*, la segunda con clínica de insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía restrictiva o, más raramente, a derrame o taponamiento cardíaco hemorrágico y, la tercera, como estenosis aórtica o mitral calcificada^{30,57,58}.

La sospecha de afectación cardíaca se basa en la existencia de lesiones en otros órganos (fundamentalmente ósea y hematológica) y antecedentes familiares de esplenectomía. El diagnóstico de afectación cardíaca no puede basarse exclusivamente en el hallazgo de células de Gaucher en la biopsia endomiocárdica, dado que también pueden encontrarse en pacientes con mieloma o leucemia; es preceptivo cuantificar la actividad de la enzima β -glucocerebrosidasa en el tejido⁵⁹.

El tratamiento sustitutivo precoz con alglucerasa, una forma modificada de la enzima obtenida de placenta humana, puede revertir la disfunción ventricular⁶⁰. Los casos evolucionados pueden precisar sustitución valvular o pericardiectomía⁴⁰. Es probable que el trasplante hepático reduzca la infiltración mística por cerebrosidos⁶¹.

Enfermedad de Hurler

La enfermedad de Hurler es una mucopolisacaridosis con herencia ligada al sexo que se caracteriza por el déficit de α -iduronidasa⁴⁰ y asociada a alteraciones musculoesqueléticas, hepatoesplenomegalia y retraso mental⁶². Tiene una prevalencia de 1,19/100.000 recién nacidos vivos⁵⁶. Los depósitos lisosomiales de dermatán y heparán sulfato dan lugar a las células de Hurler en el miocardio, el endocardio, las válvulas y las arterias coronarias. Se manifiesta con infarto de miocardio por proliferación subintimal coronaria estenótica, regurgitación valvular del corazón izquierdo (calcificación anular, engrosamiento de cuerdas y válvulas) y fibroelastosis endomiocárdica⁶³. La mortalidad infantil, generalmente en la primera década, se debe a infecciones respiratorias o a complicaciones cardíacas^{40,62}.

El trasplante de médula ósea mejora parcialmente algunas alteraciones (las faciales, las organomegalias y la hipertrofia ventricular) pero no otras (las neurológicas, óseas, oculares y coronarias)⁴⁰. El síndrome de Scheie es una variante leve sin retraso mental, y con supervivencia en edad adulta, siendo la estenosis aórtica la lesión más frecuente⁶⁴.

Hemocromatosis

La hemocromatosis, o diabetes bronceada, se caracteriza por la acumulación excesiva de hierro en determinados tejidos⁶⁵. En la forma primaria subyace un aumento en la absorción gastrointestinal del hierro y el gen responsable, localizado en el brazo corto del cromosoma 6, se hereda con patrón autosómico recesivo (en la raza blanca, 1/1.000 personas son homocigotas y 1/10 heterocigotas). Afecta más a hombres que a mujeres (en proporción 8:1) y la sintomatología se inicia a los 40-60 años⁴¹. La forma secundaria se da en pacientes con anemias congénitas por defectos en la síntesis de la hemoglobina y eritropoyesis ineficaz (anemia sideroblástica o talasemia) a los que se les han transfundido al menos 100 unidades de concentrado de hematíes⁶⁶. También puede aparecer en hepatopatías crónicas o ingesta excesiva de hierro oral durante años.

En el 15% de los casos, tanto en la forma primaria como en la secundaria, se encuentra afectación cardíaca. El cora-

zón, muy aumentado de peso, a veces se afecta de forma parcheada respetando el lado derecho del septo interventricular. Los depósitos de hierro se localizan con frecuencia en la región subepicárdica del miocardio ventricular, aunque también en las aurículas y el sistema específico de conducción^{40,41}. El hierro acumulado es intracelular y produce lesión en el miocardio vecino tanto por toxicidad directa como por el efecto estimulante del hierro en la síntesis de colágeno.

En más del 90% de los casos existe hepatopatía e hiperpigmentación cutánea, y también son muy frecuentes el hipogonadismo, la diabetes mellitus y la artropatía⁶⁷. La afectación cardíaca se presenta en forma de insuficiencia cardíaca congestiva con patrón hemodinámico de miocardiopatía dilatada, pero también se han descrito casos con fisiología restrictiva. Son menos frecuentes las arritmias supraventriculares, el bloqueo AV (no relacionado directamente con los depósitos de hierro), el síncope, la muerte súbita y la angina en ausencia enfermedad coronaria epicárdica^{29,40,41}.

