



Máster de Iniciación a la Investigación en Medicina

Trabajo Fin de Máster

Universidad de Zaragoza

CURSO 2020-2021

**“PERFIL CLÍNICO Y PRONÓSTICO DE LA
AMILOIDOSIS CARDIACA POR TRANSTIRETINA
EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”**

**“CLINICAL PROFILE AND PROGNOSIS OF
TRANSTHYRETIN CARDIAC AMYLOIDOSIS IN A
TERTIARY HOSPITAL”**

Autora

EUGENIA MERCEDES SANZ VALER

Directores

MIGUEL ÁNGEL AIBAR ARREGUI

MIGUEL ÁNGEL TORRALBA CABEZA

(Grupo de Investigación Básica en Medicina Interna)

-Servicio de Medicina Interna-

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

ÍNDICE

<u>0. RESUMEN / ABSTRACT</u>	4
<u>1. INTRODUCCIÓN</u>	6
1.1. Amiloidosis sistémicas: definición, patogenia y tipos	6
1.2. Amiloidosis cardiaca	6
1.2.1. Amiloidosis cardiaca por transtiretina	7
1.2.1.1. Genética y etiopatogenia	7
1.2.1.2. Tipos de ATTR	8
1.2.1.2.1. ATTRv: mutaciones, distribución geográfica y particularidades clínicas	10
1.2.1.3. Manifestaciones clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas	12
1.2.1.4. Diagnóstico	15
1.2.1.5. Tratamiento	17
1.2.1.6. Pronóstico	20
<u>2. OBJETIVOS</u>	22
<u>3. MATERIAL Y MÉTODOS</u>	23
3.1. Diseño del estudio	23
3.2. Población a estudio	23
3.3. Variables a estudio y recogida de datos	23
3.4. Análisis estadístico de los datos	24
3.5. Aspectos éticos y limitaciones	25
3.6. Cronograma	25
3.7. Presupuesto	26

<u>4. RESULTADOS</u>	26
4.1. Selección de la muestra	26
4.2. Miocardiopatía amiloidea por transtiretina: características epidemiológicas, clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y pronósticas	27
4.3. ATTRv: mutaciones y perfil epidemiológico y clínico	29
<u>5. DISCUSIÓN</u>	30
5.1. Miocardiopatía amiloidea por transtiretina: características epidemiológicas, clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y pronósticas	30
5.2. ATTRv: mutaciones y perfil epidemiológico y clínico	34
<u>6. CONCLUSIONES</u>	37
<u>7. BIBLIOGRAFÍA</u>	38
<u>8. ANEXOS</u>	43
Anexo 1: Dictamen favorable del CEICA	43
Anexo 2: Compromiso de confidencialidad	44
Anexo 3: Autorización por Dirección Médica y Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	45
Anexo 4: Memoria económica	47

ABREVIATURAS

AC amiloidosis cardiaca

AL amiloidosis primaria

AS amiloidosis sistémica

ATTR amiloidosis por depósito de transtiretina

ATTRv amiloidosis por depósito de transtiretina, variante hereditaria

ATTRwt amiloidosis por depósito de transtiretina, variante no hereditaria o *wild-type*

BAV bloqueo auriculoventricular

BR bloqueo de rama

CEICA Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón

EC ecocardiograma

ECG electrocardiograma

FA fibrilación auricular

FC fallo cardiaco

FEVI fracción de eyección del ventrículo izquierdo

HCULB Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

HVI hipertrofia del ventrículo izquierdo

IC insuficiencia cardiaca

MC-ATTR miocardiopatía amiloide por transtiretina

mm milímetros

NT-proBNP propéptido natriurético cerebral N-terminal

NYHA New York Heart Association

PAF polineuropatía amiloide familiar

RMN resonancia magnética nuclear

STC síndrome del túnel carpiano

TAVI implante percutáneo de válvula aórtica

TFGe tasa de filtración glomerular estimada

TH trasplante hepático

TTR transtiretina

TUS troponina T ultrasensible

VI ventrículo izquierdo

0. RESUMEN

Introducción y objetivos: la miocardiopatía amiloide por transtiretina (MC-ATTR) es una enfermedad rara y potencialmente amenazante para la vida. En los últimos años, la mejora en las técnicas de imagen, la posibilidad de diagnóstico no invasivo y el desarrollo de terapias específicas han aumentado el interés por esta patología. La necesidad de difundir las características de presentación y pronósticas de la MC-ATTR, entidad cuyo diagnóstico sigue siendo un reto para el clínico, ha llevado a la realización de este estudio cuyos objetivos son: revisar las características epidemiológicas, clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y pronósticas de los pacientes con MC-ATTR y estudiar las particularidades clínicas y distribución geográfica de las mutaciones de transtiretina (TTR) identificadas en nuestra muestra.

Material y métodos: estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y unicéntrico, en el que se incluyen todos los pacientes diagnosticados de MC-ATTR en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza desde el 1 de octubre de 2015 hasta el 31 de marzo de 2021. El conjunto de variables a estudio se obtuvo de la base de datos anonimizada de la "Unidad de Amiloidosis cardiaca" del Grupo de Investigación Básica en Medicina Interna y la Historia Clínica Electrónica. El análisis estadístico se realizó con Microsoft Excel.

Resultados: se incluyeron 49 pacientes, 83,67% varones y 16,32% mujeres, con edad media de diagnóstico de $80,24 \pm 9,07$ años. El 77,55% de los casos se presentaron como insuficiencia cardiaca (IC). La prevalencia de fibrilación auricular fue de 57,1% y el ecocardiograma demostró hipertrofia del ventrículo izquierdo en el 91,83%. El NT-proBNP medio fue de $7378,4 \pm 11217,96$ ng/l y la TFGe media de $55,81 \pm 21,73$ ml/min/1,73 m². El 24,48% reingresó y/o falleció por motivos relacionados con la enfermedad durante el período de seguimiento. Val50Met, Val142Ile y Glu54Gln fueron las mutaciones de TTR identificadas en nuestra muestra.

Conclusiones: la ATTR es la forma más frecuente de AC en nuestro medio, se manifiesta fundamentalmente como IC con FEVI preservada y en la mayor parte de los pacientes puede ser diagnosticada por métodos no invasivos.

Palabras clave: amiloidosis cardiaca; transtiretina; miocardiopatía; insuficiencia cardiaca; Val50Met; Val142Ile; Glu54Gln.

ABSTRACT

Introduction and objectives: transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) is a rare and life-threatening disease. Over the last years, imaging techniques improvement, possibility of achieving a non-invasive diagnosis and specific therapies development have raised awareness of this condition. The need to spread clinical and prognostic knowledge of ATTR-CM, a disorder that it is even now a trial for the physician, has led to the execution of this project which main objectives are: review epidemiological, clinical, electrocardiographic and ecocardiographic characteristics along with the prognosis of patients with ATTR-CM and study clinical features and geographical distribution of the transthyretin (TTR) mutations identified in our sample.

Material and methods: descriptive, observational, retrospective and single-centre study which includes all patients with ATTR-CM diagnosis in Lozano Blesa University Clinical Hospital from Zaragoza between 1st October 2015 and 31st March 2021. Study variables were obtained from anonymus database of “*Cardiac amyloidosis Unit*” belonging to Basic Investigation in Internal Medicine Group and Electronic Health Record. Statistical analysis was carried out with Microsoft Excel.

Results: 49 patients were included, 83,67% male and 16,32% female, with diagnosis mean age of 80,24 ± 9,07 years. 77,5% presented as cardiac insufficiency. Prevalence of atrial fibrillation was 57,1% and the echocardiogram showed left ventricular hypertrophy in 91,83%. Mean NT-proBNP level was 7378,4 ± 11217,96 ng/l and mean eGFR level was 55,81 ± 21,73 ml/min/1,73 m². 24,48% of patients returned to hospital and/or died because of reasons related to disease during the study period. Val50Met, Val142Ile y Glu54Gln were the TTR mutations identified in our sample.

Conclusions: ATTR is the most frequent cause of cardiac amyloidosis in our hospital, it presents as cardiac insufficiency with preserved left ventricular ejection fraction and it can be diagnosed with non-invasive procedures in most patients.

Keywords: cardiac amyloidosis; transthyretin; cardiomyopathy; cardiac insufficiency; Val50Met; Val142Ile; Glu54Gln.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Amiloidosis sistémicas: definición, patogenia y tipos

Las amiloidosis sistémicas (AS) son un grupo de enfermedades, consideradas raras hasta ahora, que se caracterizan por el depósito extracelular de material amiloide ⁽¹⁾. A mediados del siglo XX, la naturaleza fibrilar del amiloide fue descrita mediante microscopía electrónica. Esta característica configuración es la responsable de los rasgos típicos que presenta en la tinción rojo Congo: coloración roja bajo luz normal, pero con una particular birrefringencia verde manzana bajo la luz polarizada ⁽²⁾.

El amiloide está compuesto en un 95% por fibrillas amiloides, las cuales están constituidas por subunidades proteicas que, tras sufrir un proceso de conformación anómalo, se tornan más insolubles, inestables y resistentes a la proteólisis. Una matriz común de glicosaminoglicanos y proteoglicanos y el componente sérico P, una molécula de la familia de las pentraxinas que actúa como reactante de fase aguda y es resistente a la acción de las proteasas endógenas, representa el 5% restante ⁽¹⁾. El depósito tisular del amiloide distorsiona la arquitectura estructural y puede ocasionar la disfunción de distintos órganos. En la actualidad, se han identificado más de 30 proteínas precursoras de amiloide ⁽²⁻⁴⁾.

Los tipos más frecuentes de AS son: la amiloidosis primaria (AL), en la que se produce depósito de cadenas ligeras kappa o lambda producidas por un clon de células plasmáticas medulares, y que se asocia a discrasias sanguíneas; la amiloidosis secundaria, en la cual se deposita un reactante de fase aguda y se relaciona con enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide o la enfermedad inflamatoria intestinal; y la amiloidosis por depósito de transtiretina (ATTR) ⁽¹⁾.

1.2. Amiloidosis cardiaca

La amiloidosis cardiaca (AC) se produce como consecuencia del depósito primario de amiloide en el espacio extracelular del tejido cardiaco, afectación descrita en múltiples AS. En nuestro medio, los subtipos más prevalentes de AC son aquellos asociados a la AL y la ATTR en sus variantes hereditaria (ATTRv) y no hereditaria, sistémica o *wild-type* (ATTRwt), previamente denominada amiloidosis senil. La implicación cardiaca en la amiloidosis secundaria es infrecuente y excepcionalmente causa de fallo cardiaco (FC). Asimismo, como causas más raras de AC se encuentran

aquellas por depósito de apolipoproteína A-I, A-II, A-IV; β -microglobulina; gelsolina; fibrinógeno A; lisozima y factor quimiotáctico de leucocitos 2 ^{(2), (5), (6)}.

Tradicionalmente se ha considerado la AC asociada a la AL, el subtipo más prevalente en los países desarrollados. Sin embargo, la utilización de técnicas diagnósticas no invasivas y el envejecimiento progresivo de la población hacen que, a día de hoy, se considere la ATTR como la causa más frecuente de AC ⁽³⁻⁷⁾.

1.2.1. Amiloidosis cardiaca por transtiretina

1.2.1.1. Genética y etiopatogenia

La transtiretina (TTR), tradicionalmente denominada prealbúmina, es una proteína plasmática tetramérica transportadora de tiroxina y proteína ligada al retinol. Su forma nativa consta de 127 aminoácidos, se sintetiza principalmente en el hígado y, en pequeña cuantía (aproximadamente un 5%), en los plexos coroideos y el epitelio pigmentario de la retina ^{(1), (3), (8)}.

La TTR tiende a disgregarse en dímeros y monómeros mediante un fenómeno de proteólisis como proceso autolimitante de su producción. Las mutaciones puntuales en alguno de los aminoácidos o el efecto de la edad en ausencia de alteración genética desencadenan un plegamiento anómalo de dichos monómeros que es responsable de su agregación como oligómeros solubles, protofibrillas y, en última instancia, fibras amiloides que se depositan a nivel tisular (**figura 1**) ^{(9), (10)}. Concretamente, la infiltración del tejido cardiaco por este material anómalo amiloide conduce a su rigidez y disfunción y actúa como un fenómeno completamente independiente a cualquier otro proceso subyacente en el cardiomiocito.

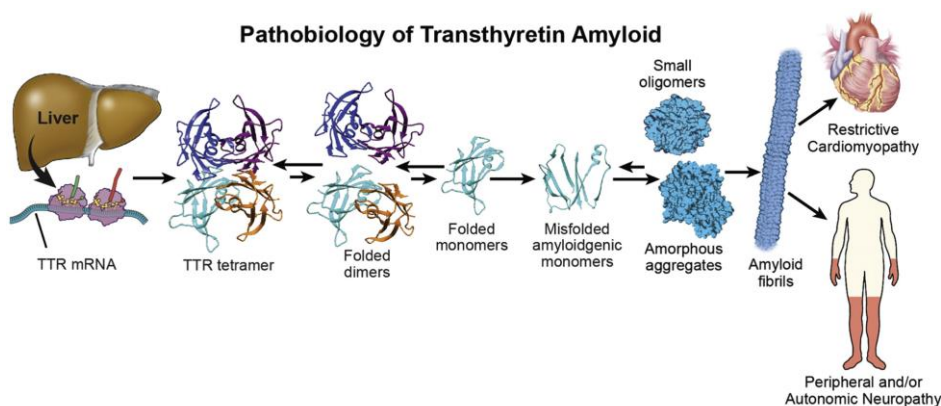


Figura 1. Patogenia de ATTR. Fisiopatología de la enfermedad por plegamiento anómalo y depósito tisular. TTR: transtiretina; mRNA: ARN mensajero ⁽⁹⁾.

Este escenario contrasta con la fibrosis miocárdica, en la cual el reemplazo de tejido miocárdico por otro fibrótico es secundario a un proceso apoptótico o necrótico de la célula cardíaca original. En este sentido, la miocardiopatía amiloide por transtiretina (MC-ATTR) debe considerarse una enfermedad intersticial primaria, no desencadenada por ningún proceso patológico subyacente, pero aun así asociada a un pronóstico desfavorable ⁽¹¹⁾.

