

## **Amiloidosis cardiaca**

La amiloidosis sistémica es una enfermedad multiorgánica relativamente rara causada por la deposición en varios tejidos y órganos de una proteína mal plegada

Se puede presentar en cualquier especialidad, y a menudo su diagnóstico se hace con retraso. La afectación cardíaca es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad, especialmente en la amiloidosis primaria de cadena liviana (AL) y en los tipos salvaje y transtiretina (TTR) hereditaria. También el corazón participa en ocasiones de la amiloidosis sérica adquirida tipo A y otros tipos hereditarios raros. El fenotipo clínico varía considerablemente entre los diferentes tipos de amiloidosis, e incluso la presentación cardíaca tiene un amplio espectro. La incidencia de amiloidosis es incierta, pero se cree que la mayor frecuencia diagnóstica es la de la amiloidosis primaria, con una incidencia anual de 6-10 casos por millón de habitantes.

La amiloidosis ocasionada por el depósito de proteína TTR (ATTR) puede tener depósitos de amiloide TTR tipo salvaje, la cual se acumula predominantemente en el corazón y es muy común hallarla en la autopsia de los ancianos. Aunque el síndrome clínico asociado conocido como amiloidosis sistémica senil rara vez se diagnostica en vida, cada vez hay más evidencia de que este trastorno es subdiagnosticado y que con el aumento de la longevidad y el mejoramiento de los métodos de diagnóstico puede ser identificado como un problema de salud pública importante.

La amiloidosis cardiaca (AC) está causada por el depósito de un material proteínico insoluble, la sustancia amiloide, en el intersticio del corazón. Esta proteína anómala puede tener diferentes orígenes y composición molecular, y así da lugar a los distintos tipos de amiloidosis. La AC puede formar parte de una enfermedad sistémica y coexistir con la afección de otros órganos o, más raramente, puede afectar exclusivamente

al corazón. Suele presentarse como una miocardiopatía restrictiva que lleva a la muerte por insuficiencia cardíaca en la mayoría de los pacientes. La indicación de trasplante cardíaco en este trastorno es controvertida debido a la pobre supervivencia postrasplante, relacionada con su afección multiorgánica y con la probabilidad de recidiva en el órgano trasplantado. Afortunadamente, en los últimos años se han producido avances en el manejo de la AC que han mejorado la expectativa vital de estos enfermos.

Esta revisión se centra en nuevos enfoques del diagnóstico y seguimiento, nuevas técnicas de tipificación histológica y tratamientos actuales y futuros.

### **Clasificación**

La composición química de las fibrillas amiloideas es diferente según la entidad clínica que las produce, aun manteniendo una estructura terciaria común. Cuatro tipos de amiloidosis son potencialmente causantes de cardiopatía amiloide :

1. En la *amiloidosis primaria o inmunocítica* (AL), las fibrillas están formadas por cadenas ligeras, ocurriendo en el seno de gammapatía monoclonal o de mieloma múltiple y más raramente en otras discrasias inmunocíticas como macroglobulinemia de Waldenström o en la enfermedad de cadenas pesadas. Puede manifestarse como síndrome nefrótico, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, síndrome del túnel carpiano, neuropatía periférica o hipotensión ortostática. En más de un 90% de los casos se identifica una proteína monoclonal, especialmente proteína de Bence-Jones, en el suero u orina y en más de la mitad de los casos existe plasmocitosis en el aspirado de la médula ósea. Los depósitos amiloideos pueden identificarse en la biopsia de grasa abdominal o médula ósea en un 90% de los pacientes. Un 25% de los casos desarrollan síndrome de insuficiencia cardíaca.

2. La *amiloidosis secundaria o reactiva* (AA) forma

sus fibrillas a partir de la proteína sérica SAA, un reactante de fase aguda. Se desarrolla en diversos procesos crónicos o recurrentes infecciosos supurativos o granulomatosos (tuberculosis o lepra), inflamatorios (artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilopoyética, etc.) o neoplásicos no inmunocíticos (enfermedad de Hodgkin o hipernefoma). Rara vez se desarrolla afectación cardíaca.

3. La *amiloidosis familiar* tiene su origen en un defecto genético transmitido con carácter autosómico dominante y que produce mutaciones en la composición de la proteína transtirretina (prealbúmina), proteína que normalmente transporta tiroxina y retinol. Se han descrito más de 50 mutaciones del gen de la transtirretina en relación con este tipo de amiloidosis, la mayor parte de las cuales causan depósito amiloide primariamente en corazón y nervios periféricos. La edad de expresión de la enfermedad es muy variable, desde la segunda década de la vida. Suele presentarse como neuropatía periférica, si bien se describen mutaciones que se expresan inicialmente como cardiopatía. Son prominentes los síntomas de disfunción autonómica (diarrea, impotencia o incontinencia). En gran parte de los casos existen antecedentes familiares de neuropatía o cardiopatía en el momento del diagnóstico.

Es importante reconocer esta entidad porque es en ella donde se han comunicado buenos resultados en la detención de la progresión de la enfermedad tras el trasplante hepático, órgano en el que es producida la variante de transtirretina.

4. En la *amiloidosis cardíaca senil* las fibrillas están formadas de transtirretina normal. En la autopsia de pacientes ancianos es frecuente encontrar depósitos cardíacos de amiloide. No obstante, el desarrollo de síntomas atribuibles a amiloidosis exige que dichos depósitos sean extensos. Clínicamente se manifiesta como síndrome de insuficiencia cardíaca o como fibrilación auricular. La diferenciación con la forma primaria de amiloidosis viene dada por

la ausencia de proteína monoclonal en el suero o en la orina y por la ausencia de manifestaciones extracardíacas. También se diferencian en el tiempo medio de supervivencia, meses en caso de la amiloidosis primaria, años en la cardíaca senil.

### Anatomía patológica

**Macroscópica.** En el estudio autopsico del corazón afectado de amiloidosis se describe característicamente su consistencia firme similar al caucho<sup>9</sup>, con pesos aumentados respecto al normal. Ambas aurículas se encuentran dilatadas. Los ventrículos son de tamaño normal, pero pueden estar dilatados independientemente de que exista o no otra patología causal (infartos o enfermedad pulmonar crónica), presentando aumento del grosor de sus paredes que en algunos casos es asimétrica, con un grosor septal que supera en 1,3 veces el grosor de la pared libre. Los depósitos de amiloide son identificables en el endocardio de una o ambas aurículas prácticamente en todos los casos. Frecuentemente se observan también en el endocardio valvular, más en las válvulas auriculoventriculares (80%) que en las semilunares (50%). Por el contrario, es infrecuente el hallazgo de depósitos ventriculares por inspección imprecisa. En casos graves pueden observarse depósitos pericárdicos. Se identifican trombos en una cuarta parte de los casos, pudiendo localizarse en más de una cámara cardíaca. La localización más frecuente de los trombos es en las orejuelas de ambas aurículas.

**Microscópica.** Los depósitos de amiloide se localizan tanto en el intersticio, entre las fibras miocárdicas, como en el endocardio, generalmente de todas las cámaras cardíacas, así como en las paredes de las arterias coronarias intramiocárdicas, llegando a provocar incluso la obstrucción de los vasos afectados, con imágenes de cicatrización y necrosis subendocárdica en los casos más graves. No se observa afectación de las

arterias epicárdicas, incluso en casos seleccionados con síntomas isquémicos .

Los depósitos intersticiales son de dos tipos , bien agregados nodulares o bien redes pericelulares de anchura variable que rodean los miocitos. La presencia de depósitos nodulares se ha relacionado con peor pronóstico . Los miocitos sufren descenso en el diámetro celular y signos degenerativos, con pérdida de miofilamentos y alteraciones mitocondriales.