El diagnóstico se basa en el hallazgo de cifras muy elevadas de ferritina (> 900 ng/dl), porcentaje de saturación de transferrina ($>60\%$) y de hierro (> 170 pg/dl) en suero, con aumento en su excreción urinaria (> 9 mg/24 horas)^{67,68}. El ECG es anormal aproximadamente en la mitad de los pacientes, bien con bajos voltajes o con signos de hipertrofia auricular y ventricular izquierda, alteraciones de la repolarización y/o arritmias supraventriculares⁶⁹. En estadios iniciales de la enfermedad, los hallazgos ecocardiográficos demuestran un aumento del grosor parietal del ventrículo izquierdo y sólo en fases más avanzadas de sobrecarga férrica se detectan diámetros ventriculares aumentados y disfunción ventricular, siendo la disfunción sistólica el rasgo de peor pronóstico^{69,70}. Algunos autores han observado una textura miocárdica anormal similar a la descrita para la amiloidosis cardíaca, especialmente a nivel del septo interventricular y los ápex de ambos ventrículos^{71,72}. La monitorización ecocardiográfica de la regresión de las alteraciones descritas sirve para controlar a los pacientes una vez instaurado el tratamiento⁴⁰. Una disminución en la intensidad de la señal detectada por la RMN permite detectar precozmente la afectación subclínica cardíaca^{73,74}. La biopsia hepática, o si existe disfunción ventricular como manifestación principal, la biopsia endomiocárdica, es diagnóstica y pronóstica (cantidad de hierro y daño celular). Sin embargo, dado que los patrones parcheados pueden respetar la zona septal del ventrículo derecho, un resultado negativo no excluye el diagnóstico, especialmente en estadios precoces^{75,76}.

El pronóstico en los pacientes no tratados es malo, siendo la principal causa de mortalidad la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia hepática, la hipertensión portal y el carcinoma hepatocelular. El tratamiento específico de la forma primaria son las flebotomías, con una cadencia de 500cc cada 1-2 semanas inicialmente y posteriormente cada 3 meses. Las formas secundarias mejoran con quelantes del hierro (desferroxamina), pero no se modifican la artropatía ni el hipogonadismo⁶⁵. Aunque la insuficiencia cardíaca mejora hay casos de disfunción ventricular irreversible que precisan trasplante cardíaco acompañado o no de trasplante hepático⁷⁷.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (VIII)

Enfermedad de Fabry

Esta enfermedad, también denominada angioqueratoma corporal difuso universal, es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X en el que existe un déficit de la enzima lisosómica α -galactosidasa A³⁰. Su incidencia es de 1/40.000 recién nacidos vivos y se han descrito más de 48 mutaciones con distinto grado de expresividad enzimática y clínica^{30,40}. Aunque suele haber manifestaciones en la piel, la córnea, el sistema nervioso periférico y los riñones, también se han descrito casos atípicos con afectación exclusiva del corazón⁷⁸⁻⁸⁰. El cúmulo de glucoesfingolípidos en el miocardio, el sistema específico de conducción, el endotelio vascular y valvular puede manifestarse en forma de insuficiencia cardíaca por miocardiopatía restrictiva, hipertrófica o dilatada, regurgitación mitral por prolapso, cardiopatía isquémica sin lesiones en las arterias coronarias epicárdicas, degeneración aórtica, hipertensión arterial o muerte súbita por fibrilación ventricular^{57,79}. Las mujeres portadoras asintomáticas sólo presentan mínimos síntomas pero los hombres, siempre sintomáticos, fallecen entre los 40-50 años por complicaciones vasculares renales, cardíacas o cerebrales⁴⁰.

El ECG muestra alteraciones inespecíficas y en la ETT se observa aumento del grosor parietal, a veces indistinguible de una miocardiopatía hipertrófica o infiltrativa, como la cardiopatía amiloidea³⁰. En el diagnóstico diferencial puede ayudar la RMN, ya que la intensidad y los tiempos de relajación en T2 son muy superiores en la enfermedad de Fabry^{30,81}. El diagnóstico definitivo puede precisar la cuantificación de la actividad α -galactosidasa A en biopsias de los tejidos afectados, como la biopsia endomiocárdica, o en cultivos de fibroblastos de la piel o en los linfocitos circulantes^{78,79}.

En el tratamiento sintomático puede necesitarse diálisis e implantación de marcapasos o desfibriladores⁴⁰. El tratamiento óptimo de la insuficiencia cardíaca refractaria puede incluir el trasplante cardíaco, aunque se ha demostrado la aparición precoz de inclusiones intracelulares en el injerto⁸². La administración intravenosa de α -galactosidasa A semanal puede reducir la afectación del riñón y el hígado y, en menor medida, la del miocardio⁸³. Se recomienda el consejo genético.