1.2.1.2. Tipos de ATTR

La forma más frecuente de ATTR es la no hereditaria, sistémica o *wild-type*, una enfermedad esporádica clásicamente ligada al envejecimiento, motivo por el que, hasta hace escaso tiempo, se la denominaba amiloidosis senil ⁽¹⁾. Aunque la ATTRwt se consideraba una enfermedad casi exclusiva de varones, datos más recientes apuntan que la afectación del género femenino es mayor de lo establecido, pudiendo alcanzar el 20% en algunas cohortes. Si bien, a pesar de ello, sigue siendo una patología predominante en la población masculina a partir de los 60 años y su incidencia aumenta claramente con la edad ^{(3), (5)}.

Aunque su prevalencia no se conozca con exactitud y, hasta la actualidad, haya sido considerada una enfermedad rara, estudios recientes han mostrado el verdadero impacto poblacional de esta entidad a través de diversos datos: entre un 13 y un 19% de pacientes mayores de 60 años ingresados por insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada e hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) mayor o igual de 12 mm presentaban como causa del cuadro ATTRwt ⁽⁵⁾; entre un 12 y un 16% de pacientes mayores de 65 años sometidos a recambio valvular aórtico mediante implante percutáneo (TAVI) por estenosis aórtica fueron diagnosticados de AC de forma concomitante ⁽¹²⁾; y hasta un 25% de las personas mayores de 80 años presenta depósitos de amiloide a nivel cardíaco, siendo este clínicamente significativo en un 8-16% de ellos ⁽²⁾.

Esta entidad cursa con afectación fundamentalmente cardíaca y de tejidos blandos, con depósitos en ligamentos y tendones que preceden con frecuencia en años a las manifestaciones cardíacas ^{(2), (5)}. En algunas series se ha constatado que la ATTRwt también puede cursar con neuropatía periférica y/o autonómica, pero con una evolución marcadamente menos severa que en el caso de las formas hereditarias ⁽⁹⁾.

La variante hereditaria de ATTR, se produce como consecuencia de diferentes mutaciones del gen de la TTR, hasta ahora conocidas más de 120, las cuales se

transmiten de forma autosómica dominante con penetrancia variable. Dada la gran diversidad geográfica, resulta complejo establecer su prevalencia, pero la ATTRv se considera una enfermedad rara que afecta a 1 de cada 100.000 habitantes y cuya edad de presentación se ha relacionado con el genotipo mutante, con variaciones en función del área geográfica ^{(1-3), (5)}.

Dado que las primeras mutaciones en TTR se reportaron como casos de polineuropatía amiloide familiar (PAF) o Enfermedad de Andrade, la ATTRv se ha considerado una enfermedad típicamente neurológica. No obstante, datos recientes muestran que el corazón está afectado en más de la mitad de los casos, de manera que, aunque existan mutaciones que producen un cuadro predominantemente neurológico o cardiaco, esta dicotomización parece ser una mera simplificación y el espectro de la enfermedad es mucho más continuo entre ambas formas clínicas **(figura 2)** ⁽³⁾.

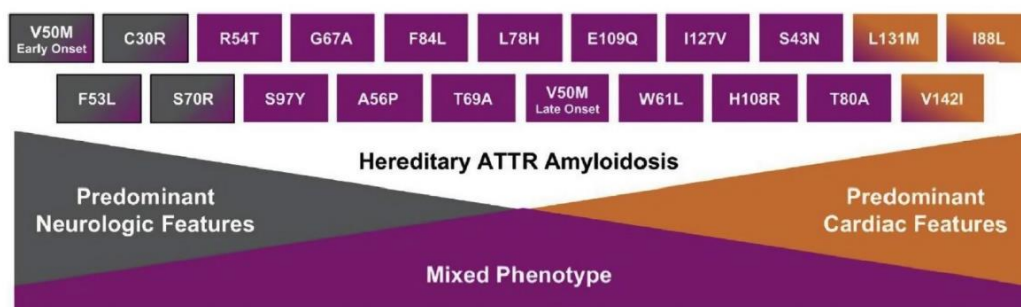


Figura 2. Relación genotipo-fenotipo clínico en ATTRv ⁽²⁾. La nomenclatura de cada una de las mutaciones de ATTRv está compuesta por una abreviatura de 1 o 3 letras del aminoácido original y su posición, seguida de la correspondiente al aminoácido sustituyente (por ejemplo, Val30Met o V30M representa la sustitución de valina por metionina en la posición 30). En los test genéticos diagnósticos se suma a dicha posición el péptido señal de 20 aminoácidos, de forma que Val30Met puede verse en la literatura como Val50Met o V50M ⁽⁹⁾.

En los últimos años, se ha observado un crecimiento exponencial del número de diagnósticos de MC-ATTR en sus dos variantes, especialmente de su forma *wild-type*, suceso que refleja el notorio impacto, hasta ahora oculto, de esta patología en la población **(figura 3)** ⁽¹³⁾.

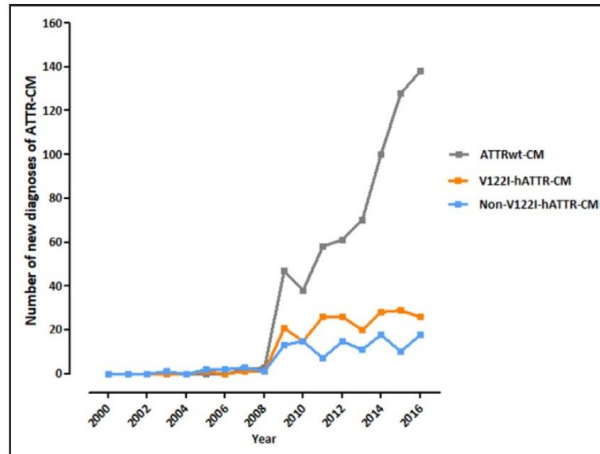


Figura 3. Nuevos diagnósticos de MC-ATTR en los últimos años. ATTR-CM: cardiomiopatía por amiloidosis por transtiretina; ATTRwt: amiloidosis por depósito de transtiretina variante *wild-type*; hATTR: amiloidosis por depósito de transtiretina, variante hereditaria ⁽¹³⁾.

1.2.1.2.1. ATTRv: mutaciones, distribución geográfica y particularidades clínicas

La mutación Val50Met (Val30Met según la nomenclatura tradicional), resultado de la sustitución de valina por metionina en la posición 30, es la mutación más frecuente a nivel mundial y es endémica en Portugal, Japón y Suecia ⁽³⁾. Concretamente, la prevalencia en el norte de Portugal es de 1:538 y del 4% en el norte de Suecia, mientras que en Japón es marcadamente inferior, en torno a 1 cada 1.000.000 habitantes ^{(14), (15)}. La penetrancia difiere según el territorio, alcanzando el 80% en Portugal frente al 11% en Suecia ⁽¹⁶⁾. De igual modo, la edad de inicio también parece variar en función de la región, encontrándose una instauración en la cuarta década de la vida en Portugal, mientras que en Suecia esta se pospone hasta la sexta o séptima ^{(2), (9)}. En España, existen también focos endémicos en Mallorca y en Valverde del Camino (Huelva). La prevalencia estimada en Mallorca, considerando solo a los pacientes sintomáticos, es de 3 de cada 100.000 habitantes ⁽³⁾.

Clínicamente, esta mutación presenta una interesante dualidad: en la población joven predomina la afectación neurológica en forma de polineuropatía simétrica sensitivo-motora, ascendente y de inicio en miembros inferiores, pudiendo asociar disautonomía con hipotensión ortostática, disfunción eréctil, incontinencia urinaria, así como síntomas gastrointestinales; mientras que el fenotipo de la enfermedad tiende a ser mixto cuando se inicia más tardíamente ^{(2), (3), (9)}.

Destaca también por su relevancia la mutación Val142Ile (Val122Ile según la nomenclatura tradicional), consecuencia de la sustitución de valina por isoleucina en la posición 122. Su prevalencia alcanza el 3-4% de los individuos de raza negra en Estados Unidos, hecho que la convierte en la mutación más frecuente en dicho país. Con todo, se han identificado a su vez varias familias caucásicas españolas con ATTRv por mutación Val142Ile, en ausencia de antepasados de raza negra ^{(3), (5)}.

Val142Ile provoca ATTR predominantemente cardiaca, superponible a ATTRwt, aunque con una edad de presentación algo más precoz y neuropatía leve hasta en un 30% de los casos. Además, esta forma hereditaria la sufren una mayor proporción de pacientes del sexo femenino con respecto a la variante no hereditaria, cercana al 25% ^{(2), (5), (9)}. Tal es su tropismo cardíaco que, aun con penetrancia incompleta, esta mutación se ha asociado a un aumento del riesgo del 47% de desarrollar IC. Recientemente, un estudio unicéntrico en Reino Unido señaló la ATTRv Val142Ile como la cuarta causa de IC en población afrocaribeña británica ⁽¹⁷⁾.

Ile88Leu y Leu131Met (Ile66Leu y Leu111Met según nomenclatura tradicional) son mutaciones declaradas casi exclusivamente en Italia y Dinamarca respectivamente. La primera resulta del intercambio en la posición 68 de isoleucina por leucina y la segunda de leucina por metionina en la posición 111. Sendas son causantes de una cardiomiopatía severa precoz de inicio en edad joven con un pronóstico muy desfavorable ^{(2), (9), (18), (19)}.

Una de las mutaciones más comunes en Reino Unido es la Thr80Ala (Thr60Ala según nomenclatura tradicional), efecto de la sustitución de treonina por alanina en la posición 60. Fue descrita por primera vez en el año 1986 en el Condado de Donegal en el noroeste de Irlanda donde, actualmente, alcanza una prevalencia entre su población de 1.1%. La usual inmigración desde esta región es la responsable de que esta mutación haya sido identificada también en Estados Unidos, siendo antiguamente conocida como amiloidosis de los Apalaches y, a día de hoy, constituyéndose la mutación más frecuente en el país estadounidense, detrás de Val142Ile ⁽⁹⁾.

Desde un punto de vista clínico, causa un fenotipo mixto con disfunción autonómica severa con síntomas fundamentalmente gastrointestinales y afectación del aparato locomotor en forma de síndrome del túnel carpiano (STC), que suele ser la primera manifestación de la enfermedad con una incidencia que alcanza el 70% en algunas series. La afectación cardíaca está casi siempre presente en el momento del diagnóstico y es predictor de mal pronóstico ⁽⁸⁾. El inicio de la enfermedad suele ser

temprano, aproximadamente en la cuarta década de la vida, con una predominancia por el sexo masculino de 3:1 ^{(20), (21)}.

1.2.1.3. Manifestaciones clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas

Manifestaciones clínicas

La semiología de FC derecho es la manifestación clínica más frecuente, reflejo de la cardiomiopatía restrictiva característica de toda AC. Si bien, la asociación clásica de restricción y FEVI preservada no es constante en la MC-ATTR: la prevalencia de ATTRwt en IC con FEVI preservada es del 13% al 19% en pacientes mayores de 60 años ingresados; sin embargo, la función sistólica se deteriora a medida que el depósito progresa y hasta un tercio de los pacientes con ATTRwt presentan FEVI inferior al 50% en el momento del diagnóstico ⁽⁵⁾. Los síntomas habituales incluyen disnea, baja tolerancia al esfuerzo, edemas periféricos, hepatomegalia, ascitis y presión yugular elevada. No obstante, esta presentación se observa habitualmente en estadios avanzados de la enfermedad, mientras que en fases iniciales la afectación cardiaca puede ser mucho más sutil e incluso asintomática ^{(8), (11)}.

Además del FC, la historia natural de la MC-ATTR habitualmente incluye trastornos de la conducción y arritmias, en muchas ocasiones de instauración previa a la IC, más frecuentes en la ATTRwt que en las formas hereditarias. Un tercio de los pacientes acaban requiriendo la colocación de marcapasos debido a la aparición de bradicardias, bloqueos o arritmias ventriculares ⁽²²⁾. Las arritmias auriculares, especialmente la fibrilación auricular (FA), están presentes en el 40-60% de los pacientes en el momento del diagnóstico y, en algunas series, este porcentaje aumenta hasta prácticamente el 100% en el transcurso de la enfermedad ⁽⁹⁾.

El mecanismo que subyace a la alta prevalencia de FA en la ATTRwt parece estar relacionado con la remodelación estructural que la cavidad auricular sufre secundaria a la disfunción diastólica ventricular izquierda. Adicionalmente, se especula acerca de que el depósito de amiloide no solo afecte a la masa ventricular sino también a la auricular ⁽²³⁾. Esta arritmia usualmente se presenta con frecuencia ventricular controlada dada la común coexistencia con defectos en el sistema de conducción, y suele convertirse en persistente en la mayoría de pacientes con CM-ATTR. El riesgo de formación de trombos intracardiacos está incrementado en todos los pacientes con AC y puede ocurrir incluso en ritmo sinusal. Desafortunadamente, el accidente

cerebrovascular o la embolización periférica pueden ser la primera manifestación de la patología en algunos pacientes, habitualmente en el contexto de una FA no conocida ⁽⁹⁾.

Asimismo, los pacientes pueden describir dolor torácico de perfil isquémico como consecuencia del depósito de amiloide en el árbol coronario o episodios sincopales secundarios al bajo gasto cardiaco, a las arritmias ventriculares y/o la coexistencia de neuropatía ⁽⁸⁾.

Las características demográficas de los pacientes con ATTRwt y aquellos con estenosis aórtica son similares, y, de hecho, ambas entidades coexisten en la población de edad avanzada con regularidad no desdeñable. Los estudios han establecido una prevalencia que varía entre el 6% en aquellos sometidos a reemplazo valvular aórtico quirúrgico y el 16% entre aquellos intervenidos con TAVI. La presentación más habitual de estos pacientes es la de EA de bajo flujo y bajo gradiente, con FEVI levemente reducida y pronóstico posoperatorio considerablemente menos favorable con respecto a los que no padecen ATTRwt ^{(3), (24)}.

Las manifestaciones extracardiacas en ATTRwt incluyen el STC, que suele preceder entre cinco y diez años a los síntomas cardiológicos, la rotura atraumática de la porción larga del tendón proximal del bíceps braquial («signo de Popeye»), la estenosis del canal lumbar e incluso la sordera neurosensorial ⁽¹¹⁾. Por otra parte, la afectación neurológica en ATTRv es una polineuropatía sensitivo-motora, simétrica, que se manifiesta inicialmente como disestesias, parestesias y pérdida de sensibilidad ascendente desde miembros inferiores, por afectación predominante de fibras finas. Tras su evolución culmina con atrofia muscular, debilidad y problemas para la deambulación. Puede asociar también afectación del sistema nervioso autónomo, con hipotensión ortostática, incontinencia urinaria y rectal, pérdida de peso no intencionada, alternancia de estreñimiento y diarrea, así como disfunción eréctil ⁽⁵⁾. En algunas formas hereditarias puede existir afectación oftalmológica con opacidades en el humor vítreo, queratitis, glaucoma o anomalías en los vasos retinianos, así como disfunción renal con proteinuria ^{(8), (22)}.