La técnica clásica para detectar depósitos de amiloide es la tinción con Rojo Congo y observación por microscopio de luz polarizada. No obstante, en tejidos normales se observan en ocasiones pequeñas cantidades de birrefringencia no específica cuando se emplea dicha tinción, motivo por el que se debe confirmar el diagnóstico con otras técnicas como observación con microscopio de fluorescencia en tinciones con tioflavina y observación con microscopio electrónico . Asimismo, se han desarrollado técnicas inmunohistoquímicas de identificación del tipo de sustancia amiloide. La distinción no es banal, dadas las diferencias en el pronóstico y en el tratamiento que el sufrir uno u otro tipo de amiloidosis comporta .

### **Fisiopatología**

La amiloidosis está causada por el depósito extracelular de proteína autóloga en una conformación fibrilar en hoja plegada  $\beta$  insoluble anormal, es decir, como fibrillas de amiloide. Se conocen más de 30 proteínas capaces de formar fibrillas amiloides en vivo, las cuales causan la enfermedad al dañar en forma progresiva las estructuras y la función de los tejidos afectados, y también componentes no fibrilares de menor importancia. Las fibrillas amiloides se tiñen con Rojo Congo, dando la birrefringencia verde manzana patognomónica bajo la microscopía de luz de polarización cruzada, que sigue siendo el patrón oro para la identificación.

### **Características clínicas**

La amiloidosis cardíaca, independientemente del tipo, se presenta como una miocardiopatía restrictiva caracterizada por la disfunción progresiva biventricular diastólica y sistólica y, posteriormente, arritmias. Los signos "de alarma " más importantes de la amiloidosis sistémica serían el síndrome nefrótico, la neuropatía autonómica (hipotensión postural, diarrea), infiltraciones de los tejidos blandos (macroglia, síndrome del túnel carpiano, enfermedad respiratoria), hemorragias (cutánea, periorbitaria, gastrointestinal), desnutrición/predisposición genética y caquexia (historia familiar, origen étnico). Las primeras manifestaciones pueden ser cardíacas, con intolerancia al ejercicio e insuficiencia cardíaca progresiva. La presentación cardíaca puede ir acompañada de manifestaciones de otros órganos, en particular en la amiloidosis AL (síndrome nefrótico, neuropatía autonómica, afectación pulmonar o bronquial).

El edema pulmonar no es común al principio del proceso, pero se suele observar derrame pleural pericárdico y arritmias auriculares. El síncope es común y un signo de mal pronóstico. Por lo general, es de esfuerzo o posprandial como parte de la miocardiopatía, sensible a la depleción de volumen intravascular provocada por los diuréticos de asa, en combinación con la neuropatía autonómica, o por compromiso del tejido de conducción (nódulos auriculoventricular o sinoauricular) o, arritmias ventriculares. Estas últimas rara vez causan síncope recurrente.

La desproporcionada acumulación de amiloide septal imita a la miocardiopatía hipertrófica dando, raramente, obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo (VI). Los depósitos de amiloide dentro de la vasculatura miocárdica pueden provocar isquemia mientras que los trombos auriculares son comunes, especialmente en la amiloidosis AL, los que a veces aparecen antes de que ocurra la fibrilación auricular. Los trombos intracardíacos pueden embolizar ocasionando

ataques isquémicos transitorios o accidentes cerebrovasculares, y pueden ser uno de los primeros cuadros de presentación. Por lo tanto, en la situación clínica adecuada es importante la anticoagulación, pero es preciso hacer una cuidadosa evaluación en los pacientes con amiloidosis sistémica extensa, ya que pueden tener un elevado riesgo de hemorragia debido a la deficiencia del factor X o en algunos casos, con compromiso gastrointestinal.

### **Amiloidosis AL**

La amiloidosis AL está causada por la deposición de fibrillas compuestas por cadenas monoclonales ligeras de inmunoglobulina y se asocia con otras discrasias de células plasmáticas clonales o células B. El espectro y el patrón de afectación de los órganos es muy amplio, pero en la mitad de los casos hay participación cardíaca siendo a veces la amiloidosis cardíaca la única manifestación, la que puede ser rápidamente progresiva. Son comunes los complejos QRS de bajo voltaje, sobre todo en las derivaciones de las extremidades. El engrosamiento de la pared del VI suele ser leve a moderado. Rara vez es >18 mm, incluso en la enfermedad avanzada. La deposición cardíaca de amiloide AL se acompaña de una marcada elevación de los biomarcadores cardíacos, incluso en una fase temprana. La participación del corazón es la causa más frecuente de muerte en la amiloidosis AL y es un determinante importante del pronóstico; sin compromiso cardíaco, los pacientes con amiloidosis AL tienen una supervivencia media de alrededor de 4 años, pero el pronóstico de los pacientes con afectación cardíaca (enfermedad en estadio III de Mayo) es del orden de los 8 meses.

### **Amiloidosis hereditaria**

Varias mutaciones en los genes, como la TTR, el fibrinógeno y las apolipoproteínas A1 y A2, pueden ser las responsables de la amiloidosis hereditaria, pero en gran medida la causa más común de la amiloidosis variante ATTR es la

mutación del gen de TTR que causa la neuropatía y, a menudo la afección cardíaca.

El gen TTR se sintetiza en el hígado habiéndose descrito varios puntos de mutación, pero la más común es la mutación Val122Ile. En un gran estudio de autopsias que incluyó individuos con amiloidosis cardíaca, el Alelo Val122Ile TTR estuvo presente en el 3,9% de todos los afroamericanos y el 23% de los afroamericanos con amiloidosis cardíaca. La penetrancia de la mutación no es bien conocida y se asocia con una miocardiopatía de inicio tardío que es indistinguible de la amiloidosis cardíaca senil. Aunque la prevalencia de la enfermedad causada por esta mutación se desconoce, es casi seguro que no es diagnosticada debido a que el engrosamiento de la pared suele ser atribuido incorrectamente a la cardiopatía hipertensiva. La neuropatía no es en general una característica de la ATTR Val122Ile.

Más de 100 variantes genéticas de TTR se asocian con la amiloidosis. La mayoría se presenta como un síndrome clínico de neuropatía periférica y autonómica progresiva. A diferencia de la ATTR de tipo salvaje o la variante Val122Ile, otra variante ATTR incluye depósitos de amiloide vítreos o, en raras ocasiones, depósitos en otros órganos..

### **Amiloidosis sistémica senil (ATTR de tipo salvaje)**

Los depósitos de amiloide ATTR de tipo salvaje se encuentran en la autopsia de aproximadamente el 25% de la población >80 años, pero aún no está establecida su importancia clínica. La prevalencia de los depósitos de TTR de tipo salvaje que llevan al síndrome clínico de amiloidosis ATTR cardíaca de tipo salvaje queda por determinar, pero es evidente que el síndrome es más raro y diferente. La ATTR de tipo salvaje es una enfermedad predominantemente cardíaca, y la única manifestación extracardíaca es el antecedente de síndrome del túnel carpiano, que a menudo precede a la insuficiencia

cardíaca en 3 a 5 años. La participación extracardíaca es muy inusual.

Tanto la ATTR de tipo salvaje como la ATTR Val122Ile son enfermedades que aparecen a partir de los 60 años y a menudo los pacientes reciben el diagnóstico equivocado de cardiopatía hipertensiva. La ATTR de tipo salvaje tiene una gran predominancia masculina y la historia natural sigue siendo poco conocida, pero los estudios indican una supervivencia media de unos 7 años desde la presentación. Es probable que la verdadera incidencia de la ATTR de tipo salvaje sea subestimada y la reciente incorporación de la resonancia magnética cardíaca (RMC) haya mejorado considerablemente la detección de la amiloidosis cardíaca en vida, lo que sugiere que la ATTR de tipo salvaje es más común de lo que se pensaba

### Otros tipos de amiloidosis cardíaca.

#### Amiloidosis auricular aislada

Los depósitos de amiloide localizados en la aurícula y derivados del péptido natriurético auricular se han asociado con fibrilación auricular, en particular, durante el postoperatorio, tornándose muy frecuentes con la edad y en la autopsia del 80% de las personas >70 años. La causalidad y la importancia de los depósitos de amiloide derivados del péptido natriurético auricular siguen siendo desconocidas. La amiloide del hasta ahora desconocido tipo fibrilar es común en las válvulas cardíacas explantadas.

El péptido natriurético auricular (PNA) se sintetiza en las aurículas y puede depositarse como amiloide a nivel local. La amiloidosis auricular aislada es una enfermedad con alta incidencia en los ancianos que presenta mayor prevalencia en el sexo femenino. Podría ser importante para el desarrollo de trastornos de conducción auriculares y fibrilación auricular, especialmente tras la cirugía cardíaca. Se considera que las condiciones que aumentan la producción de PNA no necesariamente promueven el depósito de amiloide. El diagnóstico de esta entidad sólo se puede

establecer mediante los hallazgos histopatológicos.

### Diagnóstico

#### *Electrocardiografía*

Hasta el 50% de los pacientes con enfermedad cardíaca presentan bajos voltajes del QRS (en todas las derivaciones de las extremidades es < 5mm de altura) con escasa progresión de R en precordiales (patrón pseudoinfarto). La combinación de un ECG con bajo voltaje y engrosamiento concéntrico de la pared ventricular es muy sospechoso de amiloidosis cardíaca. Otros hallazgos incluyen el bloqueo auriculoventricular de primer grado (21%); EL retraso intraventricular de la conducción específico (16%), EL bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado (3%); LA fibrilación/aleteo auricular (20%), y LA taquicardia ventricular (5%): También pueden ocurrir bloqueos de rama izquierda y derecha.

Los patrones de ECG pueden proporcionar pistas para diferenciar entre la amiloidosis AL y TTR: el bloqueo de rama izquierda se ve en el 40% de los pacientes con amiloidosis de tipo salvaje, pero es raro en la AL (4%) mientras que los bajos voltajes típicos del QRS se ven en la ATTR de tipo salvaje (40% versus 60% en la amiloidosis AL). Los cambios progresivos del ECG pueden ser útiles para evaluar la progresión silente del daño cardíaco. Los cambios en las anomalías electrocardiográficas después del tratamiento de la amiloidosis AL siguen siendo poco estudiados—pero a menudo se puede observar una pequeña mejoría. El Holter identifica las arritmias asintomática en más del 75% de los pacientes con amiloidosis cardíaca AL (principalmente las taquiarritmias supraventriculares y algunas taquicardias ventriculares no sostenidas).

#### *Ecocardiografía*

A todos los pacientes con sospecha de amiloidosis se les debe efectuar una ecocardiografía. Los hallazgos son característicos en la enfermedad avanzada



pero son más difíciles de obtener cuando la misma comienza, como así cuando el pronóstico y el diagnóstico son relevantes. Los hallazgos típicos incluyen el engrosamiento del ventrículo con la participación concéntrica del ventrículo derecho, mala función biventricular, con una fracción de eyección normal o levemente disminuida y engrosamiento valvular (en particular en la ATTR de tipo salvaje). La disfunción diastólica es una de las primeras anomalías ecocardiográficas y puede ocurrir antes de la aparición de los síntomas cardíacos. Al igual que con todas las investigaciones, la ecocardiografía debe ser interpretada dentro del contexto clínico; aunque el aspecto miocárdico moteado o granular es característico de la amiloide, dicho hallazgo es inexacto ya que depende de la configuración del ecografo. La dilatación biauricular, en presencia de engrosamiento biventricular, valvular o septal interauricular, es una pista útil para el diagnóstico.

La amiloidosis cardíaca puede sospecharse ante un ecocardiograma con engrosamiento parietal ventricular, secundario a la infiltración amiloide, sin dilatación de la cavidad. El error diagnóstico más común es confundir la amiloidosis en etapas tempranas con la hipertrofia ventricular. La FEVI es usualmente normal, incluso en casos de insuficiencia cardíaca congestiva. La evaluación combinada de Doppler transmitral y Doppler tisular frecuentemente sugiere un aumento de la presión de fin de diástole ventricular izquierda o un patrón restrictivo o ambas anomalías.

Las técnicas ecocardiográficas más avanzadas están comenzando a revelar más sobre la patología subyacente y las anomalías funcionales, tales como el movimiento de torsión y distorsión cardíaca, que puede estar aumentado por mecanismos de compensación antes de llegar más tarde al deterioro durante el curso de la enfermedad. Las imágenes de la tensión y velocidad de deformación que derivan de la ecografía speckle tracking pueden ayudar a diferenciar la amiloidosis cardíaca de la miocardiopatía hipertrófica. En

general, la restricción del movimiento es mucho mayor en la zona basal que en la apical. La media de la presión basal del VI es un predictor independiente tanto de las muertes cardíacas como de las muertes en general.

La cavidad ventricular es normal o reducida, pudiendo estar, asimismo, disminuida la función sistólica ventricular izquierda, en mayor o menor grado dependiendo de la gravedad de la enfermedad. Las aurículas están dilatadas. Se ha descrito también un aumento en el grosor de la pared libre del ventrículo derecho. Pueden encontrarse grados, en general ligeros o moderados, de derrame pericárdico.

El espectro de alteraciones ecocardiográficas en la amiloidosis varía lógicamente, con el grado evolutivo de la enfermedad. Cueto-García et al., en un estudio de seguimiento ecográfico de pacientes con amiloidosis cardíaca probada, encuentran un 19% de estudios normales. Con grados leves de afectación, se inicia el incremento en el grosor de las paredes ventriculares, con preservación de la función sistólica. La presencia de síntomas de insuficiencia cardíaca se correlaciona con mayor número y mayor grado de anomalías. Un mayor grado de espesor de las paredes ventriculares y de disminución del acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo son factores correlacionados con un peor pronóstico.

El registro Doppler añade datos importantes en la comprensión fisiopatológica del proceso de infiltración amiloidea. En un estudio de 64 pacientes, Klein et al encuentran, en fases con afectación leve, definida como grosor de paredes mayor de 12 mm pero menor de 15 mm, signos de alteración del patrón de relajación del ventrículo izquierdo, con disminución de la onda E de llenado inicial e incremento de la onda A correspondiente al llenado por contracción auricular y la subsiguiente disminución de la relación E/A, y con prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica. Este modelo es observado en

otros procesos patológicos como cardiopatía isquémica, hipertensión y miocardiopatía hipertrófica y está frecuentemente presente en ancianos. En grados avanzados de infiltración amiloidea, con grosores de pared mayores de 15 mm, se pone de manifiesto el patrón restrictivo característico de la cardiopatía amiloidea, con tiempo de desaceleración muy disminuido en la curva de flujo de llenado ventricular izquierdo, manifestando el rápido incremento de presión diastólica ventricular izquierda, con abrupta finalización del flujo transmitral al igualarse las presiones a ambos lados de la válvula. Un tiempo de desaceleración disminuido en la curva de llenado ventricular ha demostrado corresponderse con la morfología *dip-plateau* de la curva de presión ventricular, descrito en la fisiología restrictiva. En la curva de flujo de venas pulmonares se produce un descenso en el pico de velocidad de la onda de flujo sistólico y un aumento en el pico de velocidad de la onda de flujo diastólico, correspondiéndose con el rápido descenso en el llenado auricular al principio de la diástole. No encontraron diferencias en la relación E/A de este grupo respecto al grupo control, señalado por otros autores, probablemente por la existencia de pacientes con curvas seudonormalizadas. Estos mismos autores demostraron, en un estudio posterior, el cambio del patrón del flujo de llenado ventricular izquierdo desde uno caracterizado por alteración de la relajación o por uno pseudonormal hasta el típico restrictivo, cambio que tenía lugar en el primer año de seguimiento.

La existencia de un modelo de llenado restrictivo ha demostrado ser predictivo de mal pronóstico. En un estudio de 63 pacientes, Klein et al demostraron que la combinación de un tiempo de desaceleración por debajo de 150 ms y un mayor valor de la relación E/A fueron mejores predictores de muerte cardíaca que los hallazgos ecocardiográficos de un mayor grosor de las paredes ventriculares y una fracción de acortamiento disminuida.

Otro hallazgo frecuente es la existencia de grados diversos de regurgitación mitral, que tiende a aumentar en gravedad en los casos más avanzados.

El hallazgo más característico en el estudio 2D es la existencia de grados variables de aumento del grosor de paredes del ventrículo izquierdo con hiperecogenicidad miocárdica, produciendo un típico aspecto granular. Este signo ha sido propuesto como altamente sensible y específico de amiloidosis. Falk describió una sensibilidad del 87% y una especificidad del 81% en un estudio comparativo de pacientes con amiloidosis confrontados con registros de controles con hipertrofia ventricular izquierda de otra causa. Si se consideraba conjuntamente la existencia de hiperecogenicidad e incremento del grosor parietal, se obtenía una especificidad del 100% con una sensibilidad del 60%.

### ***Biomarcadores cardiacos.***

Las mediciones del PNC, su fragmento más estable, el N-terminal (NT-proBNP) y las troponinas cardíacas, son extremadamente informativas en la amiloidosis AL, el único tipo de amiloidosis en el que se ha estudiado en forma sistemática. Su valor en la amiloidosis TTR aún no se ha determinado. El PNC/NT-proPNC se elimina por los riñones (el PNC también lo hace en parte por el hígado), lo que motiva errores en la evaluación de los pacientes con afectación renal. El nivel elevado del NT-proPNC en la amiloidosis sistémica es un marcador sensible de afectación cardíaca; un punto de corte >152 pmol/l se asocia con mayor tasa de mortalidad (72% vs. 7,6% por año). Un NT-proPNC anormal es un factor predictivo de manifestaciones clínicas de un compromiso cardíaco significativo en el futuro. En general, el PNC/NT-proPNC refleja las presiones de llenado elevadas, pero los depósitos de amiloide pueden tener un efecto de gránulos de PNC locales que se hallan en mayores

cantidades en los miocitos adyacentes a los depósitos de amiloide.

La elevación de troponina es de mal pronóstico, pero el mecanismo sigue siendo poco conocido. La troponina de alta sensibilidad es anormal en más del 90% de los pacientes cardíacos, y la combinación de PNC/NT-proPNC más las mediciones de la troponina se utilizan para estadificar y estratificar el riesgo de los pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL. Se destaca que la concentración de PNC/NT-proPNC en la amiloidosis AL puede caer ostensiblemente unas semanas después del tratamiento que reduce sobre todo la producción de cadenas livianas amiloidogénicas. La base de este acelerado fenómeno, que no se refleja en los cambios ecocardiográficos o de la RMC, todavía se desconoce, pero un descenso importante se asocia con mejores resultados. Un aumento precoz transitorio de PNC/NT-proPNC puede ocurrir después del tratamiento con los inmunomoduladores talidomida y lenalidomida, utilizados con frecuencia para el manejo de la amiloidosis, pero las causas y el significado son poco claros.

### **Cardio-Resonancia**

La RMC (o cardiorresonancia) proporciona información morfológica y funcional de la amiloidosis cardíaca en una forma similar a la ecocardiografía, aunque esta última es superior para evaluar y cuantificar las anomalías diastólicas. Una ventaja de la RMC es la caracterización del tejido miocárdico. El miocardio amiloidótico revela sutiles anomalías precontraste (T1, T2), pero los agentes de contraste extravascular basados en el gadolinio quelado suministran información clave. El aspecto del realce global y subendocárdico tardío es muy característico del amiloide cardíaco y se correlaciona con el pronóstico.

La RMC es especialmente útil en los pacientes con otras causas de engrosamiento/hipertrofia del VI porque puede diferenciar la amiloidosis

de la hipertensión, lo que no es posible hacer con la ecocardiografía común. Sin embargo, hay dificultades en presencia de arritmias, en particular la fibrilación auricular y los latidos ectópicos, la degradación de la calidad de la imagen durante la RMC; a medida que se va adquiriendo experiencia con la RMC en la práctica clínica se comprueba que el patrón de realce tardío del gadolinio puede ser atípico y en parches, especialmente al principio de la enfermedad. La imagen de realce tardío del gadolinio en la amiloidosis es particularmente problemática porque el infiltrado amiloidótico dentro del intersticio reduce las diferencias de la señal de contraste entre la sangre y el miocardio de manera que los dos componentes pueden anularse mutuamente y aun más, invertirse mientras que los derrames pueden causar importantes artificios, aunque ambos pueden ser un signo importante de enfermedad subyacente. En la actualidad, la técnica de equilibrio del contraste de la RMC ha demostrado un volumen miocárdico extracelular mucho mayor en el amiloide cardíaco que en cualquier otra enfermedad. Se ha estimado que la medición precisa del intersticio expandido en la amiloidosis será útil para la cuantificación seriada de la carga del amiloide cardíaco. De todas maneras, no existe aun en nuestro medio, experiencia suficiente con esta técnica.

### **Biopsia endomiocárdica.**

Para el diagnóstico inicial, las muestras pueden obtenerse de la grasa abdominal subcutánea

La biopsia endomiocárdica ha sido considerada el patrón oro para demostrar los depósitos de amiloide en el corazón. Aunque el compromiso cardíaco puede deducirse razonablemente en los pacientes con amiloidosis sistémica comprobada por las características clínicas, el ECG, el ecocardiograma, y los biomarcadores, etc, cuando se sospecha amiloidosis cardíaca aislada o de tipo fibrilar o cuando no puede identificarse de otras maneras se hace necesaria la biopsia endomiocárdica. En la práctica, la



indicación más común de la biopsia endomiocárdica es diferenciar entre la amiloidosis AL y la ATTR en los pacientes de mayor edad, de los cuales casi un 5% tiene gammapatía monoclonal no determinada.

También está indicada en los pacientes con un VI engrosado confirmado por ecocardiografía después de haber excluido la hipertensión, las valvulopatías y una historia familiar de miocardiopatía hipertrófica, en particular si el paciente es joven. Las complicaciones como la perforación siguen siendo un riesgo pequeño pero real y puede no ser bien tolerada en la miocardiopatía restrictiva. La presencia de depósitos de amiloide debe ser confirmada por tinción con Rojo Congo mientras que la inmunohistoquímica puede resultar útil para identificar el tipo fibrilar en alrededor del 60-70% de los casos. Una alternativa para cuando se producen fallas ocasionales con la tinción con rojo Congo, que no brinda un resultado definitivo, es la microscopía electrónica, que permite confirmar o refutar la presencia de fibrillas de amiloide Al siendo muy importante cuando no se ha hecho la inmunohistoquímica.

### **Tratamiento**

En general, la amiloidosis cardíaca tiene un mal pronóstico, pero el mismo difiere de acuerdo al tipo de amiloide y la disponibilidad y respuesta a la terapia. El tratamiento puede ser clasificado como sigue: tratamiento de sostén (es decir, tratamiento de la insuficiencia cardíaca modificado incluyendo dispositivos terapéuticos); terapias para suprimir la producción del precursor de la proteína amiloide fibrilar respectivo (por ej., quimioterapia de la amiloidosis AL), y las nuevas estrategias para inhibir la formación de amiloide fibrilar o dirigida directamente a los depósitos de amiloide o la estabilización de la proteína precursora (especialmente en la ATTR con fármacos tales como tafamidis o diflunisal). El trasplante cardíaco, aunque rara vez es posible, puede ser muy exitoso en pacientes seleccionados.

### **Tratamiento de sostén**

El tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca puede tener un beneficio limitado o incluso perjudicial en la amiloidosis cardíaca. Hay escasa evidencia para el uso (o no) de los IECA, los ARA II o los beta-bloqueantes. Estos pueden ser mal tolerados y pueden empeorar la hipotensión postural o la función renal. La miocardiopatía restrictiva provoca un gasto cardíaco dependiente del ritmo cardíaco en algunos casos y estos pacientes pueden encontrar dificultad para tolerar los bloqueantes  $\beta$ . Los bloqueantes de los canales de calcio pueden concentrarse selectivamente en el tejido amiloide y están relativamente contraindicados cuando hay riesgo aumentado de toxicidad, ya que pueden llevar a un rápido empeoramiento. Es necesario un control cuidadoso para evitar interacciones farmacológicas importantes, como cuando se utilizan los bloqueantes  $\beta$  junto con la talidomida en la quimioterapia de la amiloidosis AL, causando bradicardia.

El mantenimiento de una presión de llenado adecuada es de vital importancia debido a la fisiología restrictiva, el equilibrio del edema periférico y la insuficiencia renal, con la restricción de sal/agua y el uso criterioso de los diuréticos. La educación y la participación del paciente, idealmente con el respaldo de especialistas en insuficiencia cardíaca, son fundamentales para un manejo exitoso. Contrariamente al manejo de la insuficiencia cardíaca estándar, el mantenimiento de una presión arterial adecuada con un  $\alpha$ -agonista como la midodrina puede permitir mayor dosis de diuréticos de asa, especialmente en los pacientes con neuropatía autonómica.

### **Dispositivos terapéuticos**

Los marcapasos o desfibriladores automáticos implantables no pueden prevenir la muerte súbita, porque se piensa que ésta se debe a una disociación electromecánica. Ante la ausencia de pruebas, las indicaciones de estimulación permanecen dentro de las normas vigentes. Es posible encontrar umbrales de desfibrilador elevados pero sus beneficios todavía no se conocen totalmente. El marcapasos

biventricular no tiene un papel importante pero puede ser una opción ideal de estimulación para evitar la descompensación del ventrículo rígido resultante del asincronismo inducido por el marcapasos del ventrículo derecho.

### Hemodinámica

La cardiopatía amiloidea ha sido clásicamente modelo de fisiología restrictiva, lo que implica una fase de llenado ventricular rápido inicial seguido por una abrupta dificultad al llenado durante el resto de la diástole. Chew et al describen a tres pacientes con amiloidosis cardíaca sintomática probada histológicamente. Destacan la existencia de bajo gasto cardíaco y el incremento importante en las presiones auriculares, así como en las diastólicas iniciales de ambos ventrículos, que progresivamente se incrementan a lo largo de todo el período de llenado, resaltando el mayor grado de incremento de las presiones del lado derecho respecto del izquierdo, en más de 10 mmHg. El volumen ventricular izquierdo diastólico es normal, estando aumentado el sistólico, con grados moderados de reducción en la fracción de eyección. Con medidas simultáneas de presión y volumen ventriculares, demostraron una reducida distensibilidad ventricular izquierda, con cambios en la relación presión/volumen, aumentados a lo largo de toda la diástole (*stiff heart*). Meaney et al constatan hallazgos similares en su estudio de tres pacientes con amiloidosis cardíaca sintomática empleando, asimismo, catéteres con micromanómetros de alta fidelidad. Tras un breve período de llenado rápido, el volumen ventricular permanecía constante el resto de la diástole. En la curva simultánea de presiones sólo uno de los pacientes, con una diástole prolongada, mostraba la morfología *dip-plateau*, hallazgo presente en los dos pacientes con pericarditis constrictiva también estudiados. Como en los pacientes del estudio de Chew antes reseñado, la presión diastólica ventricular izquierda superaba en más de 10 mmHg la observada en el ventrículo derecho, a diferencia de los pacientes con pericarditis constrictiva, en los que la medida de presión telediastólica en

ambos ventrículos era prácticamente idéntica. La morfología *dip-plateau* fue observada en 4 de 5 pacientes estudiados por Swanton et al con catéteres convencionales. En este estudio, 3 de los 5 pacientes tenían fracción de eyección normal. Como en los pacientes de Chew y de Meaney, se resalta una diferencia significativa entre las presiones diastólicas de ambos ventrículos, en este estudio de al menos 7 mmHg.

Esta aparente discrepancia en los perfiles hemodinámicos de pacientes con amiloidosis obliga a no categorizar genéricamente a los pacientes por su perfil de función diastólica. Diferentes grados de afectación de cada paciente, de cada cámara cardíaca, la presencia de infiltración pericárdica y de diversos grados de insuficiencia mitral darán lugar a patrones hemodinámicos diferentes.

### TRATAMIENTO

#### *Reducción de la producción del precursor de la proteína amiloide fibrilar*

El tratamiento de la amiloidosis se basa actualmente en la reducción del precursor de la proteína del amiloide fibrilar respectiva. En la amiloidosis AL, la terapia se dirige hacia cualquiera de las células plasmáticas clonales, con quimioterapia de combinación cíclica o terapia con dosis elevadas de trasplante autólogo de células madre. La mayoría de los regímenes de quimioterapia para la amiloidosis AL comprenden dexametasona combinada con un agente alquilante (melfalán oral u otros).

El agregado de talidomida, por ejemplo, en los regímenes de ciclofosfamida, talidomida y dexametasona mejoran las tasas de respuesta pero es probable que sea a costa de una mayor toxicidad. La dexametasona, a pesar de ser un agente muy útil para todos los pacientes con amiloidosis AL, incluyendo aquellos con afectación cardíaca, tiene que ser utilizada con mucha precaución en los pacientes con amiloidosis cardíaca, debido a un alto riesgo de sobrecarga de líquidos en ausencia de un tratamiento adecuado y por los rápidos

cambios en la terapia con diuréticos. Es muy importante que haya una estrecha coordinación entre los equipos de hematología y cardiología tratantes para conducir con éxito al paciente a través del tratamiento. Los cursos de melfalán seguidos por el trasplante autólogo de células madre generalmente están contraindicados en los pacientes con amiloidosis cardíaca avanzada. A pesar de que se ha argumentado que el trasplante autólogo de células madre es la mejor opción para el tratamiento de los pacientes adecuados, su papel en la era de los nuevos agentes es incierto.

Las opciones terapéuticas más recientes incluyen el bortezomib (un inhibidor del proteosoma) y los nuevos fármacos inmunomoduladores lenalidomida y pomalidomida. Las combinaciones de bortezomib son eficientes sobre todo en la amiloidosis con altas tasas de respuesta clonal casi completas, la que parece traducirse en la respuesta cardíaca precoz. Se hallan en ejecución estudios en fase II de la respuesta cardíaca (combinación de bortezomib con doxorubicina y ciclofosfamida) y fase III (bortezomib, melfalán y dexametasona en comparación con melfalán y dexametasona como tratamiento de primera línea).

La amiloidosis AA es el único tipo de amiloidosis en el que la producción de la proteína precursora de fibrillas puede ser eficazmente suprimida por las terapias actualmente disponibles. Las terapias antiinflamatorias, como los agentes anti factor de necrosis tumoral en la artritis reumatoidea pueden suprimir sustancialmente la producción de proteínas de la amiloide A sérica, pero hay muy poca experiencia en cuanto a la afectación cardíaca, lo cual es muy raro en este tipo particular de amiloidosis.

La TTR se produce casi totalmente en el hígado, y la amiloidosis TTR últimamente se ha convertido en un objetivo para el desarrollo de nuevos fármacos destinados a reducir su producción mediante el silenciamiento del ARN y las terapias con oligonucleótidos

antisentido. Uno de ellos, el ALN-TTR01, ya está en la fase I de ensayos clínicos. El trasplante hepático ha sido utilizado como tratamiento para la variante ATTR durante 20 años con el fin de remover genéticamente la variante TTR del plasma. Aunque éste es un enfoque exitoso en la ATTR Val30Met, los resultados no han sido buenos en los pacientes con otras variantes de ATTR, las cuales con frecuencia afectan el corazón. El procedimiento suele provocar amiloidosis cardíaca progresiva por acumulación de TTR de tipo salvaje sobre la variante de amiloide TTR ya existente. Por lo tanto, el papel del trasplante hepático en la amiloidosis TTR hereditaria asociada a Val30Met sigue siendo incierto.

### **Inhibición de la formación de amiloide**

La formación de fibras de amiloide comprende la transformación masiva de la conformación de la proteína precursora respectiva en una forma completamente diferente con predominio de estructuras de hojas  $\beta$ . Últimamente, en la amiloidosis TTR se ha explorado la hipótesis de que esta conversión podría ser inhibida por la estabilización de la proteína precursora fibrilar a través de su unión específica a un fármaco. El paso clave en la formación de fibrillas de amiloide TTR es la disociación del tetrámero TTR normal en especies monoméricas que pueden autoagregarse y volver a plegarse en forma anómala. En los estudios in vitro se ha comprobado que el diflunisal, un antiinflamatorio no esteroide poco usado en la actualidad, se une a la TTR plasmática y de ese modo aumenta la estabilidad de la estructura soluble normal de la proteína. Ya están en marcha estudios de diflunisal para el tratamiento de la ATTR.

El tafamidis es un compuesto nuevo sin propiedades analgésicas antiinflamatorias que posee un mecanismo de acción similar y ha sido aprobado para el tratamiento de la ATTR neuropática pero su papel en la amiloidosis cardíaca sigue sin definirse. También se están desarrollando “superestabilizadores” de mayor

afinidad. El eprodisato es una molécula sulfonatada cargada negativamente con similitudes con el sulfato de heparina propuesto como tratamiento de la amiloidosis AA. Se cree que el eprodisato inhibe las interacciones proamiloidogénicas de los glucosaminoglucanos con la amiloide A sérica durante la formación de fibrillas en la amiloidosis AA. Un estudio en fase III mostró beneficios en la progresión de la amiloidosis AA asociada a disfunción renal.

Los depósitos de amiloide son muy estables pero evidentemente el cuerpo tiene una capacidad limitada para removerlos. Luego del tratamiento que previene la producción de nuevo amiloide, por ejemplo, la quimioterapia exitosa de los depósitos de amiloide de tipo AL son gradualmente movilizados en la mayoría de los pacientes, aunque en diferentes velocidades según el órgano afectado y en diferentes individuos. Lamentablemente, la depuración de amiloide es especialmente lenta en el corazón y es raro hallar evidencia ecocardiográfica de la mejoría, aun después de varios años. El concepto de inmunoterapia pasiva para mejorar la depuración de amiloide ha sido exitosa en los modelos experimentales; varios fármacos están ahora en desarrollo. El desafío de desarrollar anticuerpos monoclonales terapéuticos que reaccionen con todos los tipos de amiloide ha sido dirigido contra el componente P amiloide porque es el constituyente universal de todos los depósitos de amiloide y un inmunogen excelente.

El tratamiento con anticuerpos anti-PAS es de aplicación clínica porque la PAS humana circulante puede ser disminuida en los pacientes mediante el compuesto bisdrolina CPHPC, permitiendo de este modo inyectar anticuerpos anti-PAS para alcanzar una PAS residual en los depósitos de amiloide.

### **Trasplante cardíaco en la amiloidosis**

El trasplante cardíaco ha representado un pequeño papel poco útil, debido a la naturaleza multisistémica de la amiloidosis, la edad avanzada, las complicaciones terapéuticas y la

rápida progresión de la enfermedad. Por otra parte, los pacientes con amiloidosis AL deben ser considerados lo suficientemente fuertes como para ser sometidos a esta última quimioterapia, con el fin de controlar el trastorno de la médula ósea subyacente. Como resultado, solo unos pocos trasplantes cardíacos han sido realizados en pacientes con amiloidosis cardíaca. Sin embargo, en pacientes con amiloidosis AL el resultado a largo plazo puede ser bueno. El trasplante cardíaco seguido del trasplante autólogo de células madre en sangre periférica se asoció con mejor supervivencia en pacientes seleccionados (resultados de estudios en Reino Unido, Francia, Alemania y Estados Unidos).

Un paciente seleccionado con amiloidosis AL es probable que sea joven (<60 años) para tener una amiloidosis cardíaca aislada en estadio III de Mayo, síntomas NYHA III o IV después de los diuréticos adecuados, buena función renal/hepática, sin neuropatía autonómica significativa, y bajo nivel de plasmocitosis en la médula ósea; y ser elegible para autotrasplante de células madre después del trasplante de corazón. Incluso en estos pacientes, probablemente los resultados sean inferiores a otras indicaciones. Para la variante ATTR, el trasplante combinado cardíaco y hepático se ha llevado a cabo en una docena de casos. Aunque a mayoría de los pacientes son ATTR de tipo salvaje son demasiado ancianos para el trasplante cardíaco, la ausencia de afección extracardíaca hace que los pacientes más jóvenes con ATTR de tipo salvaje sean candidatos excelentes.

### **Conclusión**

La amiloidosis cardíaca sigue siendo difícil de diagnosticar y tratar. Los signos de alarma principales que aumentan la sospecha clínica son la característica multisistémica de la enfermedad y el engrosamiento concéntrico del VI en la ecocardiografía, en ausencia del aumento de voltaje en el ECG y el patrón de gadolinio característico que aparece en la



RMC. La confirmación del tipo de amiloide es ahora posible por la combinación de la inmunohistoquímica con el análisis de ADN, y proteómico.

A diferencia de otras causas de insuficiencia cardíaca, el tratamiento de apoyo se centra principalmente en la terapia diurética. Si bien en gran medida la quimioterapia ha mejorado la evolución y las perspectivas en la amiloidosis AL, el pronóstico de los pacientes con afectación cardíaca avanzada sigue siendo muy malo. La amiloidosis cardíaca senil es probablemente muy poco diagnosticada, pero la RMC muestra un gran potencial para hacer frente a esta necesidad insatisfecha en la población envejecida. Una variedad de nuevas terapias específicas se hallan próximas a aparecer, con potencial para inhibir la nueva formación de amiloide y depurar los depósitos ya existentes.

En definitiva, el desarrollo de técnicas para identificar el tipo de AC y monitorizar la respuesta al tratamiento, la aparición de fármacos con capacidad de disminuir la producción de amiloide y de favorecer la regresión de los depósitos ya existentes y, sobre todo, la formación de equipos multidisciplinarios especializados en el manejo de esta enfermedad que incluyan la posibilidad de trasplantes de múltiples órganos parecen abrir una esperanza para el futuro de los pacientes con AC.

## **Bibliografía**

- Wechalekar Sanjay M, Banyersad, James C, Moon, Carol Whelan, Philip N, Hawkins and Ashutosh D. [J Am Heart Assoc. 2012;1:e000364](#)
- Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The  $\beta$ -Fibrilloses. N Engl J Med 1980; 302: 1.283-1.292 y 1.333-1.343. 2. Kyle RA. Amyloidosis. Circulation 1995; 91: 1.269-1.271.
- Benson MD. Aging, amyloid, and cardiomyopathy. N Engl J Med 1997; 336: 502-504.
- Booth DR, Tan SY, Hawkins PN, Pepys MB, Frustaci A. A novel variant of transthyretina, 59Thr\*Lys, associated with autosomal dominant cardiac amyloidosis in an italian family. Circulation 1995; 91: 962-967.
- Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, Steen L, Suhr O, Andersen O et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. Lancet 1993; 341: 1.113-1.116.
- Skinner M, Lewis D, Jones LA, Kasirsky J, Kane K, Ju ST et al. Liver transplantation as a treatment for familial amyloidotic polyneuropathy. Ann Intern Med 1994; 120: 133-134.
- Smith TJ, Kyle RA, Lie JT. Clinical significance of histopathologic patterns of cardiac amyloidosis. Mayo Clin Proc 1984; 59: 547-555.
- Roberts WC, Waller BF. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: analysis of 54 necropsy patients. Am J Cardiol 1983; 52: 137-146.
- Buja M, Khoi NB, Roberts WC. Clinically significant cardiac amyloidosis. Clinicopathologic findings in 15 patients. Am J Cardiol 1970; 26: 394-405.
- Smith RR, Hutchins GM. Ischemic heart disease secondary to amyloidosis of intramiocardial arteries. Am J Cardiol 1979; 44: 413-417.
- Arbustini E, Merlini G, Gavazzi A, Grasso M, Diegoli M, Fasani R et al. Cardiac immunocite derived (AL) amyloidosis: an endomyocardial biopsy study in 11 patients. Am Heart J 1995; 130: 528-536.
- Schroeder JS, Billingham ME, Rider AK, Cardiac amyloidosis. Diagnosis by

- transvenous endomyocardial biopsy. *Am J Med* 1975; 59: 269-273.
- Olson LJ, Gertz MA, Edwards WD, Li CY, Pellikka PA, Holmes DR et al. Senile cardiac amyloidosis with myocardial dysfunction. Diagnosis by endomyocardial biopsy and immunohistochemistry. *N Engl J Med* 1987; 317: 738-742.
- Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The conduction system in cardiac amyloidosis. Clinical and pathologic features of 23 patients. *Am J Med* 1977; 62: 677-686.
- Saffitz JE, Sazama K, Roberts WC. Amyloidosis limited to small arteries causing angina pectoris and sudden death. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1.234-1.235.
- Willens HJ, Levy R, Kessler KM. Thromboembolic complications in cardiac amyloidosis detected by transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1995; 129: 405-406.
- Dubrey S, Pollack A, Skinner M, Falk RH. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Br Heart J* 1995; 74: 541-544.
- Plein JF, Southworth AB, Cornwell GG. Brief report: atrial systolic failure in primary amyloidosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1.570-1.573.
- Browne RS, Schneiderman H, Kayani N, Radford MJ, Hager WD. Amyloid heart disease manifested by systemic arterial thromboemboli. *Chest* 1992; 102: 304-307.
- Cassidy JT. Cardiac amyloidosis: two cases with digitalis sensitivity. *Ann Intern Med* 1961; 55: 989-994.
- Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation* 1981; 63: 1.285-1.288.
- Getz MA, Falk RH, Skinner M, Cohen AS, Kyle RA. Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channel-blocking agents. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1.645.
- Brodarick S, Paine R, Higa E, Carmichael KA. Pericardial tamponade, a new complication of amyloid heart disease. *Am J Med* 1982; 73: 133-135.
- Engelmeier RS, O'Connell JB, Subramanian R. Cardiac amyloidosis presenting severe regurgitation. *Int J Cardiol* 1983; 4: 325-327.
- Siqueira-Filho AG, Cunha CL.P, Tajik AJ, Seward JV, Schottenberg TT, Guiliani ER. M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. *Circulation* 1981; 63: 188-196.
- 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: 418-422.
- Child JS, Krivokapich J, Abbasi AS. Increased right ventricular wall thickness on echocardiography in amyloid infiltrative cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1979; 43: 1.391-1.395.
- 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.
- Klein AL, Hatle LK, Burstow DJ, Seward JB, Kyle RA, Bailey KR et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1.017-1.026.
- Benotti JR, Grossman W, Cohn PF. Clinical profile of restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 1980; 61: 1.206-1.212.

Klein AL, Hatle LK, Taliercio CP, Taylor CL, Kyle RA, Bailey KR et al. Serial doppler echocardiographic follow-up of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1.135-1.141.

Klein AL, Hatle LV, Taliercio CP, Oh JK, Kyle RA, Gertz MA et al. Prognostic significance of doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis. A doppler echocardiography study. *Circulation* 1991; 83: 808-816.

Sedlis SP, Saffitz JE, Schwob VS, Jaffe AS. Cardiac amyloidosis simulating hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 53: 969-970.

Oh JK, Tajik AJ, Edwards WD, Bresnahan JF, Kyle RA. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction in cardiac amyloidosis detected by continuous-wave doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1.008-1.010.

Wizemberg TA, Mu J, Sohn YH, Samiowski W, Weissler AM. Value of positive myocardial technetium-99m pyrophosphate scintigraphy in the non invasive diagnostics of cardiac amyloidosis. *Am Heart J* 1982; 103: 468-473.

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: 826-830.

Chew C, Ziady GM, Raphael MJ, Oakley CM. The functional defect in amyloid heart disease. The «Stiff heart» syndrome. *Am J Cardiol* 1975; 36: 438-444.

Meaney E, Shabetai R, Bhargava V, Shearer M, Weidner C, Mangiardi LM et al. Cardiac amyloidosis. Constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1976, 38: 547-556.

Swanton RH, Brooksby IB, Davies MJ, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-People MA et

al. Systolic and diastolic ventricular function in cardiac amyloidosis. Studies in six cases diagnosed with endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1976; 39: 658-664.

Hongo M, Fujii T, Hirayama J, Kinoshita O, Tanaka M, Okubo S. Radionuclide angiographic assessment of left ventricular diastolic filling in amyloid heart disease: a study of patients with familial amyloid polyneuropathy. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 48-53.

Plehn JF, Friedman BJ. Diastolic dysfunction in amyloid heart disease: restrictive cardiomyopathy or not? *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 54-56.

Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 665-683.

Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR. Response rates and survival in primary systemic amyloidosis. *Blood* 1991; 77: 257-262.

Skinner M, Anderson JJ, Simms R, Falk R, Wang M, Libbey CA et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone and colchicine versus colchicine only. *Am J Med* 1996; 100: 290-298.

Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ. Atrial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 1997; 336: 1.202-1.207.

Hosenpud JD, DeMarco T, Frazier H, Griffith BP, Uretsky BF, Menkis AH et al. Progression of systemic disease and reduced long-term survival in patients with cardiac amyloidosis undergoing heart transplantation. Follow-up results of a multicenter survey. *Circulation* 1991; 84 (Supl 3): 338-343.

Dubrey S, Slimms RW, Skinner M, Falk RH. Recurrence of primary (AL) amyloidosis in a

transplanted with four year survival. *Am J Cardiol* 1995; 76: 739-741.

Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, Steen L, Surh O, Andersen O et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993; 341: 1.113-1.116.

Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, Drummond C, Skolnick MH, Kushner JP. Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 1988; 318: 1.355-1.362.

Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. *Am J Med* 1971; 51: 209-221.

Olson LJ, Edwards WD, McCall JT, Ilstrup DM, Gersh BJ. Cardiac iron deposition in idiopathic hemochromatosis: histologic and analytic assessment of 14 hearts from autopsy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1.239-1.243.

Olson LJ, Edwards WD, Holmes DR Jr, Miller JA Jr, Nordstrom LA, Baldus WP. Endomyocardial biopsy in hemochromatosis: clinicopathologic correlates in six cases. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 116-120.

James TN. Pathology of the cardiac conduction system in hemochromatosis. *N Engl J Med* 1964; 271: 92-94.

Schellhammer PF, Engle MA, Hagstrom JWC. Histochemical studies of the myocardium and conduction system in acquired iron-storage disease. *Circulation* 1967; 35: 631-637.

Vigorita VJ, Hutchins GM. Cardiac conduction system in hemochromatosis: clinical and pathologic features of six patients. *Am J Cardiol* 1979; 44: 418-423.

Arbustini E, Grasso M, Rindi G, Arosio P, Gavazzi A, Diegoli M et al. H and L ferritins in myocardium in iron overload. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1.233-1.236.

Cecchetti G, Binda A, Piperno A, Fargion S, Fiorelli G. Cardiac alterations in 36 consecutive patients with idiopathic haemochromatosis: polygraphic and echocardiographic evaluation. *Eur Heart J* 1991; 12: 224-230.

Candell-Riera J, Lu L, Serés L, González JB, Batlle G, Permanyer-Miralda G et al. Cardiac hemochromatosis: beneficial effects of iron removal therapy. An echocardiography study. *Am J Cardiol* 1983; 52: 824-829.

Cutler J, Isner JM, Bracey AW, Hufnagel CA, Conrad PW, Roberts WC et al. Hemochromatosis heart disease: an unemphasized cause of potentially reversible restrictive cardiomyopathy. *Am J Med* 1980; 69: 923-928.

Calvo L, Gallego FG, Gamallo C, Sotillo J, Almendral J, Rodríguez JI et al. Hemochromatosis primaria con afectación cardíaca como primera manifestación clínica. Presentación de un caso. *Rev Esp Cardiol* 1983; 36: 421-424.

Barriales V, Simarro C, Suárez E, Rodríguez V, Segovia E, Barriales R et al. Afectación cardíaca restrictiva en una paciente con anemia diseritropoyética y hemochromatosis secundaria. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 618-620.

Rosenqvist M, Hultcrantz R. Prevalence of a haemochromatosis among men with clinically significant bradyarrhythmias. *Eur Heart J* 1989; 10: 473-478.

Feely J, Counihan TB. Haemochromatosis presenting as angina and responding to venesection. *Br Med J* 1977; 2: 681-682.

Olson LJ, Baldus WP, Tajik J. Echocardiographic features of idiopathic hemochromatosis. *Am J Cardiol* 1987; 60: 885-889.

Henry WL, Niehuis AW, Wiener M, Miller DR, Canale VC, Piomelli S.



Echocardiography abnormalities in patients with transfusion-dependent anemia and secondary myocardial iron deposition. *Am J Med* 1978; 64: 547-555.

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: 630-633.

Candell-Riera J, Lu L, Seres L, Batlle J, García del Castillo H, Soler-Soler J. Estudio ecocardiográfico en la amiloidosis y en la hemocromatosis idiopática. *Rev Esp Cardiol* 1983; 36: 411-416.

Johnston DL, Rice L, Vick GW, Hedrick TD, Rokey R. Assessment of tissue iron overload by nuclear magnetic resonance imaging. *Am J Med* 1989; 87: 40-47.

Skinner C, Kenmure ACF. Haemochromatosis presenting as congestive cardiomyopathy and responding to venesection. *Br Heart J* 1973; 35: 466-468.

Easley RM Jr, Schreiner BF Jr, Yu PN. Reversible cardiomyopathy associated with hemochromatosis. *N Engl J Med* 1972; 287: 866-867.

Dabestani A, Child JS, Eberhard H, Perloff JK, Schon H, Figueroa WG et al. Primary hemochromatosis: anatomic and physiologic characteristics of the cardiac ventricles and their response to phlebotomy. *Am J Cardiol* 1984; 54:153-159.

Rivers J, Garrahy P, Robinson W, Murphy A. Reversible cardiac dysfunction in hemochromatosis. *Am Heart J* 1987; 113: 216-217.

Rahko PS, Salerni R, Uretsky BF. Successful reversal by chelation therapy of congestive cardiomyopathy due to iron overload. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 436-440.

Politi A, Sticca M, Galli M. Reversal of haemochromatotic cardiomyopathy in  $\beta$  thalassaemia by chelation therapy. *Br Heart J* 1995; 73: 486-487.

Crawley IS. Miocardiopatía restrictiva. En: Hurst JW, editor. Tratamiento actual de las enfermedades cardiovasculares. Barcelona: JIMMSA, 1991; 300.

Westra WH, Hruban RH, Baughman KL, Olson JL, Porterfield JK, Mitchell MC et al. Progressive hemochromatotic cardiomyopathy despite reversal of iron deposition after liver transplantation. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 39-44.

Gore JM, Fallon JT. Case record of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1994; 331: 460-46

Patología del corazón de origen extracardíaco (II) Repercusión cardíaca de la amiloidosis y de la hemocromatosis. Juan Fernández-Yáñez, Jesús Palomo, Nicasio Castellano, Javier García, Bernardo García de la Villa y Juan Luis Delcán. Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*. 2005;112:2047-60.

Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, Myerson SG, Neubauer S. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2101-10.

Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Kumar S, Kyle RA, Rajkumar SV, et al. Autologous stem cell transplant after heart transplant for light chain amyloid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:823-9.

Dubrey SW, Burke MM, Hawkins PN, Banner NR. Cardiac transplantation for amyloid heart disease: the United Kingdom experience. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:1142-53.

Suhr OB, Svendsen IH, Andersson R, Danielsson A, Holmgren G, Ranløv PJ. Hereditary transthyretin amyloidosis from a Scandinavian perspective. *J Intern Med.* 2003;254:225-35.

Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using  $^{99m}\text{Tc}$ -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1076-84.

Sekijima Y, Dendle MA, Kelly JW. Orally administered diflunisal stabilizes transthyretin against dissociation required for amyloidogenesis. *Amyloid.* 2006;13:236-49.

Rev Esp Cardiol. 2009;62(6):698-702  
 Amiloidosis cardiaca: la importancia del manejo multidisciplinario  
 Manuel Gómez-Buena, Javier Segovia, Pablo García-Pavía, Juan M. Barceló, Isabel Krsnikb, Víctor Sánchez-Turriónc, Clara Salasd y Luis Alonso-Pulpóna