Glucogenosis

La glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe se produce por el déficit de maltasa ácida que ocasiona depósitos de glucógeno tanto en el músculo esquelético como en el cardíaco²⁹. El gen responsable se localiza en el cromosoma 17, tiene una herencia autosómica dominante y afecta a 2/100.000 recién nacidos vivos⁵⁶. El endocardio puede presentar fibroelastosis y el miocardio, afectado de forma preferente, presenta hipocinesia, gran hipertrofia ventricular y colapso de ambos tractos de salida⁸⁴. La clínica se manifiesta precozmente en la lactancia y la evolución es rápida hacia la muerte por insuficiencia cardíaca o respiratoria. Es característico un lactante hipotónico, con hiperreflexia, desarrollo insuficiente

y hepatomegalia sin hipoglucemia²⁹. El ECG muestra altos voltajes con ocasionales ondas Q e intervalos PR cortos. Ecocardiográficamente puede no distinguirse de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva. Las formas juveniles y del adulto suelen presentar afectación exclusiva del músculo esquelético. El diagnóstico se hace por la ausencia de actividad α -1,4-glucosidasa en la biopsia del músculo esquelético y/o endomiocárdica⁴⁰. Es posible el diagnóstico prenatal con el análisis enzimático del líquido amniótico⁴⁰. El trasplante de médula ósea o la terapia sustitutiva enzimática son eficaces si se realizan precozmente⁸⁵.

La glucogenosis tipo III o enfermedad de Cori-Forbes tiene una herencia autosómica recesiva y afecta a 1/100.000 recién nacidos vivos⁵⁶. Se produce por el déficit de la enzima desramificadora del glucógeno. En uno de los tres subtipos descritos (15% de los casos) se produce afectación exclusiva hepática en ausencia de síntomas cardiovasculares⁸⁴. A diferencia de lo que ocurre en la enfermedad de Pompe, el depósito de glucógeno se localiza en el citoplasma y entre las miofibrillas y no en los lisosomas, aunque la imagen ecocardiográfica es similar⁴⁰. Los niños presentan hepatomegalia, crecimiento retardado y miopatía sin retraso mental. Son frecuentes las alteraciones del ECG, la elevación de creatinofosfocinasa plasmática y el patrón de miocardiopatía hipertrófica en la ETT, siendo raras la disfunción ventricular y las alteraciones segmentarias de la contractilidad. La biopsia endomiocárdica se recomienda si aparecen síntomas de miopatía o si la elevación de creatinofosfocinasa es persistente en adolescentes⁸⁶.

Fibrosis endomiocárdica

La fibrosis endomiocárdica o enfermedad de Davis es una causa muy infrecuente de miocardiopatía restrictiva en nuestro entorno pero importante en África ecuatorial (10%-20% de la mortalidad cardíaca)³⁰. Algunos investigadores la relacionan con trastornos nutricionales (déficit de magnesio y exceso de cerio)^{87,88}. Esta enfermedad comparte con el *síndrome de Löffler* las imágenes anatomopatológicas y ecocardiográficas y, aunque se ha discutido si dos fases evolutivas de la misma enfermedad (enfermedad endomiocárdica), actualmente se consideran dos variantes distintas⁸⁹.

Su presentación clínica es insidiosa, sin predilección de género y suele afectar a niños y a adultos jóvenes. La ausencia de eosinofilia es la norma y si existe, suele ser secundaria a parasitosis asociadas⁹⁰. La afectación puede ser biventricular (50% de los casos), del ventrículo izquierdo (40%) o del derecho (10% de los casos). Es frecuente la regurgitación de las válvulas AV, las embolias y la fibrilación auricular^{29,30}.

De forma característica se encuentra un engrosamiento fibroso del endocardio en la ETT que de manera ocasional se extiende al miocardio subyacente, especialmente del apex y tracto de entrada, donde pueden encontrarse masas obliterativas ecogénicas que conservan su movilidad. En el estudio de estas masas debe hacerse el diagnóstico diferencial con trombos (también frecuentes en esta enfermedad, son casi siempre murales, carecen de movilidad y se localizan en zonas de acinesia o discinesia) y tumores cardíacos⁹⁰. La fun-

ción sistólica suele estar conservada, la fisiología es restrictiva y pueden encontrarse engrosados los músculos papilares y las cuerdas tendinosas con grados variables de insuficiencia valvular. Las cavidades ventriculares tienen un tamaño reducido y las aurículas son grandes. Es frecuente la presencia de depósitos de calcio sobre las lesiones endocárdicas y a veces se detecta derrame pericárdico asociado. Aunque la biopsia endomiocárdica puede ser útil para sentar el diagnóstico, tiene falsos negativos y no se recomienda por el riesgo de desplazar un trombo apical³⁰.

El curso clínico es progresivo, se han descrito supervivencias mayores a 12 años y el fallecimiento acontece por insuficiencia cardíaca o muerte súbita, presumiblemente arrítmica⁹¹.