Manifestaciones electrocardiográficas

El electrocardiograma (ECG) en la AC puede mostrar un amplio abanico de trastornos (**figura 4**). La manifestación que, tradicionalmente, se ha considerado más típica es el bajo voltaje de los complejos QRS (más frecuente en ATTRwt que en ATTRv, pero aun así mucho menos común en comparación con otros tipos de AS como la AL). Esta, de hecho, se considera un signo de alarma para esta enfermedad y habitualmente

precede al incremento significativo del grosor de pared miocárdica. El hallazgo simultáneo de ambos datos debe hacer sospechar de AC. Contrariamente, conviene saber que hasta un 20% de los pacientes con ATTR pueden cumplir criterios de HVI en el ECG, por lo que la ausencia de voltajes disminuidos no descarta, en ningún caso, esta entidad.

El hallazgo electrocardiográfico más reiterado en la mayoría de las series de AC es el patrón de pseudoinfarto, con complejos QR en derivaciones anteriores, presente hasta en dos tercios de los pacientes ^{(22), (25), (26)}. Dada la posible afectación del sistema de conducción, los bloqueos aurículoventriculares (BAV) o de rama (BR) son habituales, así como la anormalidad en la morfología y/o duración de la onda P o la prolongación de los intervalos PQ, QRS y QT. Otros hallazgos de asiduidad manifiesta son la FA y la desviación inusual y derecha del eje cardiaco ^{(3), (11)}.

Manifestaciones ecocardiográficas

Aunque el ecocardiograma (EC) constituye la piedra angular del diagnóstico inicial de la MC-ATTR, ningún hallazgo es específico. Característicamente, la ATTR se ha asociado con HVI concéntrica, pero datos de series actuales han señalado que alrededor del 20% presenta HVI asimétrica ^{(3), (22)} **(figura 5)**.

Tal y como se ha mencionado previamente, a pesar de la vinculación convencional con FEVI normal o levemente disminuida, su rango es muy variable, y como añadido, la evaluación de la función sistólica empleando el parámetro FEVI en la AC tiene limitaciones, pues valores ligeramente deprimidos implican ya afección cardiaca relevante. Actualmente, la deformación longitudinal o *strain*, usada para diferenciar, aunque no patognomónicamente, las diferentes miocardiopatías que cursan con HVI, se ha propuesto como índice más adecuado para la valoración de la función cardiaca. En los pacientes con MC-ATTR el *strain* longitudinal está disminuido en los segmentos basales y medios y conservado en segmentos apicales ^{(25), (27)}.

Otros signos ecocardiográficos tradicionales son la dilatación biauricular, el derrame pericárdico leve, el engrosamiento de las válvulas auriculoventriculares y del septo interauricular, así como el aspecto granular o *sparkling* del miocardio. Con todo, algunos de estos hallazgos provienen de series muy seleccionadas de pacientes en fases avanzadas de la enfermedad, por lo que no se debe esperar encontrar todas estas características para establecer la sospecha ⁽²²⁾.

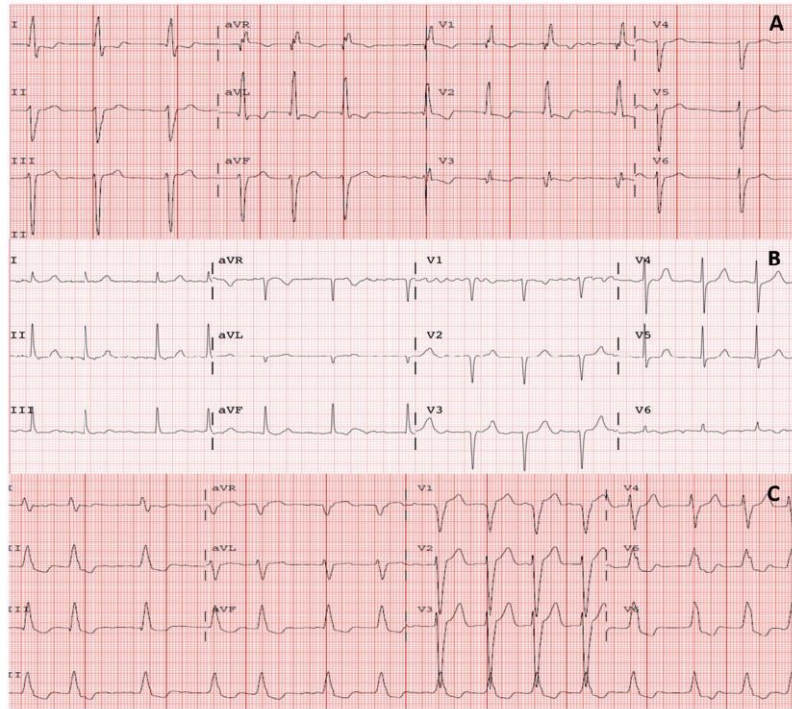


Figura 4. Diversidad de patrones de ECG posibles en la MC-ATTR. A) Bloqueo de rama derecha y criterios de Sokolow de HVI. B) FA y patrón de pseudoinfarto en las derivaciones precordiales. C) FA y bloqueo de rama izquierda ⁽²⁶⁾.

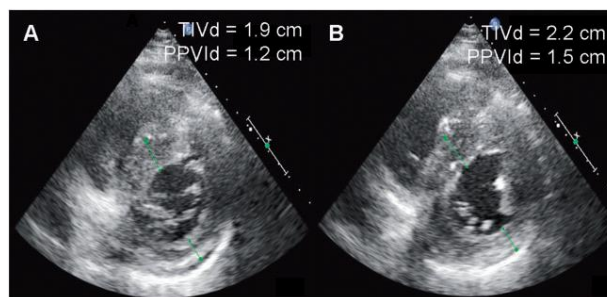


Figura 5. Imagen ecocardiográfica de HVI asimétrica con predominio anteroseptal y derrame pericárdico posterior en la MC-ATTR y medidas de tabique interventricular y pared posterior de ventrículo izquierdo (VI). A) Visión paraesternal eje corto, corte basal. B) Visión paraesternal eje corto, corte medio. TIVd: tabique interventricular en diástole. PPVId: pared posterior del VI en diástole ⁽²⁶⁾.

1.2.1.4. Diagnóstico

En la actualidad, el diagnóstico de cualquier tipo de AC debe realizarse de manera invasiva, con la excepción de la ATTR, única variante de la enfermedad que puede diagnosticarse por técnicas no invasivas (**figura 6**) ⁽²⁷⁾.

El diagnóstico invasivo implica la demostración de depósito amiloide en biopsia endomiocárdica cualquiera que sea el grosor de la pared del VI. Evidentemente, la identificación de este material anómalo debe seguirse de una clasificación más precisa del tipo de proteína fibrilar. Aunque el patrón oro para definir el tipo de amiloide sigue siendo la espectrofotometría de masas, la inmunohistoquímica o la microscopía electrónica son herramientas frecuentemente utilizadas en los centros especializados con este fin. El diagnóstico también puede confirmarse con el hallazgo de depósitos de amiloide en una biopsia extracardiaca, siempre y cuando coexistan rasgos típicos de AC en ecocardiografía y/o resonancia magnética nuclear (RMN) en ausencia de causa alternativa de HVI (hipertensión arterial, enfermedad valvular aórtica o miocardiopatía hipertrófica hereditaria) ^{(22), (27)}.

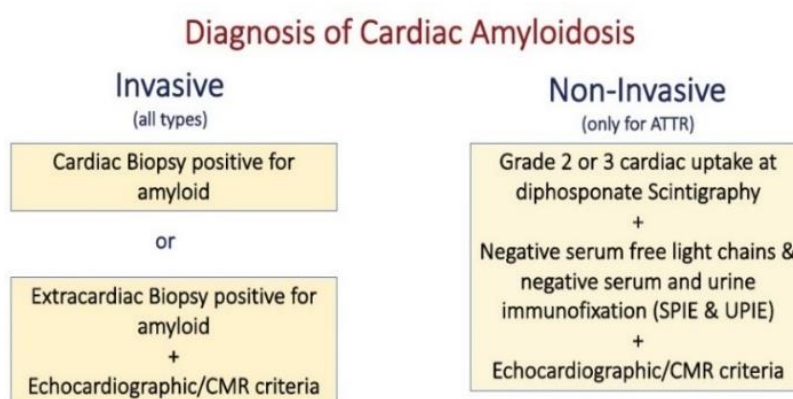


Figura 6. Diagnóstico invasivo y no invasivo de la AC. ATTR: amiloidosis por transtiretina; CMR: resonancia magnética cardíaca; SPIE: electroforesis con inmunofijación de proteínas en sangre; UPIE: electroforesis con inmunofijación de proteínas en orina ⁽²⁷⁾.

El diagnóstico no invasivo de MC-ATTR puede realizarse cuando existen datos típicos en EC o RMN, una captación cardíaca igual o superior al hueso (grado 2 o 3) en la gammagrafía ósea con 99Tc-DPD (diisopropil difosfonato), 99Tc-PYP (pirofosfato) o 99Tc-HMDP (hidroximetil difosfonato) **(figura 7)** y ausencia de componente monoclonal ⁽²⁸⁾. Se ha descrito que esta aproximación tiene una especificidad y un valor predictivo positivo cercano al 100% para el diagnóstico de MC-ATTR, obviando la necesidad de biopsia ^{(5), (27)}. Para poder descartar la presencia del precursor proamiloidogénico de AL se requiere ausencia de cadenas ligeras libres en suero y estudio electroforético con inmunofijación en suero y en orina negativo.

Por último, puesto que no es posible distinguir la forma hereditaria de la adquirida, el estudio genético está recomendado en todos los casos de MC-ATTR. La constatación de una mutación causal permite ofrecer consejo genético y la

monitorización de portadores asintomáticos, que podrían beneficiarse en el futuro de terapias que retrasen o incluso prevengan el inicio de la enfermedad ⁽³⁾.

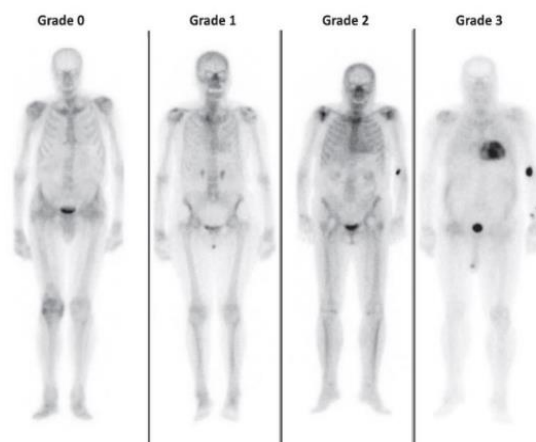


Figura 7. Grados de captación cardíaca en gammagrafía con fosfonatos. Grado 0: captación ósea normal y ausencia de captación miocárdica. Grado 1: captación miocárdica inferior a la captación ósea. Grado 2: captación miocárdica y ósea similar. Grado 3: captación miocárdica importante con captación ósea reducida o anulada ⁽²⁷⁾.

1.2.1.5. Tratamiento

Existe un amplio arsenal de terapias de soporte orientadas al manejo de las complicaciones y comorbilidades como el FC, las arritmias, los trastornos de la conducción, las complicaciones tromboembólicas o la valvulopatía aórtica (**figura 8**) ⁽²⁷⁾.

A pesar de ser considerada una enfermedad, en líneas generales, de oscuro pronóstico, recientemente ha acontecido un notable progreso en el tratamiento de la ATTR gracias a diferentes terapias dirigidas que intentan detener o, al menos, ralentizar el depósito de amiloide a nivel tisular mediante la supresión de la producción hepática o estabilización de la TTR patológica y la degradación del tejido amiloide (**figura 9**) ⁽²⁷⁾.

Durante muchos años, el trasplante hepático (TH) ha sido el principal recurso para suprimir la TTR patológica de la circulación sistémica en los pacientes con ATTRV al eliminar la principal fuente de esta proteína mutada ^{(29), (30)}. De este modo, los pacientes jóvenes deben ser considerados para el trasplante combinado hepatocardiaco en vistas a prevenir la enfermedad sistémica progresiva y los pacientes más añosos con clínica cardíaca dominante son candidatos a trasplante cardíaco aislado ⁽³¹⁾.

Actualmente, nuevas moléculas que actúan, en la misma línea que el TH, suprimiendo la producción hepática de TTR, están disponibles para su uso.

Comúnmente denominados “silenciadores del gen de la TTR”, patisiran e inotersen, bloquean la síntesis de TTR interfiriendo en su proceso de expresión génica. Sendos han demostrado mejoría notable de la clínica neurológica asociada a las formas hereditarias. La glomerulonefritis o la trombocitopenia son efectos adversos advertidos de este último, los cuales obligan a realizar una estrecha monitorización ^{(30), (31)}.

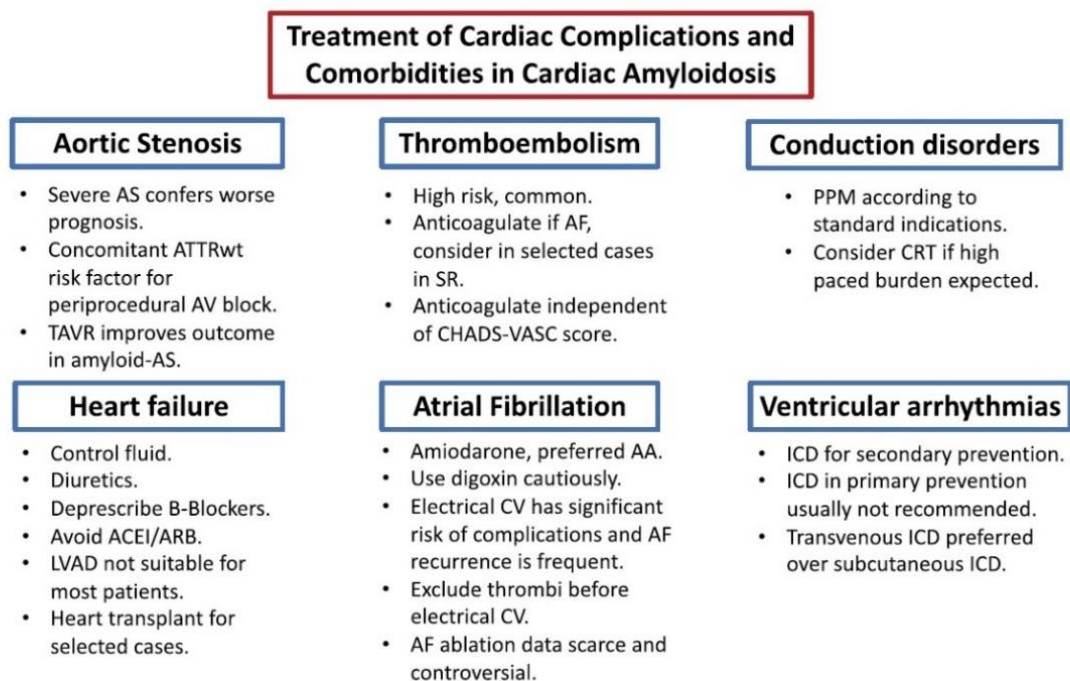


Figura 8. Tratamiento de las complicaciones y comorbilidades en la MC-ATTR. AA: antiarrítmico; ACEI: inhibidor de la enzima convertora de angiotensina; AF: fibrilación auricular; ARB: antagonista del receptor de angiotensina; AS: estenosis aórtica; ATTRwt: amiloidosis por transtiretina *wild-type*; AV: auriculoventricular; CRT: terapia de resincronización cardiaca; CV: cardioversión; ICD: desfibrilador automático implantable; LVAD: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; PPM; marcapasos permanente; SR: ritmo sinusal; TAVR: reemplazo valvular aórtico transcatóter ⁽²⁷⁾.

Existen, asimismo, terapias llamadas “estabilizadoras de tetrámeros” que, mediante su unión a la TTR, ralentizan o bloquean la disociación monomérica y previenen, por tanto, que dichas subunidades conformen el tejido fibrilar amiloide ⁽²⁹⁾. Su principal representante es el tafamidis, el cual se fija al sitio de unión de la tiroxina e inhibe la amiloidogénesis de manera dosis-dependiente, especialmente en las mutaciones Val50Met y Val142Ile ⁽³⁰⁾. El estudio ATTR-ACT demostró la superioridad de este fármaco respecto a placebo en la reducción de mortalidad por todas las causas y número de hospitalizaciones en los pacientes con FC debido a MC-ATTR, así como del

declive de su capacidad funcional (medida mediante el test de los 6 minutos) y mejora de calidad de vida (medida por la escala KCCQ-OS) ⁽³²⁾.

Existen otros tratamientos orientados a la disrupción del amiloide como son la doxiciclina, el agente antiapoptótico ácido tauroursodeoxicólico y el galato de epigallocatequina, la catequina más abundante del té verde ⁽³¹⁾.

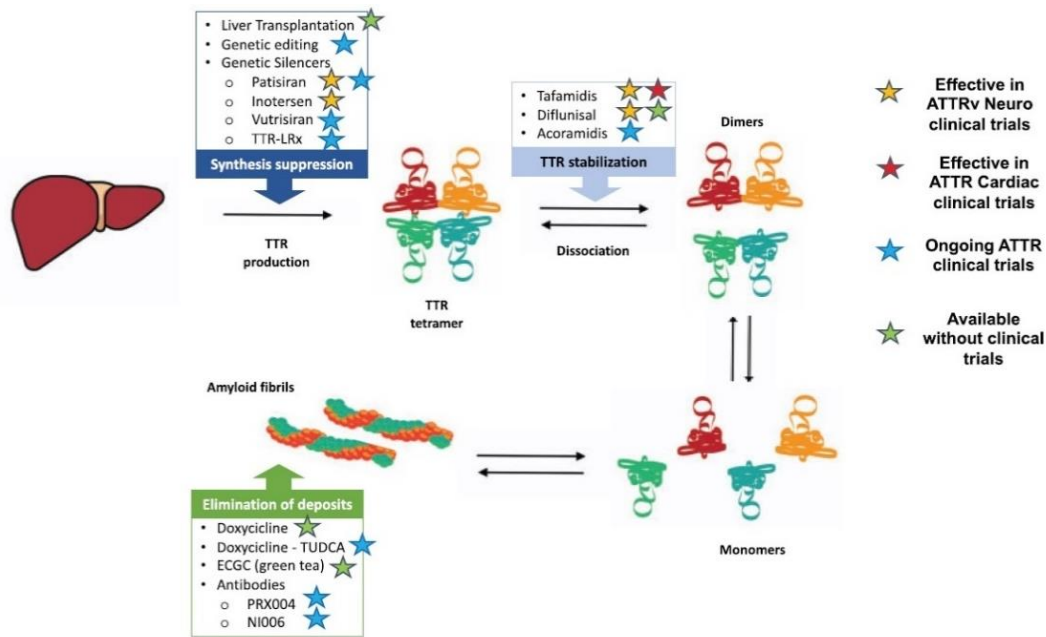


Figura 9. Terapias modificadoras de la enfermedad disponibles actualmente y en ensayo clínico para ATTR. TTR: transtiretina; ATTRv: amiloidosis por transtiretina hereditaria ⁽²⁷⁾.

En la práctica clínica, el tafamidis suele ser el tratamiento de elección para la ATTR, recurriendo, en ocasiones particulares, a los supresores hepáticos, especialmente el patisiran, en caso de coexistir neuropatía **(figura 10)** ⁽²⁷⁾.

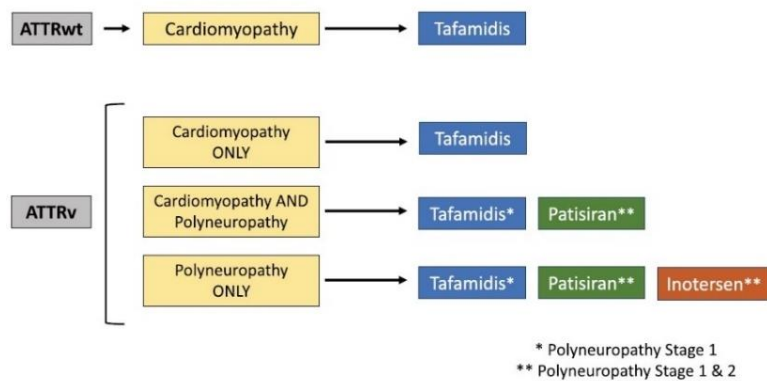


Figura 10. Manejo terapéutico en la práctica clínica para ATTR. ATTRv: amiloidosis por transtiretina hereditaria; ATTRwt: amiloidosis por transtiretina *wild-type* ⁽²⁷⁾.

1.2.1.6. Pronóstico

La presencia y extensión de la infiltración cardiaca es el principal determinante pronóstico en todas las formas de ATTR. La mediana de supervivencia desde el diagnóstico en presencia de CM-ATTRwt se ha estimado en 3,5 años en ausencia de tratamiento, aunque siempre sujeto a variaciones en dependencia del estadio de la enfermedad. La supervivencia en aquellos que han recibido trasplante cardiaco es superior a la media por la protección frente al FC que este les confiere, si bien al prolongarse esta, aumenta el riesgo de desarrollar polineuropatía.

En cuanto a las formas hereditarias, el pronóstico es altamente dependiente de la variante genotípica concreta. La supervivencia oscila entre 2,5 y 5 años cuando la AC está presente, mientras que, en aquellos con afectación neurológica exclusiva esta alcanza los 8-10 años. Múltiples publicaciones atribuyen el peor pronóstico en presencia de IC a la variante ATTRv Val142Ile en comparación con el resto de mutaciones y la forma sistémica ^{(9), (33)}.

En la última década, el auge y la investigación exhaustiva de la CM-ATTR han conducido a la identificación de numerosos factores pronósticos clínicos, analíticos y de imagen (**figura 11**), cuyo reconocimiento es de vital importancia para acometer un abordaje diagnóstico y terapéutico precoz y eficaz de la enfermedad ⁽³⁴⁾.

A medida que las fibrillas amiloides se depositan progresivamente en el miocardio, los pacientes desarrollan FC y declive de su capacidad funcional paulatinos, que aportan información pronóstica independiente. En un estudio de 93 pacientes con MC-ATTRwt, se constató una relación inversa entre la supervivencia y la clasificación en la escala funcional NYHA, siendo las medianas de supervivencia para las clases I, II, III y IV de 4,6; 4,1; 2,1 y 1,3 años respectivamente.

Además de haber sido identificadas como factor pronóstico de mortalidad, las clases III y IV actúan como factor de riesgo independiente para el desarrollo de arritmias atriales, BAV, accidente cerebrovascular, así como de hospitalización por FC. Datos del ensayo ATTR-ACT (Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy Clinical Trial) mostraron que los pacientes con clase funcional NYHA III obtuvieron un beneficio menor del tratamiento con tafamidis con respecto a aquellos clasificados como NYHA I y II, hecho que apoya la necesidad de detección y tratamiento precoces de la MC-ATTR ⁽³⁴⁾.

Como en otras etiologías de FC, los marcadores sanguíneos rutinarios juegan un papel importante en el pronóstico de los pacientes con MC-ATTR. De esta forma,

bien por efecto tóxico directo de la TTR o por el estrés miocárdico compensatorio y secundario al depósito, los niveles plasmáticos de troponina T ultrasensible (TUS) y propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) suelen elevarse en estos pacientes. Por este motivo, el grupo de la Clínica Mayo diseñó una escala pronóstica, aplicable exclusivamente a las formas *wild-type* de MC-ATTR, basada en estos dos parámetros. La cohorte de 360 pacientes fue clasificada en estadio I (TUS < 0.05 ng/ml y NT-proBNP < 3,000 pg/ml), estadio II (TUS ≥ 0.05 ng/ml o NT-proBNP ≥ 3,000 pg/ml) y estadio III (TUS ≥ 0.05 ng/ml y NT-proBNP ≥ 3,000 pg/ml) con medianas de supervivencia de 5,5; 3,3 y 1,7 años respectivamente ^{(3), (9), (22), (35)}.

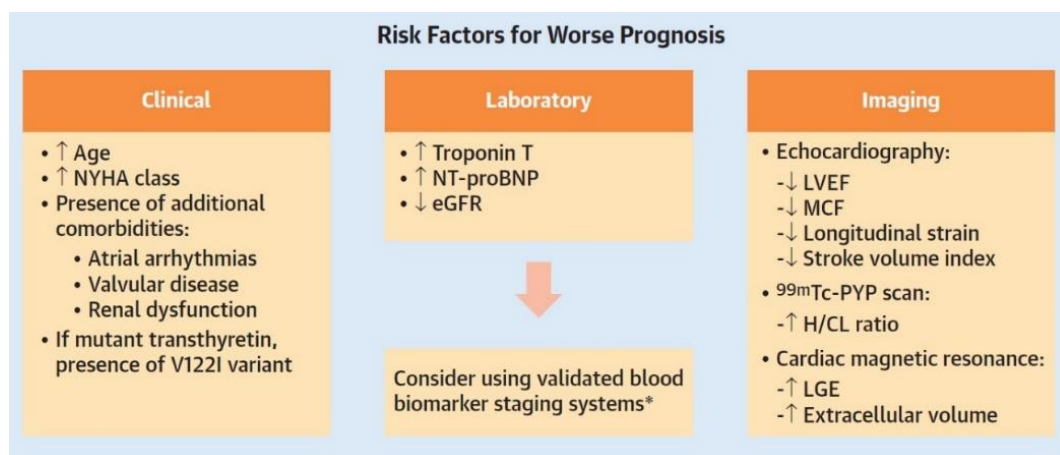


Figura 11. Factores de mal pronóstico en la MC-ATTR. NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; LVEF: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MCF: fracción de contracción miocárdica; ^{99m}Tc-PYP: ^{99m}Tc-pirofosfato; H/CL: índice corazón/hemitórax contralateral; LGE: realce tardío de gadolinio ⁽³⁴⁾.

La disfunción renal también ha sido identificada como un factor de riesgo de mal pronóstico. En una cohorte de 869 pacientes con MC-ATTR evaluada en el Centro Nacional de Amiloidosis de Reino Unido, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 45 ml/min/1.73m² fue considerada un predictor independiente de mortalidad en un análisis multivariante y la supervivencia de este subgrupo con respecto a aquel con cifras superiores resultó ser de la mitad. El deterioro de la función renal parece ser secuela de la congestión renovascular mantenida fruto del FC, aunque falta por dilucidar si en algunos casos pueda preceder a la cardiopatía y agravar la progresión del mismo al limitar la modulación del volumen efectivo ⁽³⁴⁾.

La fortaleza de esta asociación condujo a la elaboración de otra escala pronóstica con los parámetros NT-proBNP y TFGe, aplicable a sendas variantes de MC-

ATTR. Esta, al igual que la previa, clasificó a los pacientes en estadios I (NT-proBNP \leq 3000 ng/l y TFG \geq 45ml/min/1.73m²), estadio II (NT-proBNP > 3000ng/l o TFG < 45ml/min/1.73m²) y estadio III (NT-proBNP > 3000ng/l y TFG < 45ml/min/1.73m²), y se calcularon medianas de supervivencia de 5,7; 3,9 y 2 años respectivamente. La asociación de estadio avanzado y peor supervivencia siguió siendo significativa incluso tras separar a la cohorte en los diferentes tipos de MC-ATTR (*wild-type*, Val142Ile, y no-Val142Ile) ^{(9), (22), (36)}.

2. OBJETIVOS

Hasta ahora, la ATTR era una enfermedad considerada rara y la experiencia en su diagnóstico y tratamiento escasa y confinada a unos pocos centros. Sin embargo, en los últimos años la mejora en las técnicas de imagen, la posibilidad de diagnóstico no invasivo y el desarrollo de terapias específicas con resultados satisfactorios y prometedores en ensayos clínicos, han aumentado el interés por esta patología. A pesar de los avances mencionados, el diagnóstico sigue siendo, en multitud de ocasiones, un reto para el clínico, lo que la convierte en una entidad infradiagnosticada, particularmente en zonas no endémicas donde el índice de sospecha de la enfermedad es bajo. La necesidad de difundir las características de presentación y pronósticas de los pacientes con MC-ATTR ha llevado a la realización de este estudio.

Los objetivos principales de este proyecto son:

- Revisar las características epidemiológicas, manifestaciones clínicas y parámetros electrocardiográficos y ecocardiográficos de los pacientes con amiloidosis cardiaca por transtiretina en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Estudiar los factores pronósticos de los pacientes con amiloidosis cardiaca por transtiretina en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Como objetivo secundario:

- Identificar las mutaciones de transtiretina causantes de ATTRv en nuestra muestra y estudiar sus particularidades clínicas y distribución geográfica.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

Se ha realizado un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y unicéntrico, en el que se incluyen todos los pacientes consecutivos diagnosticados de MC-ATTR en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB) de Zaragoza desde el 1 de octubre de 2015 hasta el 31 de marzo de 2021.