La cirugía se recomienda en estadios funcionales III y IV para intentar mejorar la situación clínica y la supervivencia de estos pacientes. No obstante, debe recordarse que se trata de un tratamiento paliativo dada su alta mortalidad (15%-20%) así como la posibilidad de no mejoría y recurrencias en pacientes no identificables previamente^{29,30}.

Síndrome hipereosinofílico

También llamado síndrome de Löffler, se da en países con climas templados y afecta prioritariamente a hombres de mediana edad. Se caracteriza por eosinofilia inexplicada e intensa (> 1500 eosinófilos/mm³ durante más de 6 meses y síntomas de complicación orgánica) y se relaciona con la presencia de parasitosis, leucemia y reacciones inmunológicas²⁹. En más del 75% de los pacientes existe afectación cardíaca, frecuentemente biventricular, por efecto tóxico de los eosinófilos⁹².

Esta enfermedad es agresiva y rápidamente progresiva, a diferencia de la fibrosis endomiocárdica. Se manifiesta con síntomas generales (fiebre¹², tos, pérdida de peso), erupción cutánea e insuficiencia cardíaca. Aunque la afectación cardíaca puede ser asintomática existe clínica de insuficiencia cardíaca franca en el 50%, pudiendo ser izquierda, derecha o global⁹³.

Comparte con la fibrosis endomiocárdica el patrón ecocardiográfico, la presencia de trombos intracavitarios potencialmente embólicos y los inconvenientes de la biopsia endomiocárdica²⁹.

Suele ser necesario el tratamiento sintomático de la insuficiencia cardíaca. Los corticoides y los fármacos citotóxicos (hidroxiurea) han mejorado notablemente la supervivencia en la fase aguda y en los pacientes no respondedores puede ensayarse el interferón⁹⁴. La cirugía es de elección en fases tardías con predominio la fibrosis³⁰.

Síndrome carcinoide

El tumor carcinoide se origina en el sistema endocrino difuso, APUD. Nunca se localiza primariamente en el corazón y sólo de forma muy excepcional presenta metástasis en el corazón o el pericardio⁹⁵. La afectación cardíaca, presente en dos tercios de los casos, implica peor pronóstico y depende

de la presencia de metástasis hepáticas productoras de serotonina y bradicinina. Cuando el tumor primario se localiza en el intestino delgado y el apéndice (más frecuente), se afecta selectivamente el corazón derecho, puesto que los mediadores son inactivados en los pulmones. La rara afectación del ventrículo izquierdo sugiere la presencia de un cortocircuito derecha-izquierda, o bien la existencia de un tumor carcinóide bronquial^{29,30,95}. Clínicamente se manifiestan con episodios bruscos de enrojecimiento cutáneo, diarrea y broncoconstricción^{96,97}.

La radiografía de tórax, habitualmente normal, puede mostrar cardiomegalia sin dilatación del arco pulmonar (aun en presencia de estenosis pulmonar)⁹⁷, derrame pleural y nódulos pulmonares. Se observan alteraciones electrocardiográficas inespecíficas y en la ETT se observa retracción de las válvulas tricuspídea y pulmonar con dilatación de cavidades derechas y ausencia de hipertensión pulmonar. La estenosis y/o regurgitación tricuspídea y/o pulmonar ocasionadas por placas fibrosas sobre las válvulas dominan el cuadro clínico, al que puede asociarse un patrón de miocardiopatía restrictiva^{30,98}.

La terapia es sintomática y el uso de análogos de la somatostatina puede mejorar los síntomas y la supervivencia⁹⁹. Los resultados con valvuloplastia en los casos de estenosis sintomáticas no son satisfactorios¹⁰⁰ y es aconsejable la sustitución valvular en pacientes con disfunción valvular grave a pesar de que el riesgo quirúrgico es muy elevado (35% global y más del 50% en mayores de 60 años)^{98,99}.

Infiltración maligna

La infiltración intersticial metastásica del miocardio es infrecuente. Los tumores más habituales son el carcinoma de pulmón y de mama, el melanoma, la leucemia, los linfomas y los tumores de células germinales²⁹. Se comporta como una miocardiopatía restrictiva o con trastornos del sistema específico de conducción. Es frecuente la asociación de derrame pericárdico²⁹. La sospecha diagnóstica se basa en datos clínicos y en imágenes de ETT, tomografía axial computarizada (TAC) y RMN. En la confirmación definitiva puede ser útil la biopsia endomiocárdica.

Yatrogenia

La afectación pericárdica en forma de pericarditis constrictiva complica frecuentemente la radioterapia de tórax. Sin embargo, la complicación endomiocárdica o miocárdica aislada puede manifestarse como una miocardiopatía restrictiva con presentación diferida años después de la radioterapia¹⁰¹.