3.2. Población a estudio

La línea de investigación en AC desarrollada en el HCULB, con la detección activa de casos de amiloidosis hereditaria como objetivo primordial, tuvo su inicio en el año 2015 con el proyecto “Estudio de la amiloidosis en nuestro medio: análisis de los casos de amiloidosis genética asociados a mutaciones en el gen de la transtiretina” (PI15/0189). Desde entonces, la base de datos ha sido detalladamente confeccionada con todos aquellos sujetos sospechosos de sufrir MC-ATTR sirviendo como material para la elaboración de diversos trabajos y estudios, incluido el presente.

Para la configuración de la muestra se seleccionaron aquellos pacientes de la base de datos anonimizada que, durante el período a estudio, habían sido diagnosticados de MC-ATTR de acuerdo a los criterios de Gillmore, fuera cual fuere la variante de su enfermedad.

3.3. Variables a estudio y recogida de datos

El conjunto de variables a estudio para los sujetos de la muestra queda recogido en la **tabla 1**. Los valores de cada variable se obtuvieron a partir de la base de datos anonimizada elaborada por la “*Unidad de Amiloidosis cardíaca*” del Grupo de Investigación Básica en Medicina Interna mencionada anteriormente. Aquellos no disponibles en la misma se recogieron de la Historia Clínica Electrónica. Los datos recogidos son aquellos más próximos temporalmente a la fecha de confirmación del diagnóstico.

Asimismo, se seleccionó de la muestra al subgrupo de pacientes diagnosticados de MC-ATTRv en vistas a identificar las mutaciones detectadas en nuestro entorno. De cada uno de los casos resultantes se recogieron las variables epidemiológicas y clínicas ya mencionadas en la **tabla 1**.

Tabla 1. Variables a estudio.

Variables epidemiológicas	Sexo	
	Edad al diagnóstico (años)	
	País de origen	
	Antecedentes familiares de AC	
Variables clínicas	Cardiacas	IC/disnea
		Cardiopatía isquémica
		Síncope
		Portador de marcapasos
	Extracardiacas	Neuropatía sensitiva y/o motora ^(a)
		Disautonomía ^(b)
		Hepatomegalia
		Insuficiencia renal ^(c)
	STC	
Variables electrocardiográficas	Voltajes reducidos	
	Patrón de pseudoinfarto	
	FA	
	Trastorno de la conducción (BAV y/o BR)	
Variables ecocardiográficas	HVI	
	Grosor tabique interventricular (mm)	
	Grosor pared posterior de VI (mm)	
	Patrón granular miocárdico	
	Derrame pericárdico	
	Dilatación biauricular	
	FEVI < 50%	
	FEVI (%)	
Variables pronósticas	Reingreso y/o exitus relacionado con la enfermedad	
	NT-proBNP (ng/l)	
	TFGe (ml/min/1,73 m ²)	

^(a) Alteración de sensibilidad, fuerza y/o estudio electrofisiológico con hallazgos patológicos.

^(b) Hipotensión ortostática, incontinencia urinaria y/o fecal, retención urinaria, disfunción eréctil y/o alteraciones en la sudoración.

^(c) TFGe < 90 ml/min/1,73 m² y/o proteinuria.

3.4. Análisis estadístico de los datos

El análisis estadístico y estudio descriptivo de las diferentes variables recogidas se ha realizado a través del programa Microsoft Excel en su última versión. Las variables cualitativas se han presentado con frecuencia y porcentaje (%), mientras que aquellas cuantitativas continuas lo han hecho con media y desviación estándar ($\bar{x} \pm DS$).

3.5. Aspectos éticos y limitaciones

El Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) ha emitido un informe específico certificando que el trabajo académico está dentro de la legalidad y cumple todos los requisitos éticos de la investigación **(anexo 1)** y, de forma particular, los referidos a garantizar la confidencialidad de la información utilizada, habiéndose firmado además el compromiso de confidencialidad del centro **(anexo 2)**.

En este estudio no se han realizado procedimientos invasivos o intervenciones ni recogido muestras biológicas fuera de la práctica clínica habitual por lo que no ha interferido en la labor asistencial del centro.

Asimismo, declaro que he dispuesto de autorización de los responsables de los centros asistenciales y/o servicios (Dirección Médica del HCULB, así como del Jefe de Servicio de Medicina Interna del mismo centro) para la utilización de la documentación, información y/o pruebas diagnósticas necesarias para el desarrollo del proyecto y que no se han utilizado recursos del sistema sin autorización **(anexo 3)**. No existen conflictos de interés.

La principal limitación de este trabajo es que se basa en una revisión retrospectiva de las historias clínicas, lo que implica un posible sesgo en la obtención de la información. El estudio describe las características clínicas de los pacientes con MC-ATTR en un centro único y en consecuencia los hallazgos pueden no ser generalizables. Además, dado que el proceso diagnóstico ha podido ser incompleto en un porcentaje no desdeñable de sujetos, el tamaño muestral es reducido, y con alta probabilidad, el riesgo de infradiagnóstico elevado.

3.6. Cronograma

El desarrollo de este Trabajo Fin de Máster comenzó en el mes de marzo de 2021 con una exhaustiva búsqueda bibliográfica en las bases de datos *Pubmed* y *Embase database*. Tras ser revisados numerosos artículos se definieron hipótesis y objetivos y se diseñó la metodología de estudio más acorde a los mismos. A continuación, se solicitó la evaluación por el CEICA del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS). La estadística, el análisis y discusión de resultados y conclusiones del proyecto se redactaron una vez se obtuvo la aprobación por dicha institución. La planificación temporal queda sintética y visualmente reflejada en la **tabla 2**.

Tabla 2. Cronograma del proyecto “Perfil clínico y pronóstico de la amiloidosis cardiaca por transtiretina en un hospital de tercer nivel”.

	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
Búsqueda bibliográfica	■	■					
Hipótesis, objetivos y metodología		■	■				
Evaluación CEICA				■			
Estadística y análisis de resultados				■	■		
Discusión y conclusiones						■	
Depósito						■	
Defensa							■

3.7. Presupuesto

Este proyecto no ha precisado financiación especial ni supuesto un gasto adicional al Servicio Aragonés de Salud ni al HCULB ya que no ha sido receptor de ayudas económicas ni becas de instituciones exteriores, no ha precisado la realización de pruebas diagnósticas o de seguimiento adicionales a las ya realizadas ni recursos humanos extraordinarios, además de no otorgar compensación económica de ningún tipo a la investigadora principal. La ratificación de lo anteriormente expuesto queda recogida en la Memoria económica (**anexo 4**).

4. RESULTADOS

4.1. Selección de la muestra

52 fueron los casos que constaban como diagnosticados de ATTR en la base de datos anonimizada elaborada por la “Unidad de Amiloidosis cardiaca” y formada por 398 individuos. Tras la revisión exhaustiva de los mismos se concluyó que 3 de ellos no debían ser incluidos dada la ausencia de afectación cardiaca en las pruebas de imagen, por lo que la muestra a estudio se configuró finalmente con 49 sujetos. Todos ellos presentaban diagnóstico confirmado de MC-ATTR de acuerdo a los criterios de Gillmore: captación gammagráfica positiva (grado II o III), EC con hallazgos compatibles y ausencia de componente monoclonal (demostrado con negatividad en prueba de cadenas libres en orina e inmunofijación en sangre y orina).

En vistas a filiar la variante de la enfermedad, se había realizado test genético en busca de mutaciones de TTR en 43 individuos: la gran mayoría de casos (81,63%) fue diagnosticada de la variante *wild-type* tras obtener un resultado genético negativo, mientras que 3 de ellos (6,12%) mostraron un genotipo mutado siendo diagnosticados de MC-ATTR hereditaria. Los 6 restantes (12,24%) fueron clasificados como MC-ATTR sin filiar al no haberse realizado diagnóstico genético. El algoritmo de selección de la muestra a estudio queda representado en la **figura 12**.

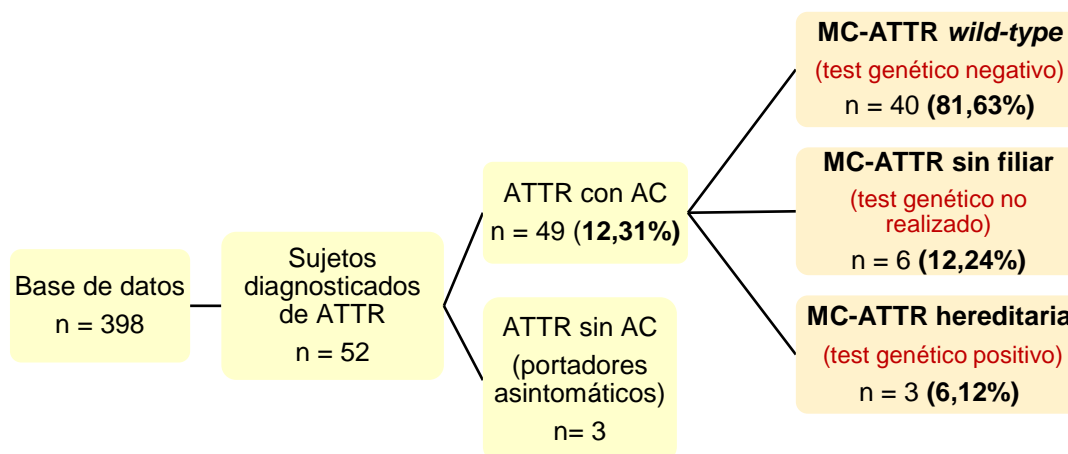


Figura 12. Algoritmo de selección de la muestra a estudio.

4.2. Miocardiopatía amiloidea por transtiretina: características epidemiológicas, clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y pronósticas

Las características epidemiológicas, clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y pronósticas de los casos de MC-ATTR se exponen en la **tabla 3**, sin distinción en cuanto a la variante de la enfermedad.

De los 49 pacientes incluidos, 83,67% varones y 16,32% mujeres, mayoritariamente de nacionalidad española (95,71%) y excepcionalmente con antecedentes familiares de AC (4,08%), la edad media de diagnóstico resultó ser de $80,24 \pm 9,07$ años. La forma de presentación más frecuente en nuestra serie fue la insuficiencia cardiaca (77,5%), seguida de la cardiopatía isquémica y el síncope, presentes en un 20,4% y 14,28% de sujetos respectivamente. El 12,2% de ellos portaban marcapasos, el 100% presentaba algún grado de insuficiencia renal y casi un 40% padecía STC. El resto de parámetros clínicos se detalla en la **tabla 3**.

Tabla 3. Características epidemiológicas, clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y pronósticas de la muestra de pacientes diagnosticados de MC-ATTR.

		n = 49		
Variables epidemiológicas	Sexo	Hombre	41 (83,67%)	
		Mujer	8 (16,32%)	
	Edad al diagnóstico (años)	80,24 ± 9,07		
	País de origen	España	47 (95,91%)	
		Rumanía	1 (2,04%)	
Ghana		1 (2,04%)		
Antecedentes familiares de AC		2 (4,08%)		
Variables clínicas	Cardiacas	IC/disnea	38 (77,55%)	
		Cardiopatía isquémica	10 (20,4%)	
		Síncope	7 (14,28%)	
		Portador de marcapasos	6 (12,24%)	
	Extracardiacas	Neuropatía sensitiva y/o motora ^(a)	9 (18,36%)	
		Disautonomía ^(b)	8 (16,32%)	
		Hepatomegalia	0	
		Insuficiencia renal ^(c)	II	24 (48,97%)
			IIIa	9 (18,36%)
			IIIb	7 (14,28%)
	IV		9 (18,36%)	
	V		0	
STC		19 (38,77%)		
Variables electrocardiográficas	Voltajes reducidos		5 (10,2%)	
	Patrón de pseudoinfarto		11 (22,4%)	
	FA		28 (57,14%)	
	Trastorno de la conducción (BAV y/o BR)		24 (48,97%)	
Variables ecocardiográficas	HVI		45 (91,83%)	
	Grosor septo interventricular (mm)		15,68 ± 3,34	
	Grosor pared posterior de VI (mm)		13,45 ± 2,97	
	Patrón granular miocárdico		15 (30,61%)	
	Derrame pericárdico		15 (30,61%)	
	Dilatación biauricular		22 (44,89%)	
	FEVI < 50%		18 (36,73%)	
	FEVI (%)		52,93 ± 10,41	
Variables pronósticas	Reingreso y/o exitus relacionado con la enfermedad		12 (24,48%)	
	NT-proBNP (ng/l)		7378,4 ± 11217,96	
	TFGe (ml/min/1,73 m ²)		55,81 ± 21,73	

^(a) Alteración de sensibilidad, fuerza y/o estudio electrofisiológico con hallazgos patológicos.

^(b) Hipotensión ortostática, incontinencia urinaria y/o fecal, retención urinaria, disfunción eréctil y/o alteraciones en la sudoración.

^(c) TFGe < 90 ml/min/1,73 m² y/o proteinuria.

En relación con los hallazgos en el ECG, en torno al 49% presentó afectación del sistema de conducción en forma de BAV y/o BR, y resultó llamativamente prevalente la FA, presente en un 57,1% de los pacientes. Además, fue frecuente el tradicional patrón de pseudoinfarto (22,4% de los individuos), en contraposición a la típica reducción de voltajes, constatada únicamente en un 10,2% de los casos.

En el EC prácticamente el 92% de la serie mostraba HVI con grosores del septo interventricular y de la pared posterior del VI de 15,6 y 13,4 mm respectivamente. El 36% de los sujetos mostró una FEVI deprimida y la media de la misma resultó ser de $52,93 \pm 10,41$ %. La dilatación biauricular se constató en el 45% de la serie, mientras que el patrón granular y el derrame pericárdico se observaron en un 30,6%.

En términos de pronóstico, casi la cuarta parte de la muestra (24,48%) reingresó y/o falleció por motivos relacionados con la enfermedad durante el período de seguimiento, concretamente en el contexto de FC refractario. En cuanto a los biomarcadores, el NT-proBNP medio fue de $7378,4 \pm 11217,96$ ng/l y la TFGe media de $55,81 \pm 21,73$ ml/min/1,73 m².

Tal y como se expuso en el apartado 1.2.1.6. Pronóstico, recientemente se elaboró una escala pronóstica basada en los parámetros NT-proBNP y TFGe y aplicable a sendas variantes de MC-ATTR⁽³⁶⁾. La clasificación de los sujetos de nuestra muestra en los tres estadios queda recogida en la **tabla 4**.

Tabla 4. Clasificación pronóstica basada en NT-proBNP y TFGe⁽³⁶⁾.

		n = 49
Estadio I	NT-proBNP ≤ 3000 ng/l y TFGe ≥ 45ml/min/1.73m ²	25 (51,02%)
Estadio II	NT-proBNP > 3000 ng/l o TFGe < 45ml/min/1.73m ²	11 (22,4%)
Estadio III	NT-proBNP > 3000 ng/l y TFGe < 45ml/min/1.73m ²	13 (26,53%)

4.3. ATTRv: mutaciones y perfil epidemiológico y clínico

El subgrupo de MC-ATTR hereditaria de la muestra lo conformaron aquellos 3 sujetos con test genético positivo (**figura 12**), en los que se identificaron 3 mutaciones diferentes de TTR: Val50Met en un varón de 69 años de nacionalidad española, Val142Ile en una mujer de 59 años procedente de Ghana y Glu54Gln en una mujer joven de 43 años de origen rumano. Los 3 casos ya presentaban cardiopatía e insuficiencia renal al diagnóstico. Únicamente mostró afectación neurológica el individuo con la

alteración genética Val50Met y, de forma paralela, el STC se asoció exclusivamente a la mutación Glu54Gln. El conjunto de todos los datos queda recogido en la **tabla 5**.

Aquellos 3 sujetos con diagnóstico de ATTR pero sin AC (**figura 12**) resultaron ser familiares de primer grado de los individuos diagnosticados de MC-ATTR hereditaria, concretamente de los sujetos 1 y 2 (mutaciones Val50Met y Val142Ile). Tras la confirmación diagnóstica de sus consanguíneos, se les realizó estudio genético con resultado positivo, siendo, en la actualidad, portadores asintomáticos de la mutación correspondiente.

Tabla 5. Características del subgrupo de pacientes con diagnóstico de MC-ATTR hereditaria.

		Sujeto 1	Sujeto 2	Sujeto 3
Mutación		Val50Met	Val142Ile	Glu54Gln
Sexo		Hombre	Mujer	Mujer
Edad al diagnóstico (años)		69	59	43
País de origen		España	Ghana	Rumanía
Antecedentes familiares de AC		Si	No	No
Cardíacas	IC/disnea	Si	Si	Si
	Cardiopatía isquémica	No	No	No
	Síncope	No	No	No
	Portador de marcapasos	No	No	No
Extracardíacas	Neuropatía sensitiva y/o motora ^(a)	Si	No	No
	Disautonomía ^(b)	No	No	No
	Hepatomegalia	No	No	No
	Insuficiencia renal ^(c)	Si	Si	Si
	STC	No	No	Si

^(a) Alteración de sensibilidad, fuerza y/o estudio electrofisiológico con hallazgos patológicos.

^(b) Hipotensión ortostática, incontinencia urinaria y/o fecal, retención urinaria, disfunción eréctil y/o alteraciones en la sudoración.

^(c) TFGe < 90 ml/min/1,73 m² y/o proteinuria.

5. DISCUSIÓN

5.1. Miocardiopatía amiloidea por transtiretina: características epidemiológicas, clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y pronósticas

Este estudio describe las características de una muestra de pacientes con MC-ATTR. Mediante el análisis de la práctica clínica de un hospital de tercer nivel, dedicado en los últimos años al reconocimiento de nuevos casos de esta entidad, se muestra que

la ATTR, en la línea de lo apuntado recientemente por otros autores ⁽³⁻⁶⁾, es el tipo de AC más frecuente en nuestro medio con una prevalencia del 12,31%.

Este proyecto presenta una cohorte de pacientes diagnosticados de MC-ATTR que posee características generales similares a las encontradas en estudios previos, con un predominio de pacientes de sexo masculino, edad avanzada y con IC como forma más frecuente de presentación ^{(6), (7), (26), (37)}.

Es conocida la importancia de mantener un elevado índice de sospecha para establecer un diagnóstico temprano, lo que evita oportunidades perdidas de diagnóstico. En este sentido, a pesar del habitual predominio masculino de esta enfermedad, el sexo femenino no debe reducir el umbral de sospecha ya que una sexta parte de los pacientes de la muestra correspondía a mujeres, un porcentaje que, aun siendo inferior al referido en otros estudios ^{(6), (10), (26)}, no es desdeñable.

La IC fue la forma de presentación más frecuente en esta serie, seguida por la cardiopatía isquémica y el síncope. El 12,2% de los pacientes resultaron ser portadores de marcapasos, un porcentaje considerablemente más elevado que el descrito en estudios previos en los que sólo un 7% de casos precisó de su colocación ⁽²⁶⁾, si bien, inferior con respecto al 20% referido por Povar-Echevarría et al ⁽⁷⁾. Es preciso puntualizar que nuestros datos se recopilaron en el momento del diagnóstico, y, por ende, no se tiene en consideración a aquellos sujetos que requirieron de su implantación durante el período de seguimiento.

Aunque la semiología de IC es la forma de manifestación más frecuente, el perfil clínico de la ATTR es mucho más variado, hallazgo que requiere un cambio de mentalidad a la hora de sospechar esta afección. Prácticamente el 40 % de los sujetos de la muestra presentaba afectación del aparato locomotor en forma de STC, constatando que esta variable extracardiaca alcanza una prevalencia notable en la población afecta de ATTR, tal y como ya señalan Cuddy S et al ⁽²⁾ y García-Pavía et al ⁽⁵⁾. Esta manifestación clínica está presente, incluso en mayor proporción (cercana al 50%) en otras cohortes ^{(3), (6)}.

En la estela de lo publicado ya anteriormente, la afectación neurológica no es infrecuente ⁽³⁾. En nuestro conjunto, el 18% y el 16% de los individuos presentaron neuropatía sensitiva y/o motora y disautonomía respectivamente, similar a los hallazgos de Povar-Echeverría et al ⁽⁷⁾. López-Sainz et al ⁽⁶⁾ evidenciaron un porcentaje similar de neuropatía sensitivo-motora (en torno al 21%), sin embargo, hasta un 61% de su cohorte mostró algún síntoma de disautonomía.

García-Pavía et al ⁽³⁷⁾ enfatizaron la frecuente presencia de arritmias auriculares, especialmente de FA, así como de trastornos de la conducción, a causa de la dilatación auricular y depósito de amiloide en el tejido de excito-conducción. En este sentido, la prevalencia de FA hallada en nuestra muestra fue de un 57%, muy próxima a la referida por González-López et al ⁽²⁶⁾. En otras series, su protagonismo no ha sido tan llamativo, constatándose en un 36-50% del conjunto de casos ^{(6), (7), (10)}. El segundo hallazgo más frecuente en el ECG fueron los trastornos de conducción, presentes en el 49% de la muestra. En cuanto a esta variable, la discrepancia y variabilidad en la bibliografía es mayor, con cifras entorno al 25% según López-Sainz et al ⁽⁶⁾ y de hasta un 50% según Povar-Echeverría et al ⁽⁷⁾.

El hallazgo electrocardiográfico más reiterado en la mayoría de las series de AC es el patrón de pseudoinfarto, presente hasta en dos tercios de los pacientes ^{(22), (25), (26)}. En otras cohortes la prevalencia ha sido inferior, de 41% ⁽⁶⁾ e incluso de 27% ⁽⁷⁾. En nuestro estudio, el porcentaje de este fenómeno considerado típico, ha resultado ser incluso más reducido, presentándose solo en un 22,4% de la cohorte. Otro hallazgo considerado tradicional, los bajos voltajes, solo aparecieron en un 10,2% de los individuos, contrastando con prevalencias de hasta el 57% en otras series publicadas ^{(6), (7), (26)}.

Aunque el EC constituye la piedra angular del diagnóstico inicial de la MC-ATTR, ningún hallazgo es específico ⁽³⁷⁾. Característicamente, la ATTR se ha asociado con HVI en ausencia de otras causas evidentes. En esta serie, el 91% de los casos mostraba HVI, cifra discretamente inferior a la referida por Povar-Echeverría et al ⁽⁷⁾ y González-López et al ⁽²⁶⁾, quienes identificaron esta característica en el 97% y 99% de sus respectivas muestras.

Los valores medios del septo interventricular y la pared posterior del VI fueron de 15,6 mm y 13,45 mm, respectivamente. Estas cifras, aun situándose por encima del límite de la normalidad, fueron inferiores a las descritas en series anteriores ^{(6), (7), (26)}, lo que sugiere que, probablemente, los sujetos de dichas series se hallaban en fases más avanzadas de la enfermedad en comparación con los sujetos de nuestra muestra.

El valor medio de FEVI en nuestra cohorte fue de $52,93 \pm 10,41$ %, similar al encontrado en estudios previos ^{(6), (7)}. Prácticamente el 66% de los casos conservaba este parámetro en rango de normalidad, de manera semejante a la serie de Povar-Echeverría et al ⁽⁷⁾. Sin embargo, a pesar de la vinculación de esta enfermedad con una determinación de FEVI superior al 50% ^{(25), (27)}, la sospecha de amiloidosis no debe

restringirse a este grupo, puesto que la función contráctil empeora a medida que el depósito de amiloide progresa, y pueden existir distintos grados de disfunción sistólica. En nuestra cohorte un 36,7% de los individuos presentaron FEVI deprimida y en la bibliografía este subgrupo de pacientes alcanza porcentajes de 37 a 50% ^{(3), (7), (35)}.

Por lo tanto, la sospecha diagnóstica de AC no debe apoyarse en este dato aislado a pesar de haberse considerado de manera tradicional casi patognomónico, sino en todo el conjunto de los signos ecocardiográficos descritos.

Otros signos ecocardiográficos son la dilatación biauricular, el derrame pericárdico leve y el aspecto granular del miocardio. La alteración auricular estructural, íntimamente relacionada con la alta prevalencia de FA, se presentó en el 45% de la muestra, un porcentaje similar al referido por García-Pavía et al ⁽³⁷⁾. El derrame pericárdico se identificó en el 30% de nuestros sujetos, aunque, tras la revisión exhaustiva de la bibliografía, llama la atención su gran variabilidad en frecuencia de aparición, estando presente en el 15% ⁽⁶⁾, 33% ⁽⁷⁾ o hasta en un 60% de casos ^{(26), (37)}. El patrón granular del miocardio, considerado un hallazgo típico, sólo estaba presente en el 30% de los pacientes y se ha encontrado en proporción similar en otras series ^{(7), (37)}. El *strain* es un signo del estudio ecográfico cardiaco tremendamente específico y útil en el diagnóstico de distintas miocardiopatías incluida la AC, si bien, no se ha introducido todavía en la práctica rutinaria de nuestro hospital, motivo por el cual no ha sido incluido como variable ecocardiográfica en este trabajo.

El 100% de sujetos incluidos en la muestra mostraron algún grado de insuficiencia renal, cifra absoluta no hallada en ninguna publicación. Si bien es cierto, en este estudio se definió como tal la presencia de proteinuria y/o TFGe inferior a 90 ml/min/1,73 m², mientras que en otras cohortes el punto de corte fue fijado en 60 ml/min/1,73 m². Tras clasificar a nuestros pacientes en función del estadio de enfermedad renal crónica, 49% de ellos fueron asignados a un estadio IIIa o superior, proporción sí comparable con la bibliografía disponible, en la que el porcentaje de pacientes con nefropatía osciló entre 40-53% ^{(6), (7)}. La TFGe media resultó ser de 55,81 ± 21,73 ml/min/1,73m², equivalente a un estadio IIIa, similar al 53% calculado por López-Sainz et al ⁽²⁶⁾ y discretamente inferior al referido por Hernández-Hernández et al ⁽⁶⁾, con una media de TFGe del 61%, en el límite inferior del estadio II.

Respecto al marcador cardiaco NT-proBNP, las cifras en nuestra muestra han demostrado ser marcadamente superiores a las publicadas en otras cohortes ^{(6), (13), (26)}, alcanzando el valor de 7378,4 ± 11217,96 ng/l. Como se ha expuesto en el apartado

3.3. Variables a estudio y recogida de datos, los valores de los parámetros a estudio corresponden a aquellos más próximos temporalmente a la confirmación del diagnóstico. Puesto que la mayoría de sujetos fueron diagnosticados en el contexto de una estancia hospitalaria y encontrándose, como norma general, en una situación de inestabilidad clínica, estas cifras fácilmente puedan haber sido sobreestimadas.

Tras clasificar a los 49 pacientes según la escala pronóstica de Gillmore et al ⁽³⁶⁾, la mitad de los sujetos fueron clasificados en un estadio I y el resto, prácticamente de manera equitativa en estadios II y III. Si bien en este proyecto no se ha realizado un análisis de mortalidad ni supervivencia, de una manera aproximada pueden generalizarse los hallazgos de otras publicaciones ^{(9), (22), (36)} para estimar la supervivencia de los sujetos de nuestro estudio. En este sentido, al 51% se le podría estimar una supervivencia de 5,7 años, mientras que 3,9 y 2 años serían las aproximadas para los incluidos en estadios II (22,4%) y III (26,5%) respectivamente.

Siguiendo en la línea pronóstica, casi una cuarta parte de los pacientes fallecieron o reingresaron a causa de descompensación cardiaca, hecho que, a grandes rasgos, apoya la constante idea en la bibliografía de que el principal determinante pronóstico de la ATTR es la afectación cardiaca ^{(9), (11), (33), (34), (37)}.

5.2. ATTRv: mutaciones y perfil epidemiológico y clínico

La mutación **Val50Met**, la más frecuente a nivel mundial, endémica en Portugal, Suecia, Brasil y Japón ⁽³⁾ y tradicionalmente considerada la principal causante de la PAF, fue identificada en un varón español de 69 años con antecedentes familiares de AC.

Asimismo, Val50Met es la variante mutada más frecuente en dos regiones de la geografía española: Mallorca y Valverde del Camino (Huelva), en las que también se considera endémica. De hecho, en la actualidad, el núcleo balear es el quinto foco endémico más destacado en el mapa epidemiológico mundial de dicha mutación, sólo superado por el extraordinario contingente de Portugal y los más reducidos de Japón, Suecia y Brasil ^{(38), (39)}. Nuestro caso, natural de Zaragoza, negó cualquier vinculación con sendas localizaciones nacionales, así como con las extranjeras.