Las antraciclina y la metisergida pueden provocar fibrosis endomiocárdica^{102,103}.

Los aceites que contienen L-triptófano se retiraron del mercado cuando se implicaron en la génesis del síndrome eosinofilia-mialgia en el que también se asociaba un patrón de miocardiopatía restrictiva¹⁰⁴.

Finalmente, un 15% de los pacientes portadores de trasplante cardíaco ortotópico pueden presentar fisiología res-

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (VIII)

trictiva durante un año tras el procedimiento¹⁰⁵. No obstante, en ausencia de datos clínicos de insuficiencia cardíaca esta entidad no debería considerarse una etiología diferenciada dentro del capítulo de las miocardiopatías restrictivas.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología

1. WHO/ISFC task Force. Definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J*. 1980;44:672-3.
2. Goodwin JF, Gordon H, Hollman A, Bishop MB. Clinical aspects of cardiomyopathy. *BMJ*. 1961;1:69-79
3. Abelman WH. Classification and natural history of primary myocardial disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 1984;27:73-94.
4. ● Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93:841-2.
5. ● Goldstein JA. Cardiac tamponade, constrictive pericarditis, and restrictive cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol*. 2004;29:503-67.
6. ●● Chinnaiyan KM, Leff CB, Marsalese DL. Constrictive pericarditis versus restrictive cardiomyopathy: challenges in diagnosis and management. *Cardiol Rev*. 2004;12:314-20.
7. Chatterjee K, Alpert J. Constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy: similarities and differences. *Heart Fail Monit*. 2003;3:118-26.
8. ● Morshedi-Meibodi A, Menuet R, McFadden M, Ventura HO, Mehra MR. Is it constrictive pericarditis or restrictive cardiomyopathy? A systematic approach. *Congest Heart Fail*. 2004;10:309-12.
9. Shaddy RE. Cardiomyopathies in adolescents: dilated, hypertrophic, and restrictive. *Adolesc Med*. 2001;12:35-45.
10. Towbin JA. Cardiomyopathy and heart transplantation in children. *Curr Opin Cardiol*. 2002;17:274-9.
11. Denfield SW. Sudden death in children with restrictive cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Rev*. 2002;6:163-7.
12. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1997;23:336:267-76.
13. Huelmos A, Barba J, Martínez-Caro D. Myocardiopathies (XI). Restrictive myocardiopathy: concept, classification, and clinical approach. *Rev Esp Cardiol*. 1996;49:523-31.
14. Spyrou N, Foale R. Restrictive cardiomyopathies. *Curr Opin Cardiol*. 1994;9:344-8.
15. Kabbani SS, Le Winter MM. Diastolic heart failure. Constrictive, restrictive, and pericardial. *Cardiol Clin*. 2000;18:501-9.
16. Lavine SJ. Genesis of the restrictive filling pattern: pericardial constraint or myocardial restraint. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:152-60.
17. ● Asher CR, Klein AL. Diastolic heart failure: restrictive cardiomyopathy, constrictive pericarditis, and cardiac tamponade: clinical and echocardiographic evaluation. *Cardiol Rev*. 2002;10:218-29.
18. Klein AL, Cohen GL. Doppler echocardiographic assessment of constrictive pericarditis, cardiac amyloidosis, and cardiac tamponade. *Cleve Clin J Med*. 1992;59:278-90.
19. ● Wood MJ, Picard MH. Utility of echocardiography in the evaluation of individuals with cardiomyopathy. *Heart*. 2004;90:707-12.
20. ● Tam JW, Shaikh N, Sutherland E. Echocardiographic assessment of patients with hypertrophic and restrictive cardiomyopathy: imaging and echocardiography. *Curr Opin Cardiol*. 2002;17:470-7.
21. Mousseaux E, Sapoval M, Gaux JC. MRI in cardiology: clinical applications and perspectives. *Ann Radiol*. 1995;38:55-68.
22. Soler R, Rodríguez E, Remuñan C, Bello MJ, Díaz A. Magnetic resonance imaging of primary cardiomyopathies. *J Comput Assist Tomogr*. 2003;27:724-34.
23. ● Hancock EW. Differential diagnosis of restrictive cardiomyopathy and constrictive pericarditis. *Heart*. 2001;86:343-9.
24. Davies JNP. Endocardial fibrosis in Africans. *East Afr Med J*. 1948; 25:10-26
25. Davies JNP, Coles RM. Some considerations regarding obscure diseases affecting the mural endocardium. *Am Heart J*. 1960;59:600-31.
26. Child JS, Perloff JK. The restrictive cardiomyopathies. *Cardio Clin*. 1988;6:289-304.
27. Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis: A diagnostic primer. *Mayo Clinic Proc*. 1989;64: 1505-19.
28. ● Kyle RA, Baynd ED. Amyloidosis: Review of 236 cases. *Medicine*. 1975;54:271-99.
29. ● Hoit DH. Miocardiopatías restrictivas, obliterantes e infiltrantes. En: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editores. *Hurst. El Corazón*. Vol. II. 10 ed. Madrid: WcGraw-Hill Interamericana; 2002. p. 2051-64.