Nuestro sujeto presentaba clínicamente signos de IC con deterioro de la función renal y neuropatía sensitivo-motora, conjunto que concuerda con el comportamiento clínico edad-dependiente de esta mutación, constante en la bibliografía ^{(2), (3), (9)}. En este sentido, Sekijima et al ⁽⁴⁰⁾ ya reconocían en la población japonesa la dualidad de su presentación, con una instauración temprana en torno a los 30-40 años y predominio de

clínica neurológica (sensitivo-motora y/o autonómica) y otra tardía, a partir de los 60 años, en la cual prima un fenotipo mixto neurológico-cardíaco. No se ha encontrado ninguna referencia bibliográfica acerca de esta dicotomía en el resto de países, incluido España. A pesar de ello, y con los datos epidemiológicos y clínicos de los que disponemos, nuestro sujeto encajaría en el fenotipo mixto de instauración tardía reconocido por Sekijima et al ⁽⁴⁰⁾.

La afección cardiovascular en la MC-ATTRv por la mutación Val50Met es frecuente y se relaciona con una mayor morbimortalidad. Ripoll-Vera et al ⁽⁴¹⁾ señalaron recientemente que, en el área endémica de Mallorca, en comparación con Portugal, Suecia y Japón, la presencia de HVI e IC es más frecuente y confiere un peor pronóstico, hecho que ratifica la necesidad de un seguimiento estrecho por parte del especialista.

Desde una perspectiva psicosocial, esta mutación ha demostrado generar una notable carga psicológica y repercusión en la calidad de vida de pacientes, portadores y cuidadores, especialmente en relación a los síntomas disautonómicos. Según González-Moreno et al ⁽⁴²⁾, la disfunción eréctil y los trastornos gastrointestinales son las manifestaciones que más sufrimiento generan en su cohorte del Hospital Son Llàtzer en Mallorca.

La mutación **Val142Ile** se identificó en una mujer de 59 años y raza negra procedente de Ghana. Como ya se mencionó previamente, esta alteración genética es la más frecuente en Estados Unidos, con una prevalencia en los individuos de raza negra que alcanza el 3-4%. La bibliografía acerca de que esta mutación provoca ATTR predominantemente cardíaca superponible a ATTRwt es constante ⁽¹³⁾. Si bien, epidemiológicamente presenta una edad de presentación más precoz con afectación cardíaca temprana ⁽¹⁷⁾ y la sufren una mayor proporción de pacientes del sexo femenino ^{(2), (5), (9)}, características concordantes con nuestro caso.

Además, Singh et al ⁽⁴³⁾ sugieren en su último estudio que la MC-ATTRv por Val142Ile es una forma mucho más agresiva que la variante *wild-type*, siguiendo la estela de los resultados de Lane et al ⁽¹³⁾, cuyo grupo de investigación ya señaló tiempo atrás que esta mutación se asociaba a niveles muy elevados de NT-proBNP, FEVI mayoritariamente deprimida y evolución notoriamente tórpida con respecto al resto de MC-ATTR, convirtiéndola en una variante, en apariencia, mucho más agresiva desde un punto de vista biológico.

Tradicionalmente, la asociación de esta mutación con la afectación neurológica ha sido puntual y, de hecho, nuestro sujeto no la padecía. Recientemente se ha

demostrado una asociación significativa entre este genotipo y la polineuropatía ⁽⁴⁴⁾, motivo por el cual, ante la presencia de ambas afectaciones siempre debe pensarse en esta posibilidad.

Tras confirmarse el diagnóstico de MC-ATTRv Val142Ile en nuestra paciente, se realizó a su descendencia el correspondiente test genético, identificándose a dos portadores, hasta ahora asintomáticos. Agbor-Etang et al ⁽⁴⁵⁾ advirtieron que los portadores de esta variante tenían un mayor riesgo de desarrollar AC, particularmente a partir de los 60 años de edad, aunque clínicamente esta pasara desapercibida. En la práctica clínica, este dato se traduce en un seguimiento exhaustivo y continuo de estos casos.

Nuestro sujeto número 3, mujer de 43 años y natural de Rumanía, fue el primer caso identificado de mutación **Glu54Gln** con afectación miocárdica en el territorio nacional. Este genotipo mutado es la causa más frecuente de MC-ATTRv en Rumanía, alcanzando prevalencias de hasta 2,39 por 100.000 habitantes en algunas regiones como Suceava County. La abundante inmigración a España procedente de estas regiones otorga importancia a esta mutación. Jercan et al ⁽⁴⁶⁾ realizaron un estudio retrospectivo y observacional acerca de las características clínicas de ATTR en pacientes de dicho origen con la mutación en cuestión y el perfil epidemiológico y clínico resultante fue el siguiente: predominio del sexo femenino con instauración en la cuarta década de la vida y edad media de diagnóstico de 48 años; parestesias distales y STC como manifestaciones iniciales y desarrollo de IC paulatinamente desde el diagnóstico.

En consonancia con lo publicado previamente ⁽⁴⁶⁾, nuestra paciente presentó inicialmente manifestaciones neurológicas periféricas y luego contrajo una miocardiopatía grave que precipitó varias hospitalizaciones por IC aguda. Mientras estaba a la espera del doble trasplante de corazón e hígado, la paciente falleció tras sufrir un ictus isquémico masivo. En nuestro caso, esta variante demostró una llamativa agresividad, probablemente superior a la de otras mutaciones como Val50Met en su variante tardía ⁽⁴⁷⁾, ⁽⁴⁸⁾.

Quedan de manifiesto las variadas formas de presentación, así como las heterogéneas manifestaciones electrocardiográficas y ecocardiográficas, características que evidentemente dificultan el juicio clínico del profesional, pero siendo indispensable la identificación de estos pacientes, especialmente desde que existen tratamientos específicos a nuestra disposición.

Asimismo, este proyecto pone de manifiesto la alta rentabilidad del algoritmo de diagnóstico no invasivo de la MC-ATTR así como del empleo de marcadores biológicos sanguíneos en el estudio del pronóstico de esta patología. El diagnóstico genético juega un papel esencial, dado que no solo identifica a portadores asintomáticos que podrían beneficiarse en el futuro de terapias que retrasen o incluso prevengan el inicio de la enfermedad, sino que garantiza la posibilidad de realizar consejo genético, parte fundamental en el manejo de cualquier enfermedad hereditaria.

A la luz de los resultados presentados, cabe señalar que la ATTR sigue siendo una entidad con mal pronóstico. Creemos que la complejidad del diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con esta afección, así como la posibilidad de ofrecer terapias específicas, avalan la creación de centros de referencia y/o equipos especializados que dispongan de los recursos y la experiencia para dar respuesta a las necesidades y garantizar un abordaje multidisciplinar e integral de estos pacientes, de modo análogo a otros países de nuestro entorno.

6. CONCLUSIONES

- La ATTR es la causa más frecuente de AC en nuestro medio.
- Aunque el perfil clínico de los pacientes con MC-ATTR es heterogéneo, la forma de presentación más frecuente es la IC.
- La FA y los trastornos de la conducción en un paciente con HVI deben hacernos sospechar de esta entidad.
- La existencia de FEVI deprimida o el sexo femenino no deben atenuar la sospecha clínica.
- En nuestro medio, el diagnóstico de MC-ATTR se realiza de manera no invasiva cada vez con mayor frecuencia.
- A pesar de que la MC-ATTR sigue siendo una entidad con mal pronóstico, el empleo de marcadores biológicos sanguíneos puede ser una potencial herramienta de gran rentabilidad en la estimación de la supervivencia.
- Val50Met, Val142Ile y Glu54Gln son las mutaciones de TTR identificadas en nuestro medio y cursan con insuficiencia cardíaca y renal y afectación neurológica y músculo-esquelética.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1.** Bueno E, Gracia A, Melero J, Roteta A, Andrés A, Lahuerta C, et al. Estudio descriptivo de la amiloidosis por transtiretina en un hospital de tercer nivel sin unidad de referencia. *Rev Clin Esp.* 2021.
- 2.** Cuddy SAM, Falk RH. Amyloidosis as a systemic disease in context. *Can J Cardiol.* 2020; 36(3): 396-407.
- 3.** González-López E, López-Sainz A, García-Pavía P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardíaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Rev Esp Cardiol.* 2017; 70(11): 991-1004.
- 4.** Roteta A, Aibar MA, Nogueira D, Melero J, Moreno I, Tardin L, et al. Cardiac transthyretin amyloidosis: a nuclear medicine leading role. Situation in a Spanish center and "State of the Art" in nuclear medicine. *Clin Nucl Med.* 2021; 46(6): 456-64.
- 5.** García-Pavía P, Domínguez F, González-López E. Amiloidosis cardíaca por transtiretina. *Med Clin (Barc).* 2021; 156(3): 126-34.
- 6.** López-Sainz A, Hernández-Hernández A, González-López E, Domínguez F, Restrepo-Córdoba MA, Cobo-Marcos M, et al. Perfil clínico y evolución de la amiloidosis cardíaca en un centro español de referencia. *Rev Esp Cardiol.* 2021; 74(2): 149-58.
- 7.** Povar-Echeverría M, Auquilla-Clavijo PE, Povar-Marco BJ, Moreno-Esteban EM, Figueras-Villalba MP. Amiloidosis cardíaca: revisión de una serie de casos. *Arch Cardiol Mex.* 2020; 90(3): 259-65.
- 8.** Dungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart.* 2012; 98(21): 1546-54.
- 9.** Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(22): 2872-91.
- 10.** Vergaro G, Aimo A, Barison A, Genovesi D, Buda G, Passino C, et al. Keys to early diagnosis of cardiac amyloidosis: red flags from clinical, laboratory and imaging findings. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27(17): 1806-15.
- 11.** Fontana M, Ćorović A, Scully P, Moon JC. Myocardial amyloidosis: the exemplar interstitial disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019; 12(11): 2345-56.

- 12.** Ladefoged B, Dybro A, Povlsen JA, Vase H, Clemmensen TS, Poulsen SH. Diagnostic delay in wild type transthyretin cardiac amyloidosis: a clinical challenge. *Int J Cardiol.* 2020; 304: 138-43.
- 13.** Lane T, Fontana M, Martínez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation.* 2019; 140(1): 16-26.
- 14.** Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) type I in Povoá do Varzim and Vila do Conde (north of Portugal). *Am J Med Genet.* 1995; 60(6): 512-21.
- 15.** Kato-Motozaki Y, Ono K, Shima K, Morinaga A, Machiya T, Nozaki I, et al. Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: identification of a novel endemic focus. *J Neurol Sci.* 2008; 270(1-2): 133-40.
- 16.** Hellman U, Alarcon F, Lundgren HE, Suhr OB, Bonaiti-Pelli C, Bordeneuve V. Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met in the Swedish population. *Amyloid.* 2008; 15(3): 181-6.
- 17.** Dzung JN, Papadopoulou SA, Wykes K, Mahmood I, Marshall J, Valencia O, et al. Afro-Caribbean heart failure in the United Kingdom: cause, outcomes, and ATTR V122I cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail.* 2016; 9(9).
- 18.** Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J.* 2013; 34(7): 520-8.
- 19.** Hastrup Svendsen I, Steensgaard-Hansen F, Nordvåg BY. A clinical, echocardiographic and genetic characterization of a Danish kindred with familial amyloid transthyretin methionine 111 linked cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 1998; 19(5): 782-9.
- 20.** Carr AS, Pelayo-Negro AL, Evans MRB, Laurà M, Blake J, Stancanelli C, et al. A study of the neuropathy associated with transthyretin amyloidosis (ATTR) in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016; 87(6): 620-7.
- 21.** Reilly MM, Staunton H, Harding AE. Familial amyloid polyneuropathy (TTR ala 60) in north west Ireland: a clinical, genetic, and epidemiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995; 59(1): 45-9.


- 22.** Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Melita H. Cardiac amyloidosis: an underdiagnosed/underappreciated disease. *Eur J Intern Med.* 2019; 67: 1-13.
- 23.** Van den Berg MP, Mulder BA, Klaassen SHC, Maass AH, Van Veldhuisen DJ, Van der Meer P, et al. Heart failure with preserved ejection fraction, atrial fibrillation, and the role of senile amyloidosis. *Eur Heart J.* 2019; 40(16): 1287-93.
- 24.** Ternacle J, Krapf L, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, et al. Aortic stenosis and cardiac amyloidosis: JACC Review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(21): 2638-51.
- 25.** Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2017; 135(14): 1357-77.
- 26.** González-López E, Gagliardi C, Domínguez F, Quarta CC, De Haro-Del Moral FJ, Milandri A, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J.* 2017; 38(24): 1895-904.
- 27.** García-Pavía P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on myocardial and pericardial diseases. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23(4): 512-26.
- 28.** Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation.* 2016; 133(24): 2404-12.
- 29.** Emdin M, Aimo A, Rapezzi C, Fontana M, Perfetto F, Seferović PM, et al. Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update. *Eur Heart J.* 2019; 40(45): 3699-706.
- 30.** Macedo AVS, Schwartzmann PV, de Gusmão BM, Melo MDT, Coelho-Filho OR. Advances in the treatment of cardiac amyloidosis. *Curr Treat Options Oncol.* 2020; 21(5): 36.
- 31.** Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail.* 2019; 6(6): 1128-39.
- 32.** Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018; 379(11): 1007-16.

- 33.** Fontana M. Amyloid cardiomyopathy: treatment and prognosis [UptoDate]. Editores: Rajkumar SV, McKenna WJ. [Revisado en junio 2021; citado en agosto 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/amyloid-cardiomyopathy-treatment-and-prognosis#references>.
- 34.** Feng KY, Loungani RS, Rao VN, Patel CB, Khouri MG, Felker GM, et al. Best practices for prognostic evaluation of a patient with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *JACC Cardio Oncol.* 2019; 1(2): 273-9.
- 35.** Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(10): 1014-20.
- 36.** Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J.* 2018; 39(3): 2799-806.
- 37.** García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64(9): 797-808.
- 38.** Boch Rovira T. Investigación molecular aplicada en las familias con polineuropatía amiloidótica familiar (Enfermedad de Andrade) del foco balear [Tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2008. Recuperado a partir de: <https://www.tdx.cat/handle/10803/4524#page=1>
- 39.** Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 31.
- 40.** Sekijima Y, Ueda M, Koike H, Misawa S, Ishii T, Ando Y. Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13(1): 6.
- 41.** Ripoll-Vera T, Buades J, Cisneros E, Gómez Y, Núñez J, Raya M. Daño cardiaco en una cohorte de pacientes con amiloidosis por transtiretina por la mutación Val30Met. *Rev Esp Cardiol.* 2019; 72(1): 79-94.
- 42.** González-Moreno J, Gaya-Barroso A, Losada-López I, Rodríguez A, Bosch-Rovira T, Ripoll-Vera T, et al. Val50Met hereditary transthyretin amyloidosis: not just a medical problem, but a psychosocial burden. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16(1): 266.