30. ● Wynne J, Braunwald E. Miocardiopatías y miocarditis. En: Braunwald E, editor. *Tratado de Cardiología*. Vol. II. 5.a ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 1999. p. 1534-98.
31. Cooke RA, Chambers JB, Curry PV. Noonan's cardiomyopathy: a non-hypertrophic variant. *Br Heart J*. 1994;71:561-5.
32. Fitzpatrick AP, Shapiro LM, Rickards AF, Poole-Wilson PA. Familial restrictive cardiomyopathy with atrioventricular block and skeletal myopathy. *Br Heart J*. 1990;63:114-8.
33. Arbustini E, Morbini P, Grasso M, Fasani R, Verga L, Bellini O, et al. Restrictive cardiomyopathy, atrioventricular block and mild to subclinical myopathy in patients with desmin-immunoreactive material deposits. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:645-53.
34. Zachara E, Bertini E, Liroy E, Boldrini R, Prati PL, Bosman C. Restrictive cardiomyopathy due to desmin accumulation in a family with evidence of autosomal dominant inheritance. *G Ital Cardiol*. 1997;27:436-42.
35. Huang XP, Du JF. Troponin I, cardiac diastolic dysfunction and restrictive cardiomyopathy. *Acta Pharmacol Sin*. 2004;25:1569-75.
36. Navarro-López F, Llorian A, Ferrer-Roca O, Betriu A, Sanz G. Restrictive cardiomyopathy in pseudoxanthoma elasticum. *Chest*. 1980;78: 113-5.
37. Bertulezzi G, Paris R, Moroni M, Porta C, Nastasi G, Amadeo A. Atrial septal aneurysm in a patient with pseudoxanthoma elasticum. *Acta Cardiol*. 1998;53:223-5.
38. Vilardell Tarrés M, Fonollosa Pla V. Esclerodermia. En: Rozman F, ed. *Medicina Interna*. Vol. I. Madrid: Mosby-Doyma S.A. 1995: 1096-1109.
39. Codinach Huix P, Freixa Pamias R. Miocardiopatía diabética: concepto, función cardíaca y patogenia. *An Med Interna*. 2002;19. p. 313-20.
40. ● Domínguez Melcón FJ, Mateos García M, Arias Palomares MA, Hussein M, López Sánchez F, González Vasserot M, et al. El corazón en las enfermedades infiltrativas y por depósito. *Monocardio*. 2001;III:246-63.
41. ● Fernández-Yáñez J, Palomo J, Castellano N, García J, García de la Villa B, Delcan JL. Patología del corazón de origen extracardiaco (II). Repercusión cardíaca de la amiloidosis y de la hemocromatosis. *Rev Esp Cardiol*. 1997;50: 790-801.
42. Roberts WC, Waller BF. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: analysis of 54 necropsy patients. *Am J Cardiol*. 1983;52:137-46.
43. Smith RR, Hutchins GM. Ischemic heart disease secondary to amyloidosis of intramyocardial arteries. *Am J Cardiol*. 1979;44:413-7.
44. Smith TJ, Kyle RA, Lie JT. Clinical significance of histopathologic patterns of cardiac amyloidosis. *Mayo Clin Proc*. 1984;59:547-55.
45. Browne RS, Schneiderman H, Kayani N, Radford MJ, Hager WD. Amyloid heart disease manifested by systemic arterial thromboemboli. *Chest*. 1992;102:304-7.
46. Falk RH, Plehn JF, Deering T, Schick EC, Jr., Boinay P, Rubinow A, et al. Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 1987;59:418-22.
47. 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;6:737-43.
48. Falk RH, Lee VW, Rubinow A, Hood WB, Jr., Cohen AS. Sensitivity of technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in diagnosing cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 1983;51:826-30.
49. ● Celletti F, Fattori R, Napoli G, Leone O, Rocchi G, Reggiani LB, et al. Assessment of restrictive cardiomyopathy of amyloid or idiopathic etiology by magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 1999; 83:798-801, A10.
50. Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR. Response rates and survival in primary systemic amyloidosis. *Blood*. 1991;77:257-62.
51. ● Chapelon-Abrie C, de Zuttere D, Duhaut P, Veyssier P, Wechsler B, Huang du LT, et al. Cardiac sarcoidosis: a retrospective study of 41 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:315-34.
52. Burstow DJ, Tajik AJ, Bailey KR, DeRemee RA, Taliencio CP. Two-dimensional echocardiographic findings in systemic sarcoidosis. *Am J Cardiol*. 1989;63:478-82.
53. Okayama K, Kurata C, Tawarahara K, Wakabayashi Y, Chida K, Sato A. Diagnostic and prognostic value of myocardial scintigraphy with thallium-201 and gallium-67 in cardiac sarcoidosis. *Chest*. 1995;107:330-4.
54. 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.
55. Winters SL, Cohen M, Greenberg S, Stein B, Curwin J, Pe E, et al. Sustained ventricular tachycardia associated with sarcoidosis: assessment of the underlying cardiac anatomy and the prospective utility of programmed ventricular stimulation, drug therapy and an implantable antitachycardia device. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:937-43.

56. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet.* 1999;105:151-6.
57. Alizad A, Seward JB. Echocardiographic features of genetic diseases: part 2. Storage disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13:164-70.
58. Abrahamov A, Elstein D, Gross-Tsur V, Farber B, Glaser Y, Hadas-Halpern I, et al. Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. *Lancet.* 1995;346:1000-3.
59. Edwards WD, Hurley HP, 3rd, Partin JR. Cardiac involvement by Gaucher's disease documented by right ventricular endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol.* 1983;52:654.
60. Spada M, Chiappa E, Ponzone A. Cardiac response to enzyme-replacement therapy in Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1998;339:1165-6.
61. Starzl TE, Demetris AJ, Trucco M, Ricordi C, Ildstad S, Terasaki PI, et al. Chimerism after liver transplantation for type IV glycogen storage disease and type 1 Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1993;328:745-9.
62. Navarro López F. Miocardiopatías. En: Rozman F, editor. *Medicina Interna.* Vol. I. Madrid: Mosby-Doyma S.A. 1995. p. 568-78.
63. Rentería VG, Ferrans VJ, Roberts WC. The heart in the Hurler syndrome: gross, histologic and ultrastructural observations in five necropsy cases. *Am J Cardiol.* 1976;38:487-501.
64. Butman SM, Karl L, Copeland JG. Combined aortic and mitral valve replacement in an adult with Scheie's disease. *Chest.* 1989;96:209-10.
65. Powell LW, Isselbacher KJ. Hemochromatosis. En: Isselbacher B, Wilson, Martin, Fauci, Kasper, ed. *Principios de Medicina Interna.* Vol. II. 13 editores. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1994. p. 2384-8.
66. Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. *Am J Med.* 1971;51:209-21.
67. Beloqui O, Prieto Valtueña J. Enfermedades metabólicas del hígado. En: Rozman F, editor. *Medicina Interna.* Vol. I. Madrid: Mosby-Doyma, SA; 1995. p. 348-56.
68. ●● Galve Basilio E, Alfonso Manterola F, Ballester Rodes M, Castro Beiras A, Fernández de Soria Pantoja R, Penas Lado M, et al. **Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en miocardiopatías y miocarditis.** *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:360-93.
69. Cecchetti G, Binda A, Piperno A, Nador F, Fargion S, Fiorelli G. Cardiac alterations in 36 consecutive patients with idiopathic haemochromatosis: polygraphic and echocardiographic evaluation. *Eur Heart J.* 1991;12:224-30.
70. Henry WL, Nienhuis AW, Wiener M, Miller DR, Canale VC, Piomelli S. Echocardiographic abnormalities in patients with transfusion-dependent anemia and secondary myocardial iron deposition. *Am J Med.* 1978;64:547-55.
71. Lestuzzi C, Nicolosi GL, Marin MG, Pavan D, Burelli C, Canterin AA, et al. Abnormal myocardial texture demonstrated by ultrasound in two patients with idiopathic haemochromatosis. *Eur Heart J.* 1987;8:630-3.
72. Candell-Riera J, Lu L, Seres L, Batlle J, García del Castillo H, Soler-Soler J. Estudio ecocardiográfico en la amiloidosis en el hemocromatosis idiopática. *Rev Esp Cardiol.* 1983;36:411-6.
73. Johnston DL, Rice L, Vick GW, 3rd, Hedrick TD, Rokey R. Assessment of tissue iron overload by nuclear magnetic resonance imaging. *Am J Med.* 1989;87:40-7.
74. Waxman S, Eustace S, Hartnell GG. Myocardial involvement in primary hemochromatosis demonstrated by magnetic resonance imaging. *Am Heart J.* 1994;128:1047-9.
75. Porter J, Cary N, Schofield P. Haemochromatosis presenting as congestive cardiac failure. *Br Heart J.* 1995;73:73-5.
76. Olson LJ, Edwards WD, Holmes DR, Jr., Miller FA, Jr., Nordstrom LA, Baldus WP. Endomyocardial biopsy in hemochromatosis: clinicopathologic correlates in six cases. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13:116-20.
77. Gore GM, Fallo JT. Case record of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med.* 1994;331:460-6.
78. Von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hubner G, Olsen EG, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med.* 1991;324:395-9.
79. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med.* 1995;333:288-93.
80. Elleder M, Bradova V, Smid F, Budesinsky M, Harzer K, Kustermann-Kuhn B, et al. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1990;417:449-55.
81. Matsui S, Murakami E, Takekoshi N, Nakatou H, Enyama H, Takeda F. Myocardial tissue characterization by magnetic resonance imaging in Fabry's disease. *Am Heart J.* 1989;117:472-4.
82. Cantor WJ, Daly P, Iwanochko M, Clarke JT, Cusimano RJ, Butany J. Cardiac transplantation for Fabry's disease. *Can J Cardiol.* 1998;14:81-4.
83. Brady RO, Murray GJ, Moore DF, Schiffmann R. Enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inher Metab Dis.* 2001;24 Suppl 2:18-24; discussion 11-2.
84. De Dominicis E, Finocchi G, Vincenzi M, Calvelli M, Ronconi G, Angelini C, et al. Echocardiographic and pulsed Doppler features in glycogen storage disease type II of the heart (Pompe's disease). *Acta Cardiol.* 1991;46:107-14.
85. Winkler LP, Van den Hout JM, Kamphoven JH, Disseldorp JA, Remmerswaal M, Arts WF, et al. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. *Ann Neurol.* 2004;55: 495-502.
86. Olson LJ, Reeder GS, Noller KL, Edwards WD, Howell RR, Michels VV. Cardiac involvement in glycogen storage disease III: morphologic and biochemical characterization with endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol.* 1984;53: 980-1.
87. Eapen JT, Kartha CC, Valiathan MS. Cerium levels are elevated in the serum of patients with endomyocardial fibrosis (EMF). *Biol Trace Elem Res.* 1997;59:41-4.
88. Prakash Kumar B, Shivakumar K. Alterations in collagen metabolism and increased fibroproliferation in the heart in cerium-treated rats: implications for the pathogenesis of endomyocardial fibrosis. *Biol Trace Elem Res.* 1998;63:73-9.
89. Shaper AG. What's new in endomyocardial fibrosis? *Lancet.* 1993;342: 255-6.
90. Estornell J, Echanove I, Payá R, J LP, J VV, Montero B. Fibrosis endomiocárdica. Presentación como una tumoración ventricular derecha. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54: 655-7.
91. Fernández FJ, Berjón J, Ruiz V, Alcasena MS, Imizcoz MA, Lezáun R. Fibrosis endomiocárdica tropical o enfermedad de Davies. A propósito de un caso. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:235-8.
92. Weller PF, Buble GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood.* 1994;83:759-79.
93. Parrillo JE. Heart disease and the eosinophil. *N Engl J Med.* 1990; 323:1560-1.
94. Butterfield JH, Gleich GJ. Interferon-alpha treatment of six patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med.* 1994;121:648-53.
95. ●● Risco R, Alhama M, Gamallo C. **Patología cardíaca en las enfermedades sistémicas.** *Monocardio.* 2001;III: 127-136.
96. Lundin L. Carcinoid heart disease. A cardiologist's viewpoint. *Acta Oncol.* 1991;30:499-502.
97. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, Seward JB, Callahan JA, Pitot HC, et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation.* 1993;87:1188-96.
98. Abad C. Tumores cardíacos (II). Tumores primitivos malignos. Tumores metastásicos. Tumor carcinóide. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51: 103-14.
99. Connolly HM, Nishimura RA, Smith HC, Pellikka PA, Mullany CJ, Kivols LK. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:410-6.
100. Grant SC, Scarffe JH, Levy RD, Brooks NH. Failure of balloon dilatation of the pulmonary valve in carcinoid pulmonary stenosis. *Br Heart J.* 1992;67:450-3.
101. Brosius FC, 3rd, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med.* 1981;70:519-30.
102. Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Left ventricular diastolic function after anthracycline chemotherapy in childhood: relation with systolic function, symptoms, and pathophysiology. *Br Heart J.* 1995;73: 340-50.
103. Billingham ME. Pharmacotoxic myocardial disease: an endomyocardial study. *Heart Vessels Suppl.* 1985;1:278-82.
104. Berger PB, Duffy J, Reeder GS, Karon BL, Edwards WD. Restrictive cardiomyopathy associated with the eosinophilia-myalgia syndrome. *Mayo Clin Proc.* 1994;69:162-5.
105. Valantine HA, Fowler MB, et al. Changes in Doppler echocardiographic indexes of left ventricular function as potential markers of acute cardiac rejection. *Circulation.* 1987;76:V86-92.