- 43.** Singh A, Geller HI, Falk RH. Val122Ile mt-ATTR has a worse survival than wt-ATTR cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(6): 757-8.
- 44.** Parker MM, Damrauer SM, Tcheandjieu C, Erbe D, Aldinc E, Hawkins PN, et al. Association of the transthyretin variant V122I with polyneuropathy among individuals of African ancestry. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 11645.
- 45.** Agbor-Etang BB, Okafor HE, Farber-Eger EH, Wells QS. Low prevalence of clinically apparent cardiac amyloidosis among carriers of transthyretin V122I variant in a large electronic medical record. *Am J Med.* 2021; 134 (2).
- 46.** Jercan A, Ene A, Jurcut R, Draghici M, Badelita S, Dragomir M, et al. Clinical characteristics in patients with hereditary amyloidosis with Glu54Gln transthyretin identified in the Romanian population. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15(1): 34.
- 47.** Roteta Unceta A, Aibar Arregui MA, Andrés Gracia A, Melero Polo J, Lahuerta Pueyo C, Menao Guillén S, et al. Clinical manifestations in hereditary amyloidosis with the variant Glu54Gln transthyretin: a comment. *Amyloid.* 2020; 27(2): 144.
- 48.** Torres-Courchoud I, Martínez-Gil R, Aibar-Arregui MA, Andrés-Gracia A, Torralba-Cabeza MA. Amiloidosis cardiaca secundaria a la mutación familiar Glu54Gln del gen de la transtiretina. *Rev Esp Cardiol.* 2017; 70(4): 297-306.

8. ANEXOS

ANEXO 1: Dictamen favorable del CEICA.

 GOBIERNO DE ARAGON <small>Departamento de Sanidad</small>	Informe Dictamen Favorable Trabajos académicos
	C.P. - C.I. PI21/302
	16 de junio de 2021

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 16/06/2021, Acta Nº 12/2021 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: PERFIL CLÍNICO Y PRONÓSTICO DE LA AMILOIDOSIS CARDIACA POR TRANSTIRETINA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

Alumna: Eugenia Mercedes Sanz Valer
Tutores: Miguel Ángel Aibar Arregui y Miguel Ángel Torralba Cabeza

Versión protocolo: Versión V.2 Junio/2021

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos necesarios para el acceso a los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza


GONZALEZ Firmado digitalmente por GONZALEZ HINJOS
HINJOS MARIA - MARIA - DNI 03857456B
DNI 03857456B Fecha: 2021.06.17 14:22:55 +02'00'


María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Tel. 976 71 5836 Fax. 976 71 55 54 Correo electrónico: mgonzalezh.ceic@aragon.es

Página 1 de 1

ANEXO 2: Compromiso de confidencialidad del centro.

 **GOBIERNO DE ARAGON**
Departamento de Sanidad

 **salud**
servicio aragonés de salud
HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO "LOZANO BLESIA"
Avda. San Juan Bosco, 15
50009-ZARAGOZA

ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD Y DE FINALIDAD DE USO EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

D/ Dña: EUGENIA MERCEDES SANZ VALER, con DNI 73026891-M, domiciliado en ZARAGOZA, dependiente de la Institución HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO LOZANO BLESIA, con título de proyecto "Perfil clínico y pronóstico de la amiloidosis cardiaca por transtiretina en un hospital de tercer nivel", asume que está sujeto al deber de secreto con respecto a los datos a los que tenga acceso y, por tanto, estará obligado a no reproducir, modificar, hacer pública o divulgar a terceros la información a la que pueda tener conocimiento con motivo de la realización de un proyecto de investigación dentro del Sector Zaragoza III. Sólo podrán divulgarse, en medios y con fines exclusivamente científicos los resultados derivados de los objetivos propios de la investigación, aunque siempre asegurando que no existe posibilidad alguna, bien directa o indirectamente, de identificar personalmente a los pacientes.

El solicitante se reconoce con capacidad para obligarse a cumplir el presente Acuerdo de Confidencialidad y No Divulgación de Información en base a las siguientes **ESTIPULACIONES:**

Primera: El solicitante únicamente podrá utilizar la información para fines ligados a la realización del proyecto de investigación, comprometiéndose a mantener la más estricta confidencialidad de la información, aún después de la conclusión de dicho proyecto.

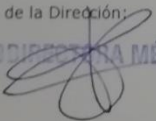
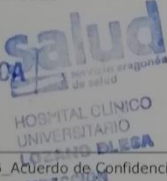
Segunda: Que, de conformidad con lo establecido en la Ley 41/2002, el acceso a la Historia Clínica con fines de investigación, obliga a preservar los datos de identificación personal de paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos.

Tercera: En caso de que la información resulte relevada o divulgada por cualquier medio (impreso, gráfico, electrónico, etc.) por el solicitante, de cualquier forma distinta del objeto de este Acuerdo, ya sea de carácter doloso o por mera negligencia, será responsable de acciones civiles o penales en su contra emprendidas por la autoridad correspondiente.

Cuarta: El solicitante se obliga a devolver la información en cualquier momento en el supuesto que existiere un cese de la relación entre ambas partes por cualquier motivo.

Quinta: El presente Acuerdo entrará en vigor en el momento de la firma por ambas partes, extendiéndose su vigencia de forma indefinida.

En Zaragoza, a 19 de MAYO de 2021

Firma de la Dirección:   **salud**
servicio aragonés de salud
HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO "LOZANO BLESIA"
DIRECCIÓN

Firma del Solicitante: 


Fdo.: Fdo.: EUGENIA M. SANZ VALER

Anexo II: PE-03-1_Z3(X)_Rev.B Acuerdo de Confidencialidad.


Fdo.: Maria Victoria Villaverde Royo

ANEXO 3: Autorización de Dirección Médica del HCU Lozano Blesa y Jefe de Servicio de Medicina Interna.

890



GOBIERNO DE ARAGÓN
Departamento de Sanidad



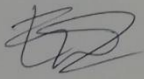

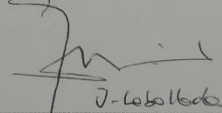
salud
servicio aragonés de salud
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO "LOZANO BLESA"
Avda. San Juan Bosco, 15
50009-ZARAGOZA

SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DENTRO DEL SECTOR ZARAGOZA III

Título del Proyecto: "PERFIL CLÍNICO Y PRONÓSTICO DE LA AMILOIDOSIS CARDIACA POR TRANSTIRETINA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL"			
Nombre del Responsable: Eugenia Mercedes Sanz Valer		Categoría profesional: Médico Interno Residente	
Dirección: Fernando el Católico nº 56 2º dcha	Teléfono de contacto: 660027849	E-mail de contacto: emsanzvaler@gmail.com	
Tutor del Proyecto: (Nombre del Tutor, Categoría profesional, Centro Sanitario del Sector III, y Servicio en el que trabaja) Miguel Ángel Torralba Cabeza, F.E.A Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Servicio de Medicina Interna			
Tipo de Proyecto:			
<input type="checkbox"/> Tesis doctoral	<input type="checkbox"/> Tesina	<input type="checkbox"/> Proyecto FIS o similar	
<input type="checkbox"/> Comunicación	<input type="checkbox"/> Trabajo de campo	<input checked="" type="checkbox"/> Otros (Trabajo Fin de Máster)	
Resumen: (máximo 300 palabras)			
1.- Justificación: La amiloidosis cardiaca constituye un reto en la práctica clínica, con gran variabilidad en su presentación y con un retraso diagnóstico y una mortalidad elevados. Clásicamente, se consideraba la forma AL como el subtipo de amiloidosis más prevalente en los países desarrollados. Sin embargo, la utilización de técnicas diagnósticas no invasivas y el envejecimiento progresivo de la población han hecho que hoy se considere la ATTR como la forma más frecuente de amiloidosis cardiaca. En la actualidad se dispone de tratamientos que han demostrado aumentar la supervivencia de estos pacientes, por lo que la identificación y diagnóstico precoces de casos potenciales es fundamental para emprender acciones terapéuticas en estadios iniciales de la enfermedad.			
2.- Objetivos: - Revisar las características epidemiológicas, manifestaciones clínicas y parámetros electrocardiográficos y ecocardiográficos de los pacientes con amiloidosis cardiaca por transtiretina en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. - Estudiar los factores pronósticos de los pacientes con amiloidosis cardiaca por transtiretina en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. - Identificar las mutaciones de transtiretina causantes de ATTR-v en nuestra muestra y estudiar sus particularidades clínicas y distribución geográfica.			
3.- Metodología: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y unicéntrico de todos los pacientes diagnosticados de ATTR en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa desde septiembre de 2016 hasta el 31 de marzo de 2021. Se recogerán variables epidemiológicas, clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y pronósticas de la base de datos elaborada y anonimizada por la "Unidad de Amiloidosis Cardiaca" del Grupo de Investigación Básica de Medicina Interna. El análisis de los datos se realizará con el programa IBM SPSS Statistics.			
4.- Aspectos Éticos: Este Trabajo Fin de Máster forma parte de un trabajo de investigación ya aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA) y por la dirección de este mismo centro (Grupo de Investigación básica en Medicina Interna). La base de datos empleada fue elaborada una vez obtenido el consentimiento de los pacientes incluidos en el proyecto mencionado y ha sido sometida a un riguroso proceso de anonimización.			
5.- Conflicto de intereses: No existe conflicto de intereses.			

El presente documento es un formulario de solicitud para la realización de un proyecto de investigación, le sugerimos leer cuidadosamente cada uno de los rubros que contiene para garantizar que la información que proporcione sea completa.

Anverso del **Anexo I**: PE-03-1_Z3(X)_Rev.B_Solicitud para realizar Proyectos de Investigación en el Sector III.

Recursos solicitados:				
<input checked="" type="checkbox"/>	Revisión de historias clínicas	<input checked="" type="checkbox"/>	Uso de bases de datos	<input type="checkbox"/> Aplicación de encuestas
<input type="checkbox"/>	* Realización de pruebas diagnósticas	<input type="checkbox"/>	* Aplicación de tratamientos	<input type="checkbox"/> * Otros
*Nota: Describir el tipo de pruebas diagnósticas, tratamiento a utilizar o en su caso cualquier otro recurso solicitado.				
Duración y cronograma de actividades:				
El desarrollo de este Trabajo Fin de Máster comenzó en el mes de marzo de 2021 con una exhaustiva búsqueda bibliográfica en las bases de datos <i>Pubmed</i> y <i>Embase database</i> (marzo-abril). Tras ser revisados numerosos artículos se definieron hipótesis y objetivos y se diseñó la metodología de estudio más acorde a los mismos (abril-mayo). A continuación, se solicitó la evaluación por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) (mayo). La estadística, el análisis y discusión de los resultados y las conclusiones del proyecto se redactarán una vez se obtenga la aprobación por dicha institución (junio-agosto).				
Análisis de costes: (Especificar los costes derivados de la realización del Proyecto)				
Este proyecto no supone un gasto adicional al Servicio Aragonés de Salud ni al Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa por los motivos que se enumeran a continuación: no es receptor de ayudas económicas ni becas de instituciones exteriores, no precisa la realización de pruebas diagnósticas o de seguimiento adicionales a las ya realizadas ni recursos humanos extraordinarios, además de no otorgar compensación económica de ningún tipo a la investigadora principal.				
Firma del Solicitante:	Firma del Tutor:	Firma del Jefe de Servicio y/o Coordinador del Centro de Salud dónde se desarrolle:		
		 J. Lobo Hedo		
Lugar y Fecha				
En, Zaragoza, a 19 de Mayo de 2021				

Reverso del **Anexo I**: PE-03-1_Z3(X)_Rev.B_Solicitud para realizar Proyectos de Investigación en el Sector III.

LA SUBDIRECTORA MÉDICA
HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO LOZANO BLESA
DIRECCIÓN

Fdo.: María Victoria Villaverde Rovr

ANEXO 4: Memoria económica.



Avenida San Juan Boscá, 13. 50009 Zaragoza

MEMORIA ECONÓMICA-UTILIZACIÓN DE RECURSOS EN INVESTIGACIÓN

El fin de este documento es disponer de la información necesaria para garantizar un uso adecuado y eficiente de los recursos tales como tiempo de los profesionales, aparataje y dispositivos, pruebas complementarias, que son necesarios para desarrollar el proyecto. Indique si forman parte de los que se utilizan en la práctica clínica habitual del servicio en que lo va a desarrollar o si precisa de recursos y pruebas diagnósticas adicionales. Marque lo que proceda:

TÍTULO DEL PROYECTO: "Perfil clínico y pronóstico de la amiloidosis cardiaca por transtretina en un hospital de tercer nivel"

Uso de recursos:

	SI	NO
Dispone de financiación específica para el desarrollo del proyecto Especifique la fuente de financiación:		X
En caso afirmativo indique la cantidad y la procedencia de los fondos. En caso de convocatoria competitiva se debe adjuntar el presupuesto concedido desglosado		
¿Requiere colaboración de personal del Servicio para el desarrollo del Proyecto de Investigación?		X
En caso afirmativo indique el nombre y su función o actividad en el desarrollo del proyecto:		
¿Requiere participación del personal de otros Servicios para el desarrollo del Proyecto de Investigación?		X
En caso afirmativo indique el nombre y su función o actividad en el desarrollo del proyecto, y recoja la firma del Jefe de Servicio correspondiente:		
¿Requiere sólo pruebas diagnósticas utilizadas en la práctica clínica habitual para los pacientes incluidos en el estudio?	X	
¿Requiere pruebas diagnósticas adicionales a las de la práctica clínica habitual realizadas en el propio servicio?		X
En caso afirmativo indique cuáles. Valore el coste de las pruebas en el apartado 2		
¿Requiere pruebas diagnósticas adicionales a las de la práctica clínica habitual realizadas en otros servicios?		X
En caso afirmativo indique cuáles y haga constar la aceptación expresa del jefe del servicio o unidad. Valore el coste de las pruebas en el apartado 2		

1. Valoración coste pruebas diagnósticas adicionales a la práctica asistencial:

Prueba	Coste unitario	Nº pruebas	Coste total

2. Conformidad de los responsables de los servicios implicados (NECESARIA SIEMPRE):

Firma:	Firma:
Nombre: J. Ceballos	Nombre:

3. Conformidad de la Dirección/responsable del centro en que se desarrollará el proyecto (sólo es necesaria en caso de utilización de recursos adicionales):

Firma:
Nombre: