



Trabajo Fin de Grado

Actualizaciones en el Diagnóstico y Tratamiento de la Amiloidosis Cardiaca: a propósito de un caso.

Updates on the Diagnosis and Treatment of
Cardiac Amyloidosis: a case report.

Autora

Esther Sánchez Álvarez

Directoras

Dra. María José Luesma Bartolomé

Dra. Julia Blasco Oquendo

Departamento Anatomía e Histología Humanas

Colaboración especial

Dr. Sergio Sánchez Álvarez

Facultad de Medicina- Universidad de Zaragoza

Curso 2021-2022



ÍNDICE

1.	RESUMEN/ABSTRACT	1
2.	PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	3
3.	METODOLOGÍA.....	4
4.	INTRODUCCIÓN	6
4.1	CONCEPTO DE AMILOIDOSIS.....	6
4.2	HISTORIA DE LA AMILOIDOSIS.....	6
4.3	AMILOIDOGÉNESIS	6
4.4	NOMENCLATURA Y TIPOS DE AMILOIDOSIS CARDIACA.....	7
4.4.1	AMILOIDOSIS CARDIACA POR DEPÓSITO DE CADENAS LIGERAS	7
4.4.2	AMILOIDOSIS CARDIACA POR TRANSTIRETINA	8
4.4.2.1	FORMA HEREDITARIA (hATTR)	8
4.4.2.2	FORMA SALVAJE (wtATTR)	8
4.5	DIAGNÓSTICO TRADICIONAL: HISTOLOGÍA E INMUNIHISTOQUÍMICA	9
5.	FISIOPATOLOGÍA DE LA AFECTACIÓN CARDIACA.....	10
6.	PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO.....	12
7.	SOSPECHA DE AMILOIDOSIS CARDIACA.....	16
7.1	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	16
7.1.1	SÍNTOMAS CARDIOVASCULARES.....	16
7.1.2	SÍNTOMAS EXTRACARDIACOS	16
7.2	ELECTROCARDIOGRAMA	17
7.3	ECOCARDIOGRAMA	18
7.3.1	ECOCARDIOGRAMA CON ANÁLISIS DE STRAIN	19
7.4	RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA CON GADOLINIO	20
7.5	BIOMARCADORES CARDIACOS	21
8.	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DE AMILOIDOSIS CARDIACA.....	23
8.1	DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS AL	23
8.1.1	ESTUDIO HEMATOLÓGICO	23
8.1.2	BIOPSIA DIRIGIDA	23
8.2	DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS TTR	24
8.2.1	GAMMAGRAFÍA CON TECNECIO 99 O DERIVADOS	24
8.2.2	ANÁLISIS GENÉTICO	25
9.	ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO	26
9.1	AMILOIDOSIS CARDIACA AL.....	26
9.2	AMILOIDOSIS CARDIACA POR TRANSTIRETINA	26

10.	TRATAMIENTO.....	27
10.1	TRATAMIENTO SINTOMÁTICO	27
10.2	TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD.....	28
10.2.1	TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LA AMILOIDOSIS CARDIACA TIPO AL	28
10.2.2	TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LA AMILOIDOSIS CARDIACA TIPO ATTR.....	29
11.	DISCUSIÓN	30
12.	CONCLUSIONES	33
13.	BIBLIOGRAFÍA	34
14.	ANEXOS.....	38

LEYENDA DE ABREVIATURAS

AC: amiloidosis cardiaca.

AL: amiloidosis por depósito de cadenas ligeras.

TTR: transtiretina.

ATTR: amiloidosis por depósito de transtiretina.

hATTR: amiloidosis por depósito de transtiretina hereditaria.

wtATTR: amiloidosis por depósito de transtiretina tipo salvaje.

MM: mieloma múltiple.

MGUS: gammopathía monoclonal de significado incierto.

LB: linfoma de células B.

MW: macroglobulinema de Waldenström.

IC: insuficiencia cardiaca.

ECG: electrocardiograma.

ETT: ecocardíograma transtorácico.

RNMC: resonancia magnética cardíaca.

FEVI: fracción de eyeción del ventrículo izquierdo.

FA: fibrilación auricular.

BAV: bloqueo aurículo-ventricular.

BRHH: bloqueo de rama del haz de Hiss.

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

ARA II: agonistas de los receptores de angiotensina.

BB: betabloqueantes.

eGFR: filtración glomerular estimada.

CyBorD: Ciclofosfamida + Bortezomib+ Dexametasona.

DARA: Daratumumab.

RESUMEN/ABSTRACT

1. RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN

La amiloidosis cardiaca es una patología de desarrollo progresivo y pronóstico muy sombrío producida por el depósito de material amiloide en el espacio extracelular cardiaco. Esto conlleva a la evolución hacia una miocardiopatía restrictiva con alteraciones valvulares y de la conducción, que desemboca en fallo cardiaco y muerte de estos pacientes. Las formas más comunes se deben al depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulinas y la proteína transtiretina; esta última, a su vez, puede ser originada por mutaciones genéticas raras o ser consecuencia de una condición adquirida.

Tradicionalmente ha sido considerada una entidad infrecuente, con síntomas poco específicos y escasas opciones terapéuticas. Sin embargo, hoy se conoce que es una entidad mucho más común de lo que se suponía, e identificar este tipo de pacientes se ha convertido en una prioridad.

El objetivo del presente trabajo ha sido realizar un estudio en profundidad de las principales manifestaciones clínicas, de los resultados de pruebas de imagen y laboratorio, y conocer la población de riesgo ante la que sospechar esta enfermedad. Asimismo, revisar los principales métodos diagnósticos y sus novedades, con el fin de desarrollar un algoritmo sencillo que contribuya al aumento de la sensibilización del personal sanitario en esta patología. La metodología para conseguir dichos objetivos ha sido la realización de una revisión narrativa profunda además de servirnos de un caso clínico. Se propone un algoritmo diagnóstico con la última intención de aproximar a la práctica clínica los nuevos avances surgidos en este campo.

Igualmente, se ha recogido información sobre su monitorización y tratamiento, destacando las últimas actualizaciones terapéuticas, que han supuesto un cambio radical en su abordaje.

PALABRAS CLAVE: “Amiloidosis cardiaca” “patología infiltrativa” “miocardiopatía restrictiva” “alteraciones valvulares” “alteraciones de la conducción” “fallo cardiaco” “depósito de cadenas ligera” “depósito de transtiretina”.

ABSTRACT

Cardiac amyloidosis is a progressive disease with a very poor prognosis caused by the deposition of amyloid material in the cardiac extracellular space. This leads to progression to a restrictive cardiomyopathy with valvular and conduction disturbances, leading to heart failure and death in these patients. The most common forms are due to deposition of immunoglobulin light chains and transthyretin protein; the latter, in turn, can be caused by rare genetic mutations or be the consequence of an acquired condition.

It has traditionally been considered an uncommon entity, with non-specific symptoms and few therapeutic options. However, it is now known to be a much more common entity than previously assumed and identifying such patients has become a priority.

The aim of this review was to carry out an in-depth study of the main clinical manifestations, the results of imaging and laboratory tests, and to identify the population at risk in which this disease

should be suspected. Likewise, to review the main diagnostic methods and their new developments, with the aim of developing a simple algorithm that will contribute to increasing the awareness of healthcare personnel in this pathology. The methodology used to achieve these objectives was an in-depth narrative review and a clinical case study. A diagnostic algorithm is proposed with the ultimate intention of bringing new advances in this field closer to clinical practice.

Moreover, information has been collected on monitoring and treatment, highlighting the latest therapeutic updates that have led to a radical change in its approach.

KEY WORDS: "cardiac amyloidosis" "infiltrative pathology" "restrictive cardiomyopathy" "valvular abnormalities" "conduction disturbances" "heart failure" "light chain deposition" "transthyretin deposition".



PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

METODOLOGÍA

2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

Se realiza una revisión narrativa sobre la amiloidosis cardiaca con objetivo de aumentar la sensibilidad en su detección. Se trata de una patología altamente infradiagnosticada, que cursa con un pronóstico desfavorable a corto y medio plazo, conduciendo al final de la vida del paciente. Afortunadamente, en los últimos años han aparecido nuevas dianas terapéuticas que han permitido cambiar el curso de la enfermedad, mejorando su supervivencia.

Este trabajo se centra en el desarrollo de un algoritmo diagnóstico intuitivo y útil en la práctica clínica habitual, que permita mejorar el diagnóstico, la clasificación etiológica de esta patología e implementar el mejor tratamiento para cada uno de los casos y contribuir finalmente a mejorar su pronóstico.

Para ello, partiremos de unos conocimientos iniciales sobre qué es la amiloidosis, cómo se produce esta entidad, cuál es su fisiopatología a nivel cardiaco, cuándo debemos sospecharla, cómo confirmamos el diagnóstico, cuál es su pronóstico y de qué tratamientos disponemos hasta la fecha.

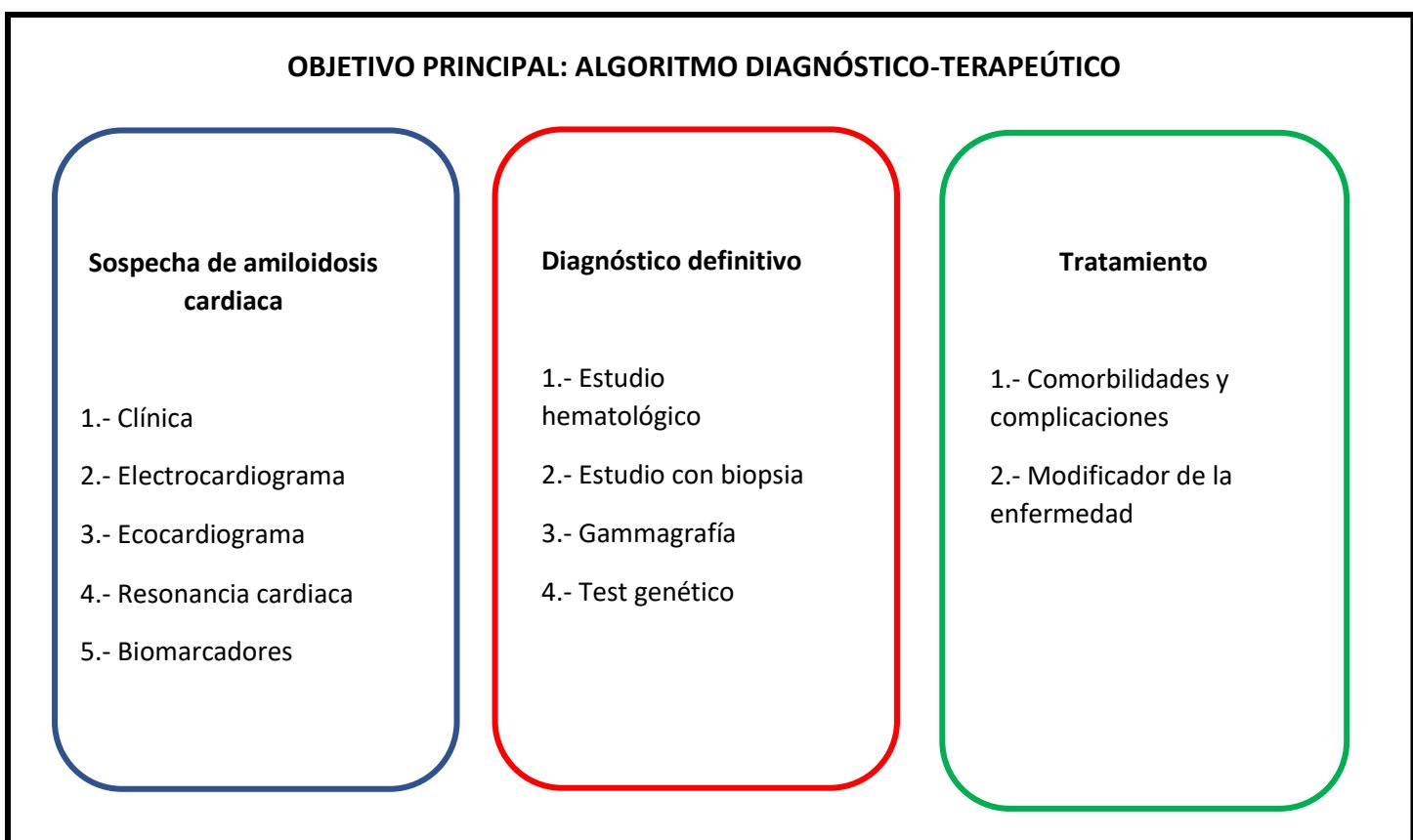


Figura 1. Diagrama conceptual de la estructura y objetivo del trabajo. Fuente propia.

3. METODOLOGÍA

Por un lado, se llevó a cabo una revisión bibliográfica narrativa en las diversas bases de datos Medline a través de la plataforma “PUBMED”, con el fin de recoger los resultados de los estudios publicados sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca.

Para ello se resumió el problema en una frase corta, con los aspectos más significativos, desechando aquellos términos que fuesen muy generales o poco precisos.

En la ejecución de la búsqueda, se han empleado los descriptores del MeSH (Medical Subject Headings), para usar unos términos controlados. También se emplearon operadores booleanos (AND); además de los límites (campos y fechas). Para poder emplear estas bases de datos, y por la escasa bibliografía existente con las palabras clave en castellano; se realizó la búsqueda bibliográfica con las mismas palabras clave escogidas traducidas al inglés de la siguiente manera: amyloidosis **AND** cardiac amyloidosis **AND** diagnosis **AND** treatment **AND** AL **AND** TTR.

- Pubmed: se obtuvieron 49 resultados de la base de datos de PubMed.

Para la búsqueda se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión explicados a continuación

- Criterios de inclusión:
 - Artículos publicados en los últimos 10 años.
 - Se dio preferencia a los artículos publicados en revistas cardiológicas.
 - Los idiomas de los trabajos de investigación o revisiones se limitaron a inglés o español.
 - Tipos de artículos: estudios clínicos retrospectivos y prospectivos, revisiones sistemáticas sobre estudios clínicos, revisión de literatura, guías de práctica clínica.
 - Que el resumen, refleje el tema de estudio, sea riguroso y despierte interés para la lectura del artículo completo.
- Criterios de exclusión:
 - Que el documento sea de pago.
 - Que el documento se encuentre en páginas restringidas.
 - Que el documento no se pueda descargar completo.
 - Que no cumpla los criterios de inclusión.
 - Que no esté publicado en bases de datos o revistas científicas reconocidas como tal.

Después de ejecutar los anteriores criterios de inclusión/exclusión a los artículos obtenidos tras la búsqueda primaria en Pubmed, los artículos resultantes fueron 22.



Figura 2. Diagrama de búsqueda en PubMed. Fuente propia.

Por otro lado, se buscaron guías de práctica clínica en las páginas oficiales de distintas sociedades científicas de Cardiología:

1. Sociedad Europea de Cardiología:
<http://www.escardio.org> > guías (<https://www.escardio.org/Guidelines>) > guías de práctica clínica (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clínicalpracticeguidelines>) > insuficiencia cardiaca (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clínicalpracticeguidelines/heartfailure>)
2. Sociedad española de Cardiología
<https://secardiologia.es/> > científico (<https://secardiologia.es/cientifico>) > guías (<https://secardiologia.es/cientifico/guias-clinicas>) > insuficiencia cardiaca y miocardiopatías (<https://secardiologia.es/cientifico/guias-clinicas/insuficiencia-cardiaca-y-miocardiopatia>)
3. Sociedad valenciana de cardiología:
<https://svcardio.org> > amiloidosis (<https://svcardio.org/amiloidosis>)

Finalmente, además de los 22 artículos obtenidos tras la búsqueda de revisión bibliográfica se analizaron también aquellos que apareciesen referenciados en el apartado amiloidosis cardiaca de las guías europeas de práctica clínica de insuficiencia cardiaca, así como del resto de artículos obtenidos. El cómputo global de artículos revisado fue 46 y 3 páginas web.

INTRODUCCIÓN

4. INTRODUCCIÓN

4.1 CONCEPTO DE AMILOIDOSIS

La amiloidosis comprende un grupo de afectaciones sistémicas caracterizados por la presencia de depósitos en distintos órganos de proteínas plegadas de manera anómala, que tienden a agregarse en forma de fibrillas amiloïdes insolubles y que producen una alteración estructural y funcional en los órganos en los que se depositan. Cuando este proceso implica el corazón hablamos de amiloidosis cardiaca, situación tradicionalmente considerada como rara, letal e intratable.

En los últimos años, han surgido importantes avances en su diagnóstico y tratamiento, convirtiéndola en una entidad de creciente interés y en continuo desarrollo, con la última finalidad de mejorar su pronóstico¹.

4.2 HISTORIA DE LA AMILOIDOSIS

La amiloidosis resultó ser una entidad desconocida hasta que pudo describirse en las primeras autopsias. Fueron autores como Glisson, Malpighi o Porta quienes a lo largo de los siglos XVII y XVIII describieron el aumento de tamaño y consistencia de determinados órganos (sobre todo hígado, bazo y riñones) en autopsias de pacientes fallecidos, describiendo el aspecto macroscópico de estos órganos como “similar a la cera”.

Posteriormente, en el siglo XIX, es Virchow, un importante histólogo de la época, quién se aproxima más al conocimiento de esta patología, describiendo en los tejidos de órganos afectos una importante cantidad de depósito de una sustancia por entonces desconocida, y que a partir de ese momento recibió el nombre de amiloide, por su similitud con el almidón al ser observada al microscopio óptico (del latín *amylum*, almidón)^{2,3}.

Durante los siguientes años y hasta la actualidad, se ha continuado estudiando estos depósitos, su etiología y repercusiones en los órganos implicados.

4.3 AMILOIDOGÉNESIS

Por amiloidogénesis entendemos el proceso dinámico mediante el cual determinadas proteínas o péptidos de naturaleza soluble presentes en nuestro organismo, como consecuencia de determinados factores, alteran su conformación interna y se pliegan de manera anómala. Estas proteínas adquieren una disposición característica en hoja plegada β , que hace que se vuelvan disfuncionales, además de hidrófobas, insolubles y resistentes a la degradación. Estas características aportan mayor susceptibilidad a la agregación, produciéndose depósitos que precipitan a nivel del órgano en el que se han formado o, más comúnmente, en diversos órganos a distancia^{4,5}.

En condiciones normales, existen mecanismos intra y extracelulares que regulan la producción de péptidos anormales y disfuncionales, y son capaces de eliminarlos. Tanto la sobreproducción de amiloide, como el fallo de estos sistemas de regulación están implicados en su

etiopatogenia⁴. Independientemente del motivo, el resultado es la incapacidad de eliminar la totalidad del material proteico anómalo, lo que permite que este se organice y se agregue bajo forma de protofibrillas, que confluyen constituyendo los depósitos de amiloide finales⁴. El modo en el que estos depósitos extracelulares produce deterioro en la función orgánica sigue siendo un campo de investigación en la actualidad.

Tradicionalmente se ha considerado que la formación de estos agregados y su depósito tanto a nivel extracelular como intracelular era la causa subyacente del deterioro orgánico, debido al estrés mecánico y alteraciones estructurales que esto conlleva. Sin embargo, estudios más recientes apuntan hacia la hipótesis de que además pueda existir un proceso de citotoxicidad celular, produciendo un estrés bioquímico que conlleve a la muerte celular y atrofia de las células vecinas⁵.

4.4 NOMENCLATURA Y TIPOS DE AMILOIDOSIS CARDIACA

El origen de estas proteínas con potencial amiloidogénico es amplio, y hasta el momento se han descrito 36 tipos diferentes, que darán nombre al tipo de amiloidosis que produzcan. Como la nomenclatura de esta enfermedad ha sufrido diversas variaciones a lo largo de su historia, para llegar a un consenso, la Sociedad Internacional de Amiloidosis (ISA) establece unas guías en 2018 en las que resume que, en la práctica médica, cuando se haga referencia a esta enfermedad se utilizará la inicial mayúscula “A” y se seguirá por un sufijo derivado del nombre de la proteína precursora. Además, si en su origen existe una proteína mutada se añadirá el prefijo “h” (de hereditario), y en caso de que se conozca el origen de la afectación proteica concreta, esta también se especificará como prefijo. Cuando la proteína que la origina no sea mutada, se utilizará el prefijo “wt” de “wild type” o proteína salvaje⁶.

Las dos formas más relevantes de amiloidosis cardiaca son:

4.4.1 AMILOIDOSIS CARDIACA POR DEPÓSITO DE CADENAS LIGERAS

De entre todas las amiloidosis cardíacas, la más frecuente es la producida por depósito de cadenas ligeras kappa o lambda (AC-AL) y cuenta con el peor pronóstico de todas, con una supervivencia media de entre 6 y 12 meses desde el diagnóstico¹.

En este tipo de amiloidosis cardíaca, la proteína amiloide de depósito deriva en la mayor parte de los casos, de un clon de células plasmáticas que genera un aumento en la producción de cadenas ligeras de inmunoglobulinas kappa o lambda anómalas. Esta situación suele encontrarse mayoritariamente asociada a procesos hematológicos como el mieloma múltiple (MM), gammopathy monoclonal de significado incierto (MGUS), linfoma de células B (LB), macroglobulinemia de Waldenström (MW) y otras discrasias de células plasmáticas^{7,8}.

Estas cadenas ligeras anómalas pueden formar depósitos limitados al órgano donde han sido producidas (AL localizada) o ser secretados al torrente sanguíneo y afectar distintos órganos (AL sistémica), principalmente riñones y corazón.

La amiloidosis cardíaca se observa en el contexto de una amiloidosis sistémica en un 85% de los casos, mientras que la afectación aislada representa menos de un 5%. No obstante, posiblemente estos datos no sean correctos ya que se trata de una condición infradiagnosticada por la rápida progresión al fallecimiento de pacientes en los que no constaba su presencia¹.

4.4.2 AMILOIDOSIS CARDIACA POR TRANSTIRETINA

En segundo lugar, se encuentra la amiloidosis cardiaca por depósito de transtiretina (AC-ATTR), donde la proteína anómala es la transtiretina (TTR), proteína tetramérica de síntesis hepática encargada de transportar la hormona tiroidea y el retinol. Esta a su vez se puede dividir en dos formas, hereditaria y “wild type” o senil⁹.

4.4.2.1 FORMA HEREDITARIA (hATTR)

Sigue una herencia de tipo autosómico dominante con penetrancia variable, en la cual se han descrito más de 120 mutaciones distintas en el gen de la transtiretina, localizado en el cromosoma 18. En la tabla 1 se recogen las principales mutaciones de dicho gen y sus características.

Tabla 1. Principales mutaciones en el gen de la transtiretina. Modificado de Kittleson, MM. et al. 2020 ⁹.

Tipo de Amiloidosis	Edad	Sexo	Etnia	Afectación cardiaca	Afectación extra cardiaca
VAL 30MET (V30M) O PV50M	<30 en inicio precoz >60 en inicio tardío	F>M	Portugueses, Japoneses y suecos	Alteración de la conducción > fallo cardiaco	Neuropatía periférica Neuropatía autonómica
VAL122IIE (PV142I)	60-65	M>F	Afro-Americanos Afro-Caribeños	Común	Neuropatía periférica Síndrome del túnel del carpo bilateral
THR60ALA	>60		Irlandeses	Común	Neuropatía periférica y autonómica

Su prevalencia global es baja, demostrándose una distribución endémica. En Europa, la incidencia global de esta enfermedad es de $< 0,1 \times 100.000$ habitantes, existiendo zonas como Mallorca o Huelva donde la prevalencia aumenta hasta 5×100.000 habitantes¹⁰. Otro ejemplo de este tipo de distribución sería la relacionada con la mutación Val122Ile (pV142I), que es casi exclusivamente observada en individuos del oeste africano y ocurre en un 3-4%, o la relacionada con la mutación VAL 30Met (V30M), más común en portugueses, japoneses y suecos¹¹.

La afectación orgánica varía en función de la mutación, encontrándose así variantes que además de su presentación cardiaca, cuentan con síntomas en otros sistemas, como ciertos síndromes familiares de polineuropatía amiloide. La supervivencia media en este grupo es de 3-5 años desde el diagnóstico¹¹.

4.4.2.2 FORMA SALVAJE (wtATTR)

En este caso la secuencia génica que codifica la para la proteína TTR es normal, y su alteración se produce de manera esporádica y bajo mecanismos inciertos relacionados con la edad, posiblemente consecuencia de alteraciones en los sistemas de degradación de la sustancia amiloide^{12,13}.

Respecto a la afectación cardiaca de este tipo de amiloidosis, su incidencia real es desconocida debido a su infradiagnóstico y a la falta de registros específicos. Sí se conoce que su prevalencia aumenta con la edad: hasta un 25% de los pacientes por encima de 80 años tienen deposición amiloide demostrable por histopatología en autopsias, podría estar presente en el 13-16% de

pacientes con estenosis severa aórtica, en el 13% de pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada y en torno al 5% de los pacientes en quienes se presuponía una miocardiopatía hipertrófica¹⁴.

Su incidencia está aumentando debido al envejecimiento de la población, a los métodos diagnósticos emergentes y aumento de su sospecha por parte del personal sanitario^{12,14}. Cuenta con una supervivencia media de entre 10-15 años desde el momento diagnóstico¹¹.

4.5 DIAGNÓSTICO TRADICIONAL: HISTOLOGÍA E INMUNIHISTOQUÍMICA

Para establecer el diagnóstico de amiloidosis, tradicionalmente era mandatorio la realización de una biopsia dirigida y la visualización de los depósitos de amiloide.

En la elección del sitio de biopsia, para las amiloidosis localizadas sólo se podrá tomar la muestra en el órgano implicado, mientras que, en las amiloidosis sistémicas, el tejido biopsiado puede ser elegido tratando de ser lo menos invasivo posible. De este modo, en una primera aproximación a la enfermedad se podrá biopsiar un tejido sustitutivo como grasa abdominal, médula ósea o recto, teniendo en cuenta que, pese a que la sensibilidad de estas localizaciones es razonable (60-80%) es inferior a la realizada sobre un órgano clínicamente afectado (100%). Esta muestra, cuando es sometida a la tinción de rutina hematoxilina-eosina revela la existencia de depósitos extracelulares “amorfos” eosinofílicos. No obstante, esta tinción no nos permite visualizar estos depósitos en la etapa temprana de la enfermedad y, sobre todo, no es específica para los depósitos amiloides^{15,16}.

El diagnóstico definitivo lo aportan las características que se pueden observar cuando la muestra es sometida a tinciones específicas como la tinción Rojo Congo, donde los depósitos de amiloide aparecerán de color rojo o rosa salmón. La sensibilidad de esta prueba aumenta notablemente cuando además se examina la muestra bajo luz polarizada, adquiriendo una característica birrefringencia verde manzana, observable en la figura 3. Esta es la técnica de elección o “gold standard” para el diagnóstico de amiloidosis^{15,16}.

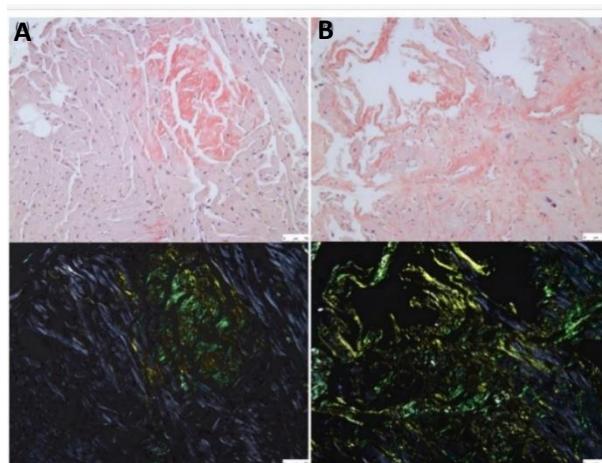


Figura 3. Biopsia de tejido miocárdico de dos pacientes con amiloidosis cardiaca. A: Amiloidosis por transtiretina. **B:** amiloidosis por cadenas ligeras. En las imágenes superiores bajo tinción Rojo Congo y en las inferiores bajo luz polarizada, observándose la birrefringencia “verde manzana”. Fuente Martinez, A. et al. 2018 ¹⁵.

Además de la visualización microscópica, es muy importante la tipificación de la proteína amiloidógena. Para ello, existen dos métodos: técnicas de inmunohistoquímica que utilizan anticuerpos específicos marcados contra las proteínas más comunes y la espectrometría de masas, técnica que ha superado en especificidad y precisión a la anterior y que es considerada en la actualidad como técnica de referencia^{7,15,16}.

5. FISIOPATOLOGÍA DE LA AFECTACIÓN CARDIACA

La fisiopatología de la amiloidosis cardiaca es la propia de una miocardiopatía infiltrativa. Las fibrillas amiloides se depositan en el tejido cardíaco a nivel extracelular, entre los miocitos sanos, y generan una serie de alteraciones estructurales que desembocan en un aumento del grosor y rigidez de la pared biventricular. La dilatación de cavidades es excepcional y aparecerá en etapas tardías de la enfermedad.

Este acúmulo produce una alteración de la compliancia cardíaca, ya que la capacidad de relajación miocárdica durante la diástole se ve limitada, y consecuentemente desemboca en una reducción del volumen telediastólico ventricular, con presiones de llenado muy elevadas. Este aumento de presiones produce también una dilatación biauricular significativa. La infiltración amiloide no es exclusiva a nivel miocárdico, sino que se produce a lo largo de todas las estructuras anatómicas cardíacas: válvulas cardíacas, aparato subvalvular, circulación coronaria (epicárdica y microvascular) y sistema de conducción¹⁷.

Parece que existen diferencias en la disposición de las fibrillas amiloides entre ambos tipos de amiloidosis. Así, en la ATTR se supone una predominancia de infiltración nodal, mientras que la AL tiende a depositarse con mayor frecuencia de manera subendocárdica difusa, afectando más frecuentemente las arteriolas cardíacas y al endotelio coronario^{1,17,18}.

En la figura 4 se resume la fisiopatología de la amiloidosis cardiaca y sus principales repercusiones sobre las estructuras cardíacas.

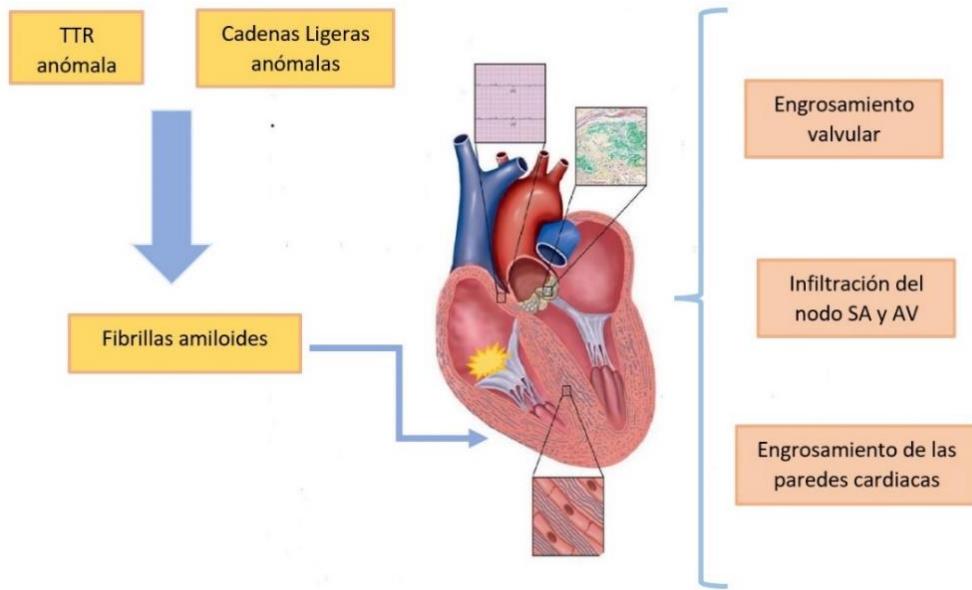


Figura 4. Resumen de la fisiopatología de la amiloidosis cardiaca y sus principales repercusiones. TTR: Transtiretina; SA: sinoauricular; AV: aurículo-ventricular. Modificado de Ternáculo, J. et al. 2019¹⁹.

El hecho de que la severidad clínica de la AL sea mayor que el de ATTR, ha hecho a distintos autores plantearse la posibilidad de que en este tipo de amiloidosis cardiaca exista algún mecanismo adicional que contribuya en la patogénesis. Si bien no se conocen con exactitud los mecanismos fisiopatológicos, distintos estudios sugieren que en la AL existen también mecanismos citotóxicos en relación con el efecto oxidativo que produce el depósito de determinadas cadenas ligeras, produciendo vasoconstricción arteriolar y apoptosis¹.

A continuación, se va a presentar un caso clínico, en el que se reflejan las características de esta patología y el esquema a seguir para el diagnóstico de la misma.

6. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Varón de 49 años que ingresa en el servicio de Cardiología por Insuficiencia cardiaca.

ANTECEDENTES PERSONALES:

1.- Factores de riesgo cardiovascular: Exfumador desde 2008.

2.- CARDIOLÓGICOS:

- **Estudio de disnea en 2020**
 - o Ecocardiograma transtorácico (ETT): sin alteraciones.
 - o Ergometría: positiva clínica y electrocardiográfica a baja carga.
 - o Pro-BNP: normal.
 - o Coronariografía: sin lesiones coronarias significativas, pero test de acetilcolina positivo.

3.- OTROS

- **Vacunado de COVID**
- **Intervenciones quirúrgicas: cirugía plástica facial tras accidente.**

4.- TRATAMIENTO HABITUAL:

- **Ranexa 500mg cada 12h**
- **Nitroplast 10mg parche cada 24h**
- **Procoralan 5mg comida**
- **Atrovastatina 40 mg noche**
- **Diltiazem 60mg desayuno, comida y cena.**

Motivo del ingreso

Acude a urgencias con disnea progresiva hasta hacerse de mínimos esfuerzos (NYHA III/IV, andar por casa) de aproximadamente 1 mes de evolución. Asocia ortopnea a 45º, edematización de miembros inferiores, crisis de disnea paroxística nocturna y descenso de volumen de diuresis. No presenta dolor torácico, ni palpitaciones o síncope. Buena cumplimentación de medicación, con tendencia a hipotensión. Sin semiología infecciosa por aparatos.

Exploración física: TA 104/60mmHg, FC 80lpm, saturación con FiO₂ 21%: 90%. Auscultación Cardiaca: ritmo regular, sin soplos audibles. Auscultación Pulmonar: hipoventilación en campo medio-basal derecho con crepitantes en base izquierda. Miembros inferiores: edemas bitibiales marcados.

Pruebas complementarias en urgencias:

- **Electrocardiograma (ECG):** Ritmo sinusal a 75 lpm, intervalo PR alargado (220 ms), complejo QRS 110 ms, con patrón pseudo Q anterior y descenso difuso del segmento ST en cara inferolateral (ver figura 5).
- **Radiografía simple de tórax en proyección anteroposterior y lateral:** Moderado derrame pleural derecho. Pequeño derrame pleural izquierdo (ver anexo 1).
- **Analítica:**
 - I. **Hemograma:** Hb 13 g/dL, leucocitos $10,1 \times 10^9/L$ (75% N; 13,1% L; 10,1% M; 0,6% E; 1,2% B), Plaquetas $314 \times 10^9/L$.
 - II. **Bioquímica:** glucosa 101 mg/dL, Na+ 135 mEq/L, K+ 5,1 mEq/L, Cl- 101 mEq/L, urea 68mg/dL, creatinina 1.33 mg/dL.
 - III. **Marcadores de daño miocárdico:** Troponina I: 86 ng/L, NT-proBNP: 10669.0 pg/mL.

Juicio diagnóstico urgencias:

Paciente con clínica y exploración compatibles con insuficiencia cardiaca. Radiografía con signos de congestión, ECG patológico y elevación de proBNP. Se decide ingreso en el servicio de Cardiología como Insuficiencia cardiaca descompensada para estudio y tratamiento.

Evolución durante ingreso

Se inicia tratamiento deplectivo con buena respuesta diurética en las primeras 24h a furosemida intravenosa. Se decide completar estudio diagnóstico mediante ecocardiograma transtorácico.

- **ETT:** Hipertrofia ventricular concéntrica moderada-grave, con aumento de refringencia de predominio septal y lateral mediobasal. Ventrículo izquierdo de volúmenes normales y función sistólica levemente reducida (FEVI 50%). Ventrículo derecho con hipertrofia leve-moderada y de diámetros conservados. Válvulas normofuncionantes (ver figura 6).

Ante los resultados obtenidos en el ETT se decide ampliar el estudio con “STRAIN INDEX”: (Strain VI global -9%). Destaca la presencia de segmentos apicales conservados en patrón de ojo de buey, sugestivo de amiloidosis (ver figura 7).

Conclusión: Hallazgos compatibles con miocardiopatía restrictiva, probable amiloidosis.

Ante la sospecha de enfermedad infiltrativa cardiaca se decide solicitar Resonancia Magnética cardiaca (RMNC).

- **RM cardiaca morfológica:** (Ver figura 8) Ventrículo izquierdo no dilatado con hipertrofia concéntrica grave y función sistólica levemente deprimida. Ventrículo derecho no dilatado, con hipertrofia de su pared libre y función sistólica levemente reducida. Aurículas gravemente dilatadas. Patrón de realce tardío de gadolinio que afecta la región subendocárdica de manera global, con afectación de ambos ventrículos, y afectación también de ambas aurículas, con mayor grado de transmuralidad a nivel de segmentos septales basales.

Conclusión: Hallazgos de resonancia compatibles con patología infiltrativa cardiaca tipo amiloidosis, con disfunción biventricular leve.

Ante estos resultados compatibles con miocardiopatía restrictiva (probable amiloidosis), se decide realizar estudio etiológico de amiloidosis mediante la realización de gammagrafía y detección de cadenas ligeras en sangre y orina.

- **Estudio de cadenas ligeras en suero y orina:** pico monoclonal IgD lambda tanto en sangre de 0,89 g/dl como en orina de 1,68 g/24 h.
- **Gammagrafía con Tecnecio:** No se detecta actividad ni depósito de difosfonatos en miocardio. (ver anexo 2).

Resumen diagnóstico

Paciente varón de 49 años, con antecedentes de angina microvascular que ingresa en Cardiología por insuficiencia cardiaca en contexto de miocardiopatía restrictiva con pruebas complementarias compatibles con enfermedad por depósito, posible amiloidosis. Se realiza un estudio dirigido a descartar o confirmar la etiología de la misma, sin objetivarse captación en la gammagrafía con Tecnecio y con presencia de pico monoclonal de cadenas ligeras en sangre y orina, todo ello compatible con una amiloidosis cardiaca tipo AL.

Colaboración multidisciplinar

Se decide realizar interconsulta al servicio de Hematología para completar el estudio mediante biopsia y obtener confirmación histopatológica.

- **Biopsia piel:** sin hallazgos significativos
- **Biopsia de grasa abdominal:** sin hallazgos significativos. Negativo para tinción de Rojo Congo.
- **Biopsia de médula ósea:** infiltración de la médula ósea por células plasmáticas con restricción de cadenas ligeras lambda que sugiere mieloma.

Finalmente, y dado que no hay confirmación de amiloidosis en las muestras remitidas se decide realizar biopsia endomiocárdica:

- **Biopsia endomiocárdica:** infiltración por material amorfó amiloide de fibras musculares cardíacas. Rojo Congo positivo. Amiloidosis cardíaca.
Estudio inmunohistoquímico: Transtiretina negativa. Kappa negativa, Amiloide A débilmente positivo, Lambda positivo.

Se confirma el diagnóstico de amiloidosis cardiaca tipo AL secundaria a mieloma múltiple.

Alta de Cardiología

Tras finalizar proceso diagnóstico y dada la evolución favorable, con diuresis adecuada, descenso de signos de congestión sistémica (ver anexo 3), mejoría de parámetros bioquímicos y buena tolerancia a medicación oral se procede a alta con control por consultas externas de Cardiología y Hematología para inicio de tratamiento activo del mieloma.

Tratamiento al alta:

- Furosemida 40mg en desayuno y comida
- Espironolactona 100mg en comida
- Bisoprolol 2,5mg medio en desayuno y medio en cena
- Atorvastatina 40mg en cena
- Empaglificina 10mg en desayuno
- Ranolazina 375mg en desayuno y cena

Evolución posterior

En los siguientes 3 meses el paciente precisa de 2 nuevos ingresos, el primero de ellos bajo motivo de insuficiencia cardiaca congestiva descompensada e insuficiencia renal crónica agudizada tras inicio de tratamiento con quimioterapia. El segundo en el contexto de shock cardiogénico refractario (estadio D) sin respuesta a tratamiento, falleciendo 3 meses después del diagnóstico definitivo de amiloidosis cardiaca tipo AL .



SOSPECHA DE AMILOIDOSIS CARDIACA

7. SOSPECHA DE AMILOIDOSIS CARDIACA

A continuación, se expondrán los síntomas clínicos más típicos de amiloidosis cardiaca y las alteraciones que esta presenta en las principales pruebas complementarias utilizadas en servicio de cardiología. En relación con estas últimas, se debe destacar que ninguna de ellas permite un diagnóstico definitivo de amiloidosis cardiaca, pero sí tienen un papel fundamental en su sospecha. Conocerlos y detectarlos supondrá un aspecto muy importante para agilizar su diagnóstico.

7.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

7.1.1 SÍNTOMAS CARDIOVASCULARES

La manifestación más típica es la de una insuficiencia cardiaca con fracción de eyección (FEVI) preservada (>50%) que, en fases iniciales, puede permanecer asintomática o debutar con síntomas como fatiga, debilidad, intolerancia al ejercicio o disnea de moderados esfuerzos. Cuando la enfermedad progresá, pueden encontrarse síntomas de fallo cardíaco tales como ortopnea, disnea paroxística nocturna, edema de extremidades inferiores y ascitis²⁰.

No es extraño que la enfermedad debute con alteraciones de la conducción cardíaca y arritmias, principalmente en forma de fibrilación auricular (FA), pero también bloqueos aurículo-ventriculares (BAV), bloqueos de rama del haz de Hiss (BRHH) u otros trastornos de conducción intracardíaca.

La presencia de patología valvular es otro hallazgo frecuente, con estenosis o insuficiencia de las válvulas, que contribuyen al desarrollo de insuficiencia cardíaca¹⁹. Los depósitos de amiloide también afectan a la circulación coronaria, apareciendo clínica de angina.

7.1.2 SÍNTOMAS EXTRACARDIACOS

Acompañando a los síntomas cardiovasculares, podemos encontrar síntomas sistémicos producto del depósito amiloide en distintos órganos, que a menudo debutan mucho antes y con manifestaciones más llamativas que las de la afectación cardíaca.

Así, en la amiloidosis tipo AL, existe una importante afectación del riñón, encontrando proteinuria en rango nefrótico, con hipoalbuminemia plasmática que puede desencadenar una situación de edemas periféricos y progresar en ocasiones a fallo renal. Si el sistema neurológico se ve afectado, lo más típico es la aparición de polineuropatía periférica sensitivo-motora. La afectación de piel y mucosas es bastante llamativa y distintiva de este tipo de amiloidosis, pudiendo encontrar así macroglosia con distintos grados de afectación y dificultades para el tragado o hematomas periorbitarios tras traumatismos menores o realización de ejercicio²¹.

En el caso de wtATTR, pese a que el cuadro que produce es principalmente cardíaco, podemos destacar la presencia o antecedentes de síndrome de túnel carpiano bilateral en hasta un 70% de los pacientes. La rotura atraumática del tendón del bíceps está presente en un 33% de ellos, y la estenosis del canal lumbar también se encuentra descrita^{21,22}.

En relación con la hATTR, las manifestaciones clínicas van a depender de la mutación y el patrón de herencia que la origine. Por lo general, su cuadro de presentación es bastante similar al de la

wtATTR pero las manifestaciones neurológicas suelen ser más pronunciadas, típicamente como una polineuropatía periférica simétrica sensitiva y motora. La clave podemos encontrarla en la presencia de casos de amiloidosis familiar, si bien, debido al patrón de herencia esta no suele ser muy llamativa²².

Destacar también la mala tolerancia de estos pacientes a fármacos anti-remodelado como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), agonistas de los receptores de angiotensina (ARA II) o betablockantes (BB), con desarrollo de hipotensión marcada o bradicardia a dosis bajas²³.

7.2 ELECTROCARDIOGRAMA:

El electrocardiograma es una buena prueba de aproximación a cualquier patología cardiaca; se trata de una prueba rápida, sencilla y ampliamente utilizada, que puede revelar datos como los que se exponen a continuación.

Lo primero a destacar sería la presencia de complejos QRS de bajo voltaje, (figura 5) más típicamente descritos en pacientes con amiloidosis tipo AL (50%) que ATTR (25%)^{1,15}. Esta presencia de bajos voltajes, en lo que *a priori* se trata de una patología que cursa con engrosamiento ventricular, se explica porque el aumento de grosor de la pared es debido a una infiltración extracelular y no a una verdadera hipertrofia muscular, donde sí se verían voltajes aumentados^{12,24}.

La onda “p” sin embargo, puede verse alterada en su morfología, apareciendo prolongada, como consecuencia del enlentecimiento en la conducción auricular por la infiltración amiloide¹. También podemos encontrar en el ECG de estos pacientes arritmias cardíacas, especialmente de tipo FA o bloqueos AV, producto de la fibrosis auricular y del sistema de conducción aurículo-ventricular respectivamente.

Se ha descrito la presencia del llamado patrón “pseudo-infarto” (figura 5), definido como presencia de onda Q patológica en dos o más derivaciones contiguas en ausencia de antecedentes de patología isquémica, que siempre nos tiene que hacer sospechar esta patología^{23,25}.

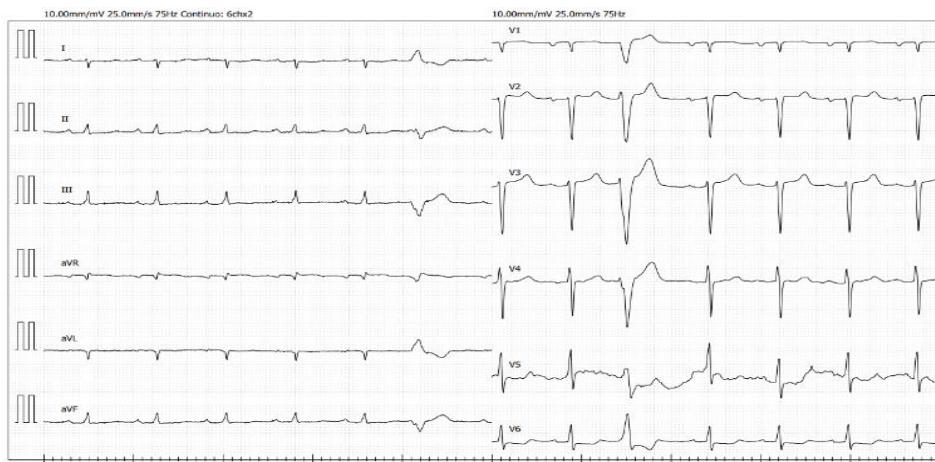


Figura 5. Electrocardiograma de paciente diagnosticado de amiloidosis cardiaca. Complejos QRS de bajo voltaje, patrón pseudo Q anterior, con descenso difuso del segmento ST en cara inferolateral. Fuente propia, del caso cedido por el Dr. Sánchez.

7.3 ECOCARDIOGRAMA

La ecocardiografía tradicional resulta una herramienta fundamental en el estudio de cualquier patología cardiaca, y del mismo modo lo es en el caso de la amiloidosis, donde nos permite obtener determinados signos de sospecha, especialmente con la implementación de nuevas técnicas específicas, como el “strain imaging”.

Durante la realización de una ecocardiografía transtorácica (ETT) se encontrarán datos compatibles con miocardiopatía restrictiva, representados en la figura 6.

A nivel morfológico, se observa una imagen de hipertrofia biventricular concéntrica, en la que la medición del grosor de la pared ventricular izquierda habitualmente excede los 15 mm, con un ventrículo no dilatado o incluso reducido, sin patología valvular o hipertensión arterial significativa que justifique estas alteraciones¹⁵. El grosor de la pared ventricular es habitualmente mayor en la ATTR en el momento del diagnóstico, ya que los pacientes con AL desarrollan sintomatología antes. No obstante, este dato no permite diferenciar la etiología del proceso.

Además, la ecogenicidad cardiaca en la AC se encuentra aumentada y la textura del miocardio presenta un distintivo patrón granular o “granular sparkling”. Otras alteraciones morfológicas son el engrosamiento valvular, dilatación biauricular con posible presencia de algún trombo y derrame o exudado pericárdico descrito en aproximadamente el 50% de los casos^{26,27}.

Aparece un patrón claro de disfunción diastólica ventricular desde estadios tempranos, que irá evolucionando conforme avance la enfermedad, llegando a presentar una restricción miocárdica (patrón E>A con un cociente E/A > 2 con tiempo diastólico de E (TDE) menor de 200, una relación E/E'>14, dilatación auricular y signos indirectos de aumento de presión en arteria Pulmonar). El componente sistólico se mantiene estable pero ineficaz, con fracción de eyección preservada (>50%)²⁷.

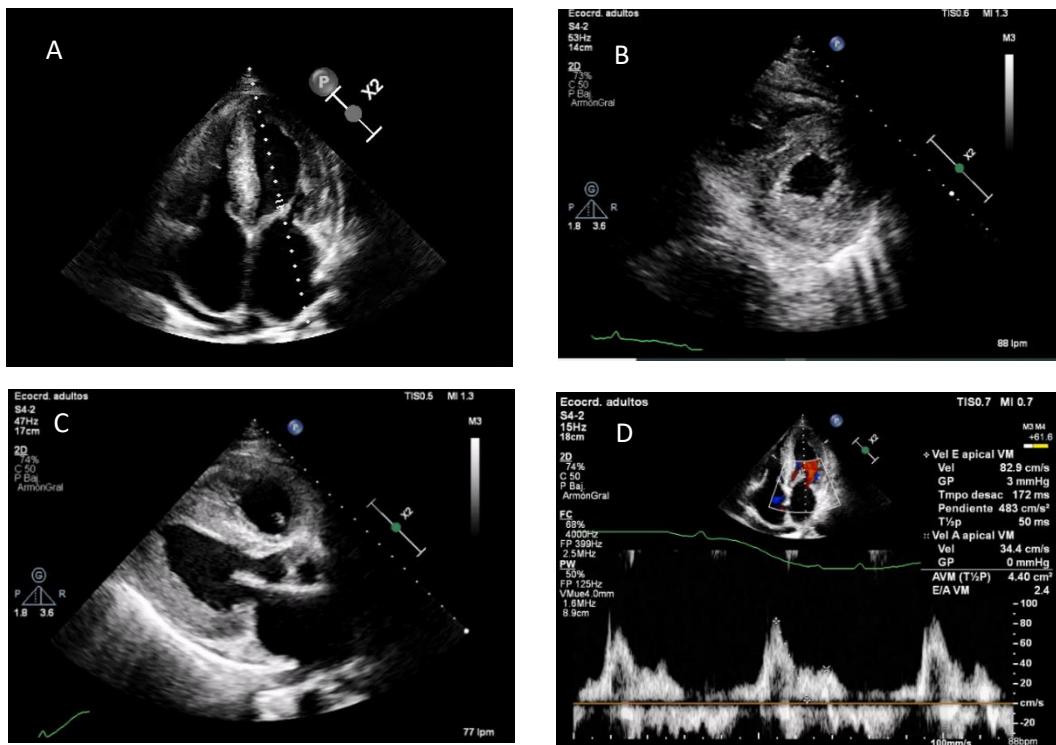


Figura 6. Ecocardiograma transtorácico de paciente diagnosticado de amiloidosis cardiaca. Se observa en las imágenes A, B y C hipertrofia biventricular concéntrica con dilatación de ambas aurículas y aumento de refringencia de la superficie cardiaca. Imagen D: Patrón de restricción miocárdica (onda E>A). Fuente propia, del caso cedido por el Dr. Sánchez.

7.3.1 ECOCARDIOGRAMA CON ANÁLISIS DE STRAIN:

La verdadera distinción nos la ofrece el examen strain, que estudia los parámetros de deformación miocárdica. En concreto, el valor más estandarizado es el strain longitudinal, que refleja el grado de acortamiento en sentido base-áplex de la cavidad ventricular. Como la longitud sistólica es menor que la longitud diastólica, el porcentaje de la deformación se expresa como negativo.

En esta patología, al realizar un análisis del strain de 17 segmentos cardíacos, encontramos una deformación conocida como “apical sparing”. Esta consiste en variaciones regionales en el strain de la base al áplex cardiaco, observando, mediante un código de colores, que el strain se mantiene preservado en las regiones apicales y existe una reducción significativa en los segmentos medios y basales. Esta imagen es conocida como imagen “en ojo de buey” y se encuentra representada en la figura 7^{21,23,26,28}.

Cuando el cociente entre el strain longitudinal apical y el de los segmentos medios y basales es >1.0 podemos diferenciar a los pacientes con amiloidosis cardiaca de otras causas de hipertrofia ventricular con una sensibilidad del 93% y especificidad del 82%^{26,27,28}.

Múltiples estudios recientes han demostrado que estas alteraciones en el strain pueden ser un predictor precoz de la amiloidosis cardiaca, incluso antes de que los síntomas de fallo cardiaco congestivo se manifiesten y que se encuentra presente tanto en pacientes con AC-AL como en aquellos con AC-ATTR²⁸.

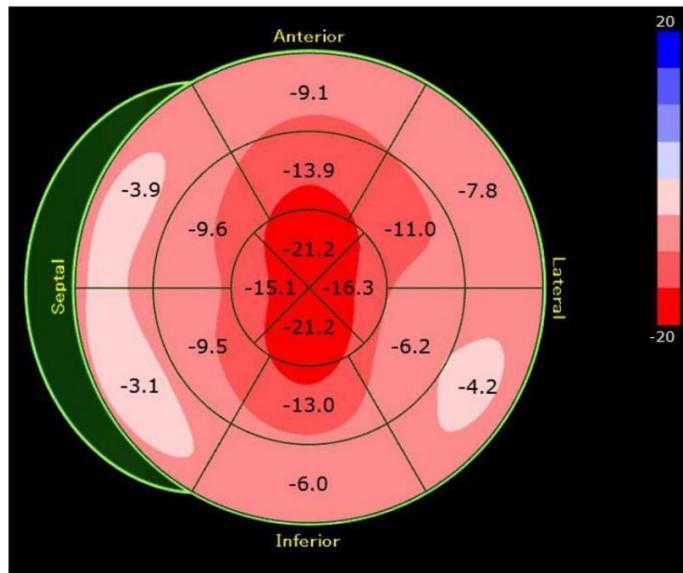


Figura 7. Patrón “apical sparing” en paciente diagnosticado de amiloidosis cardiaca. Se observa la imagen “en ojo de buey” visualizado en el examen strain de 17 segmentos cardiacos de un paciente con amiloidosis. Fuente propia, del caso cedido por el Dr. Sánchez.

7.4 RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA CON GADOLINIO

Esta técnica ha ganado mucho peso en los últimos años, ya que permite una evaluación morfológica, tisular y del espacio intracelular, detectando patrones sugestivos de infiltración cardiaca, en este caso amiloidosis. Presenta una sensibilidad del 84% y una especificidad del 92% para amiloidosis cardiaca^{22,29,30}.

A nivel morfológico se encontrarán datos similares a los presentes en la ecografía.

Tras la infusión de contraste con gadolinio, se obtiene un patrón de realce tardío en anillo, difuso y transmural³¹, representado en la figura 8. En condiciones normales, el gadolinio no se acumula a nivel tisular; cuando existen alteraciones en la membrana celular o depósitos de fibrosis extracelular se produce una retención del contraste que se mantiene en el tiempo (realce tardío de gadolinio^{21,22}).

En los últimos años han aparecido también nuevas secuencias de caracterización tisular como el mapeo en T1 nativo y T2 estrella. Su interpretación es similar a la del realce tardío de gadolinio. Permite visualizar y cuantificar el volumen extracelular. En el caso de la amiloidosis, este se encuentra aumentado de manera global como consecuencia del depósito de amiloide^{22,31}.

No obstante, pese a que se trata de una técnica con una muy elevada sensibilidad, que permite diferenciar patología por depósito amiloide de aquella no amiloide, no es útil en la diferenciación entre los dos tipos de amiloidosis (ATTR y AL), por lo que requiere continuar el estudio en esta dirección³¹.

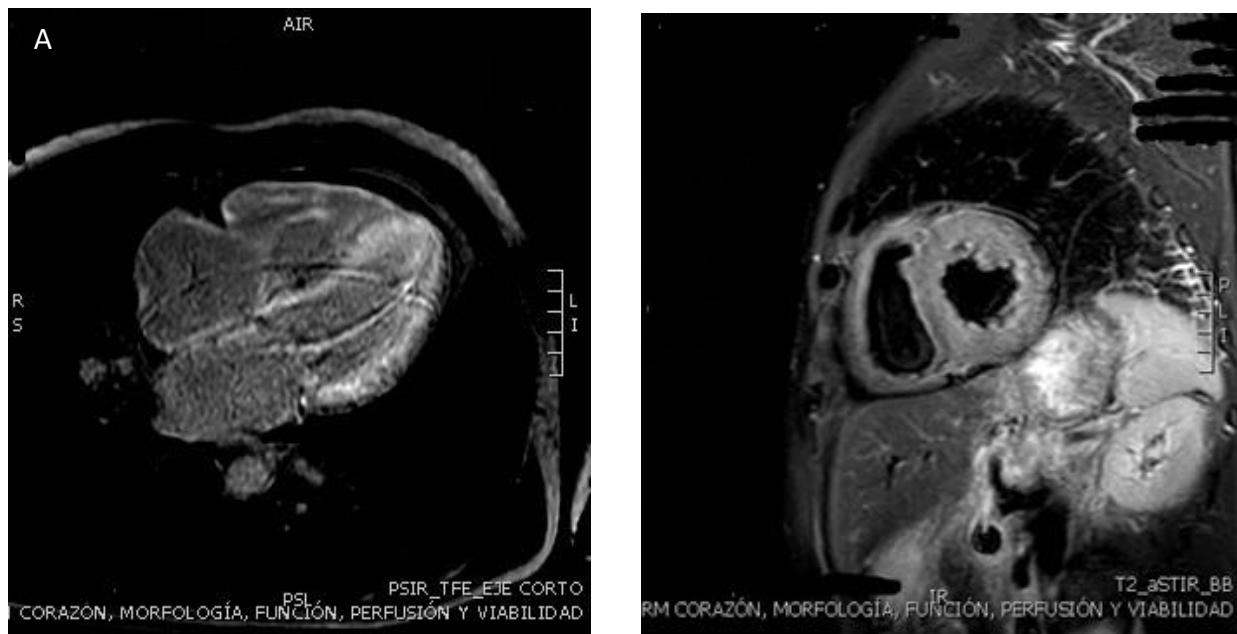


Figura 8. Resonancia magnética en paciente diagnosticado de amiloidosis cardiaca. En ambas imágenes A y B Se observa el patrón de realce tardío de gadolinio de manera difusa. Fuente propia, del caso cedido por el Dr. Sánchez.

7.5 BIOMARCADORES CARDIACOS

Se conoce que existen determinadas moléculas que nos permiten detectar disfunción cardiaca, como los péptidos natriuréticos (NT-proBNP) y las troponinas I y T (TnI Y tNt). Estos suelen estar elevados ya en las primeras etapas de la enfermedad, incluso antes del desarrollo de los signos ecográficos, como consecuencia del el daño directo de los miocitos por los depósitos de amiloide³².

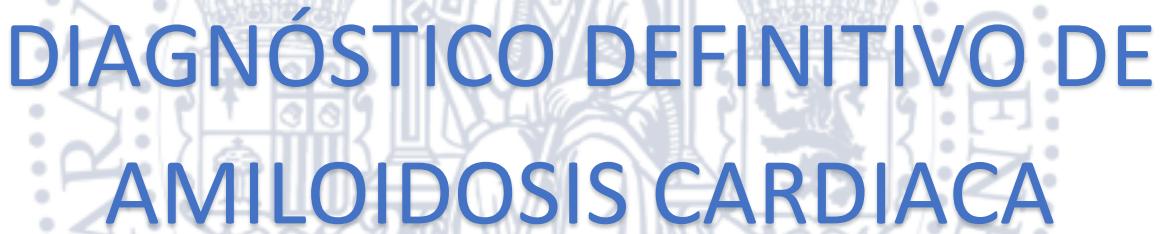
Las recomendaciones actuales, son las de su uso como señales de alerta más que como biomarcadores de la enfermedad, sí bien, también son utilizadas para monitorizar la respuesta a la terapia y estratificar el pronóstico³².

Ante un paciente que presente unos niveles de NT-proBNP y troponinas analíticas persistentemente elevados y desproporcionados respecto a la clínica que presenta, cabría sospechar la posibilidad de encontrarnos ante una amiloidosis cardiaca²³.

A continuación, en la tabla 2 se sintetiza toda esta información con relación a los signos de alarma para la sospecha de amiloidosis cardiaca.

Tabla 2. Resumen de los signos de alarma o “red flags” en la sospecha de amiloidosis cardíaca. AC-ATTR: amiloidosis cardíaca por transtiretina. AC-AL: amiloidosis cardíaca por depósito de cadenas ligeras. Modificado de McDonagh, TA. et al. 2021¹⁴.

TIPO		AC-ATTR	AC-AL
EXTRACARDIACOS	Polineuropatía	X	X
	Macroglosia		X
	Equimosis		X
	Síndrome del túnel del carpo bilateral	X	
	Ruptura del tendón del bíceps	X	
	Estenosis del canal lumbar	X	
	Historia familiar	X	
	Insuficiencia renal		X
	Proteinuria		X
	Disautonomía	X	X
CARDIACOS			
• CLÍNICOS	Mala tolerancia a fármacos anti-remodelado	X	X
• ELECTROCARDIOGRAMA	Patrón pseudo-infarto	X	X
	QRS con voltajes bajos	X	X
	Alteraciones de la conducción	X	X
• LABORATORIO	NT-proBNP desproporcionalmente elevado	X	X
	Persistencia de niveles de troponina elevados	X	X
• ECOCARDIOGRAMA	Patrón granular del miocardio	X	X
	Reducción del strain longitudinal con patrón “apical sparing”	X	X
	Incremento del grosor de la pared del ventrículo derecho	X	X
• RESONANCIA MAGNÉTICA	Realce tardío de gadolinio subendocárdico	X	X
	Aumento del volumen extracelular	X	X



DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DE AMILOIDOSIS CARDIACA

8. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DE AMILOIDOSIS CARDIACA

Todos los datos anteriormente descritos, son de utilidad para establecer una sospecha diagnóstica de amiloidosis cardiaca, pero de ningún modo suponen un diagnóstico certero de la misma. Para llegar a este diagnóstico definitivo, es necesario realizar diferentes pruebas, cuyo objetivo es confirmar la presencia de material amiloide a nivel cardiaco y especificar el tipo de proteína que lo origina. Como se mencionó en la introducción, existen dos formas fundamentales de amiloidosis cardiaca: la forma AL y la forma ATTR, que contarán con diferentes técnicas respectivamente, y que se explican a continuación.

8.1 DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS AL

8.1.1 ESTUDIO HEMATOLÓGICO

Mediante una analítica de suero y orina podemos evaluar la presencia o no de picos monoclonales. Los valores a tener en cuenta para la interpretación de los resultados son los siguientes^{9,33}:

- Cociente de cadenas ligeras libres kappa y lambda en plasma: Patológico si <0.23 o >1.65. g/dl
- Inmunofijación por electroforesis en plasma y orina.

Si los resultados de este estudio en plasma están en rango normal (1.23-1.56 g/dl) y la inmunofijación resulta negativa, descartamos la sospecha diagnóstica de amiloidosis tipo AL.

Si, por el contrario, el estudio es anormal y revela la presencia de pico monoclonal de cadenas ligeras en plasma o la electroforesis es positiva para las mismas, la sospecha diagnóstica va a favor de la amiloidosis tipo AL.

8.1.2 BIOPSIA DIRIGIDA

Se procederá a la toma de biopsia, bien en grasa abdominal, recto o piel (con una sensibilidad de en torno al 60-80%) o directamente sobre el corazón (con una sensibilidad y especificidad de 100%)¹⁵. Una vez obtenida, se someterá la muestra a tinción Rojo Congo, observando los resultados característicos de esta patología mencionados en la introducción (subepígrafe 4.5), que permitirán su diagnóstico.

Una vez establecido el diagnóstico histológico de amiloidosis, el siguiente paso sería la tipificación de la proteína amiloide, crucial a la hora de elegir el tratamiento que indicar a cada paciente. Para ello, se pueden utilizar técnicas inmunohistoquímicas u optar por la realización de una espectrometría de masas, considerada actualmente la técnica “gold standard”^{4,15,16}.

El problema de esta técnica es que puede no encontrarse disponible en todos los centros, en cuyo caso cabría plantearse la necesidad de derivar a un centro especializado, o considerar las técnicas de segunda línea antes mencionadas⁷.

8.2 DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS TTR

8.2.1 GAMMAGRAFÍA CON TECNECIO 99 O DERIVADOS

En los últimos años se está estudiando mucho a cerca de la posibilidad de obtener un diagnóstico fiable de esta patología, incluso determinar definitivamente el tipo de proteína amiloide, sin necesidad de realizar técnicas invasivas como la biopsia endomiocárdica. En este contexto, la gammagrafía con derivados del tecnecio 99 se ha convertido en una herramienta fundamental. Se estima que aproximadamente el 70% de los pacientes en los que se hace uso de esta técnica, se ha podido obtener un diagnóstico certero sin necesidad de biopsiar³¹.

La ATTR tiene gran avidez por los radiotrazadores óseos, a diferencia de lo que ocurre en la amiloidosis AL, dónde por norma general, no existe captación. El radiotrazador utilizado es el Tecnecio 99 (99m Tc-PYP) o cualquiera de sus derivados. Tras su administración, se captan imágenes gammagráficas de toda la superficie corporal durante un intervalo de 1 a 3 horas y se hace una valoración de los resultados, siguiendo la escala de Perugini.

Esta escala cualitativa, representada en la figura 9, permite dividir los resultados obtenidos en 4 grados, en función de la cantidad de radiotrazador captado por el corazón en relación con la captación ósea³⁴. Así, se dividen los resultados en:

- Grado 0: ausencia de captación en área cardiaca y captación ósea normal.
- Grado 1: leve captación cardiaca, inferior respecto a la captación ósea.
- Grado 2: Captación ósea moderada, igual respecto a captación ósea.
- Grado 3: fuerte captación cardiaca, superior a la ósea.

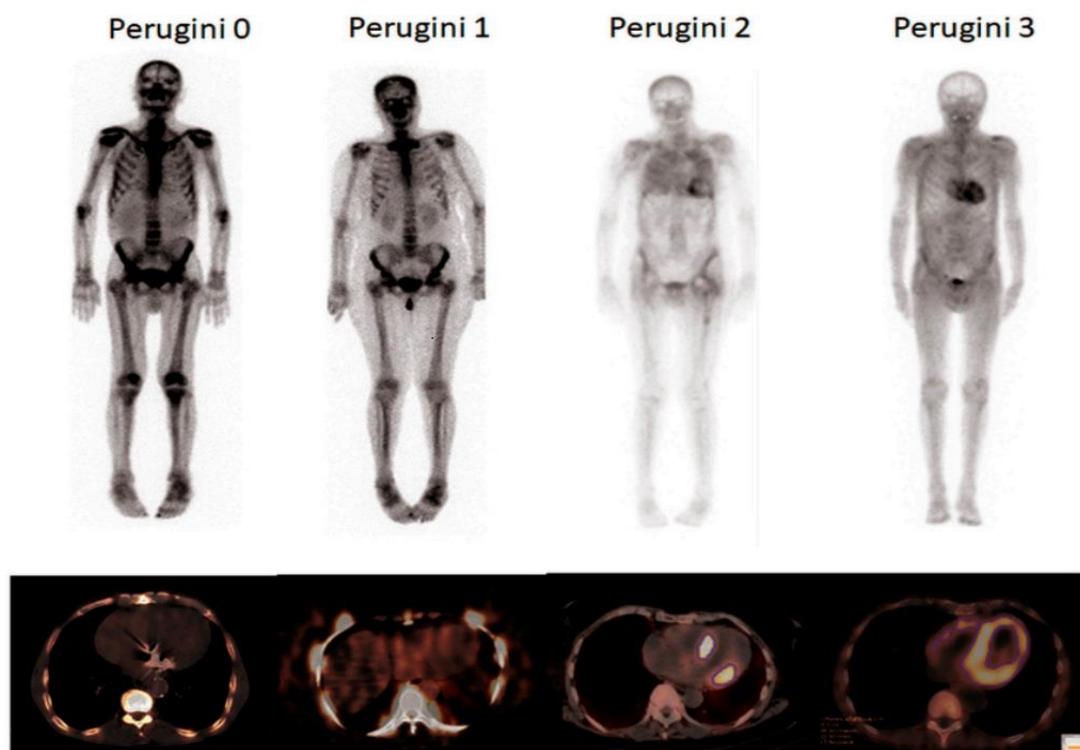


Figura 9. Resultados en la escala de Perugini según captación cardiaca del radiotrazador. Visión PECT/TC (inferior) e imágenes de gammagrafía (superior). Fuente Wollenweber, T. et al. 2020³⁴.

Es importante destacar que la gammagrafía por sí sola no permite diagnosticar la amiloidosis cardiaca ATTR ya que estos patrones no son específicos de la misma; se ha demostrado que hasta un 40% de pacientes con amiloidosis cardiaca tipo AL pueden tener positividad en la captación de radiotrazadores (incluso grado 2-3 en un 10%)³¹.

Es por esto, que la tendencia actual de esta técnica en la práctica clínica es la de considerarla diagnóstica, con una especificidad y valor predictivo positivo de hasta 100%¹⁴ siempre que se cumplan las siguientes condiciones: clasificación del paciente en cualquiera de los grados 2 ó 3 de la escala de Perugini, obligatoriedad de descartar previamente la presencia de cadenas ligeras en orina y/o sangre y existencia de signos ecográficos o de RNMC compatibles con amiloidosis cardiaca. En estos casos no sería necesaria la realización de una biopsia endomiocárdica, y habremos obtenido un diagnóstico certero de AC-ATTR³⁵.

Sin embargo, en los casos donde no se cumplen las características anteriormente descritas, la biopsia cardiaca y la tipificación de la proteína amiloide sigue siendo necesaria, ya que no se puede descartar con seguridad la existencia de otros tipos de amiloidosis³⁶.

La utilización de la tecnología SPECT/TC complementa este estudio y en la mayoría de los protocolos se utiliza rutinariamente junto a la imagen gammagráfica o inmediatamente después de la misma³⁷.

Una vez hemos confirmado el diagnóstico de AC-ATTR, el último paso es diferenciar la forma wtATTR y la hATTR mediante un análisis genético.

8.2.2 ANÁLISIS GENÉTICO

Esta técnica se basa en la amplificación de las regiones completas del gen que codifica la proteína TTR, y estudia la presencia de alguna de las mutaciones descritas en la figura 3.

Si alguna de estas mutaciones está presente, se establece el diagnóstico de hATTR, mientras que su ausencia confirma el de wtATTR.

Más allá del diagnóstico, la implicación del análisis genético en la ATTR es un aspecto importante ya que permite poner en marcha un consejo genético y realizar un estudio familiar. De esta manera, se consigue un diagnóstico precoz e inicio de tratamiento inmediato sobre familiares, mejorando así el pronóstico^{22,38}.



ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y PRONÓSTICO

9. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

9.1 AMILOIDOSIS CARDIACA AL

El grado de compromiso cardiaco es un determinante mayor en el curso de la enfermedad. Es por esto que se ha considerado la introducción de los valores de NT-proBNP en la escala MAYO, ampliamente utilizada en la estadificación de la amiloidosis sistémica tipo AL. Así, esta escala se desarrolla otorgando un punto por cada uno de los siguientes factores³⁰:

- Troponina T ≥ 0.025 ng/mL.
- NT-proBNP ≥ 1800 pg/mL.
- Diferencia entre los niveles séricos de cadena ligera kappa y lambda (dFLC) ≥ 18 mg/dL.

Tras la suma de estos, se obtiene como resultado 4 estadios de riesgo, que se relacionan con su mediana de supervivencia en la tabla 3, observando una disminución en la supervivencia de estos pacientes a mayor grado en dicha escala.

Tabla 3. Relación de los distintos estadios de la escala MAYO para amiloidosis AL con su supervivencia. Test de laboratorio: Troponina T ≥ 0.025 ng/mL; NT-proBNP ≥ 1800 pg/mL; dFLC ≥ 18 mg/dL. Modificado de Kyriakou P. et al. 2018³⁰.

Número de test alterados	Estadio	Mediana de supervivencia (meses)	Supervivencia a 5 años (%del total)
0	I	94,1	59%
1	II	40,3	42%
2	III	14	20%
3	IV	5,8	14%

9.2 AMILOIDOSIS CARDIACA POR TRANSTIRETINA

Un estudio publicado en 2017 por Julian D. Gillmore et al.³⁹ sobre una cohorte de casi 900 pacientes valida un nuevo sistema de clasificación en pacientes diagnosticados de AC-ATTR tanto wtATTR como hATTR.

Teniendo en cuenta los valores de NT-ProBNP y el filtrado glomerular, se demostró que un incremento en el valor de estos parámetros estaba asociado con un incremento de la mortalidad. Así, se establecieron distintos puntos de corte para ambos valores: NT-proBNP 3000 ng/L y filtración glomerular estimada (eGFR) 45 ml/min/73m² que permitieron clasificar a los pacientes en 3 grupos³⁹:

- Estadio I: valores de NT-proBNP \leq a 3000 ng/L y eGFR \geq a 45 ml/min/73m².
- Estadio II: valores intermedios entre I y II.
- Estadio III: valores de NT-proBNP $>$ 3000 ng/L y EGFR $<$ 45 ml/min/73m².

De esta manera se observó, mediante el seguimiento de estos pacientes, que la supervivencia global de los mismos era muy inferior en aquellos pertenecientes al estadio III respecto a los del estadio II y I con tasas de supervivencia globales a 4 años y medianas de supervivencia por grupo reflejados en la tabla 4.

Tabla 4. Relación de los distintos estadios en la escala propuesta por Julian D. Gillmore et all. con su supervivencia.

Elaboración propia según los resultados del estudio Gillmore, JD. et al. 2017³⁹.

Estadio	Mediana de supervivencia (meses)	Supervivencia a 4 años (% del total)
I	69,2	57%
II	47,6	42%
III	24,1	18%

10. TRATAMIENTO

El tratamiento de la amiloidosis ha evolucionado drásticamente en los últimos años en ambas formas AL y TTRA, mejorando significativamente su pronóstico.

Sin embargo, resulta bastante complejo, y en este trabajo se desarrollará de una manera simplificada dividiéndolo en dos pilares fundamentales: el tratamiento sintomático y de las complicaciones y el modificador de enfermedad según las distintas etiologías. La decisión terapéutica se basa en consenso de distintos expertos, experiencia personal y uso de datos publicados en nuevas guías y estudios recientes⁴⁰.

10.1 TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

El tratamiento sintomático se dirigirá a los síntomas de fallo cardiaco, congestión, arritmias y bajo gasto que produce esta patología.

Como parte del tratamiento sintomático del fallo cardiaco encontramos los fármacos diuréticos (furosemida). Debemos de tener en cuenta que en pacientes con disfunción autónoma pueden conducir a hipotensión ortostática y, por tanto, deben usarse con precaución.

Pese a que los betabloqueantes, IECA y ARA II son ampliamente utilizados en pacientes con fallo cardiaco, este grupo de fármacos, como se ha comentado anteriormente, no son bien tolerados por estos pacientes. En caso de utilizarse, se debe tener una extrema cautela con ellos e iniciarse a dosis mínimas, siempre estando atento a la necesidad de retirarlo cuando el paciente presente empeoramiento clínico.

En caso de arritmias, estos pacientes necesitarán un correcto control del ritmo y frecuencia, siendo la amiodarona el fármaco más comúnmente utilizado y es relativamente bien tolerado.

Debido a que se ha documentado que los pacientes que presentan amiloidosis cardíaca y FA concomitante presentan un riesgo muy elevado de embolismos sistémicos e ictus, se indica el inicio del tratamiento con anticoagulantes orales independientemente de la escala CHA2DS2-VASc^{40,41}.

10.2 TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD

10.2.1 TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LA AMILOIDOSIS CARDIACA TIPO AL

El tratamiento de esta entidad se basa en el control de la enfermedad hematológica de base, principalmente con quimioterapia, y es dirigido por el servicio de hematología con colaboración activa de cardiología.

En los últimos años, se han descubierto nuevos regímenes quimioterápicos muy efectivos que actúan sobre el clon de células plasmáticas subyacente productor de cadenas ligeras, con el objetivo de lograr una normalización de sus niveles circulantes. Estos avances en las terapias para el tratamiento de esta enfermedad han supuesto un vuelco total en su pronóstico, ya que hasta el momento las opciones terapéuticas eran limitadas y el trasplante autólogo no obtenía buenos resultados¹³.

Así, el tratamiento de primera línea más comúnmente utilizado consiste en la combinación de un agente alquilante (Ciclofosfamida), un inhibidor de proteasoma (Bortezomib) y un esteroide (Dexametasona), conocido como terapia CyBorD, administrada semanalmente^{8,40}.

En el momento actual, los últimos estudios acerca del Daratumumab (DARA) han supuesto una revolución en el porvenir de esta patología. Se trata del primer anticuerpo monoclonal humano tipo IgGk1 anti-CD38, que ha demostrado tener efectos antitumorales e inmunomoduladores. Ya está disponible para el tratamiento de pacientes con MM, y está ganando importancia también para el de la amiloidosis AL^{8,13,40}.

Según los resultados en fase III del estudio ANDROMEDA⁴² añadir DARA subcutáneo al tratamiento con CyBorD en pacientes recién diagnosticados de Amiloidosis AL, produce una recuperación hematológica mayor y más rápida, mejorando así su pronóstico clínico en comparación con el uso de CyBorD exclusivamente. También demuestra que la respuesta cardiaca a los 6 meses de uso de esta terapia es significativamente superior, con una tasa de respuesta del 42% frente al 22% que presenta el uso aislado de CyBorD^{8,14,18,40}.

Estos avances en quimioterapia e inmunoterapia, a su vez, han permitido abrir la puerta a otras terapias previamente desaconsejadas como el trasplante cardíaco y el trasplante autólogo de células hematopoyéticas. Según se ha demostrado en los últimos años, con una cuidadosa selección de pacientes, enfocada principalmente en una buena respuesta al tratamiento médico con una reducción en los niveles de cadenas ligera circulantes, es posible realizar estas terapias^{43,44}.

En el caso del trasplante cardíaco, parece que la recurrencia en el órgano transplantado es la norma. Actualmente, algunos estudios sugieren que con una muy cuidosa selección de pacientes candidatos, este procedimiento podría tener buenos resultados, incluso similares a los obtenidos para otras indicaciones⁴⁵.

10.2.2 TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LA AMILOIDOSIS CARDIACA TIPO ATTR

En los últimos años se ha producido un creciente desarrollo de nuevas opciones terapéuticas novedosas y efectivas dirigidas para ambos tipos wtATTR y hATTR. Se ha demostrado que estas terapias son especialmente efectivas en los primeros estadios de la enfermedad.

Hasta el momento y mientras no existían otro tipo de medicaciones aprobadas, la base fundamental del tratamiento era el trasplante hepático, con el objetivo de evitar la producción de la proteína anómala. A pesar de existir un aumento en la supervivencia de determinados pacientes sometidos a este procedimiento, en algunos de ellos se pudo observar progresión de la neuropatía y cardiomiopatía incluso después del trasplante⁴⁶.

En los últimos años han aparecido multitud de estudios dirigidos tanto a la estabilización de la molécula circulante ATTR como a la inhibición de su producción⁴⁷. Esto ha supuesto un cambio radical en el planteamiento terapéutico de esta patología, disminuyendo así las indicaciones de trasplante hepático y apostando por estos fármacos, que además de más cómodos, presentan resultados superiores.

Dentro de estos nuevos fármacos, hay distintos grupos en base a sus mecanismos de acción. En este trabajo, se destaca dentro de los conocidos como fármacos estabilizadores, el rol del Tafamidis, un inhibidor de la disociación de los tetrámeros de TTR, que ha demostrado reducir la mortalidad e ingresos por motivos cardiovasculares en pacientes en estadios precoces de la enfermedad, con una mejora funcional a los 6 meses de tratamiento y una disminución en el riesgo de mortalidad una vez transcurridos 18 meses desde su inicio^{14,43}.

También encontramos el grupo de los inhibidores de la síntesis de ATTR, de entre los que destacamos el Patisiran y el Inotersen, que deben ser considerados en aquellas formas de hATTR asociadas a polineuropatía, ya que han demostrado una reducción significativa en los niveles de TTR circulante, mejora de las manifestaciones cardíacas y, al mismo tiempo, de la polineuropatía periférica^{35,47}.



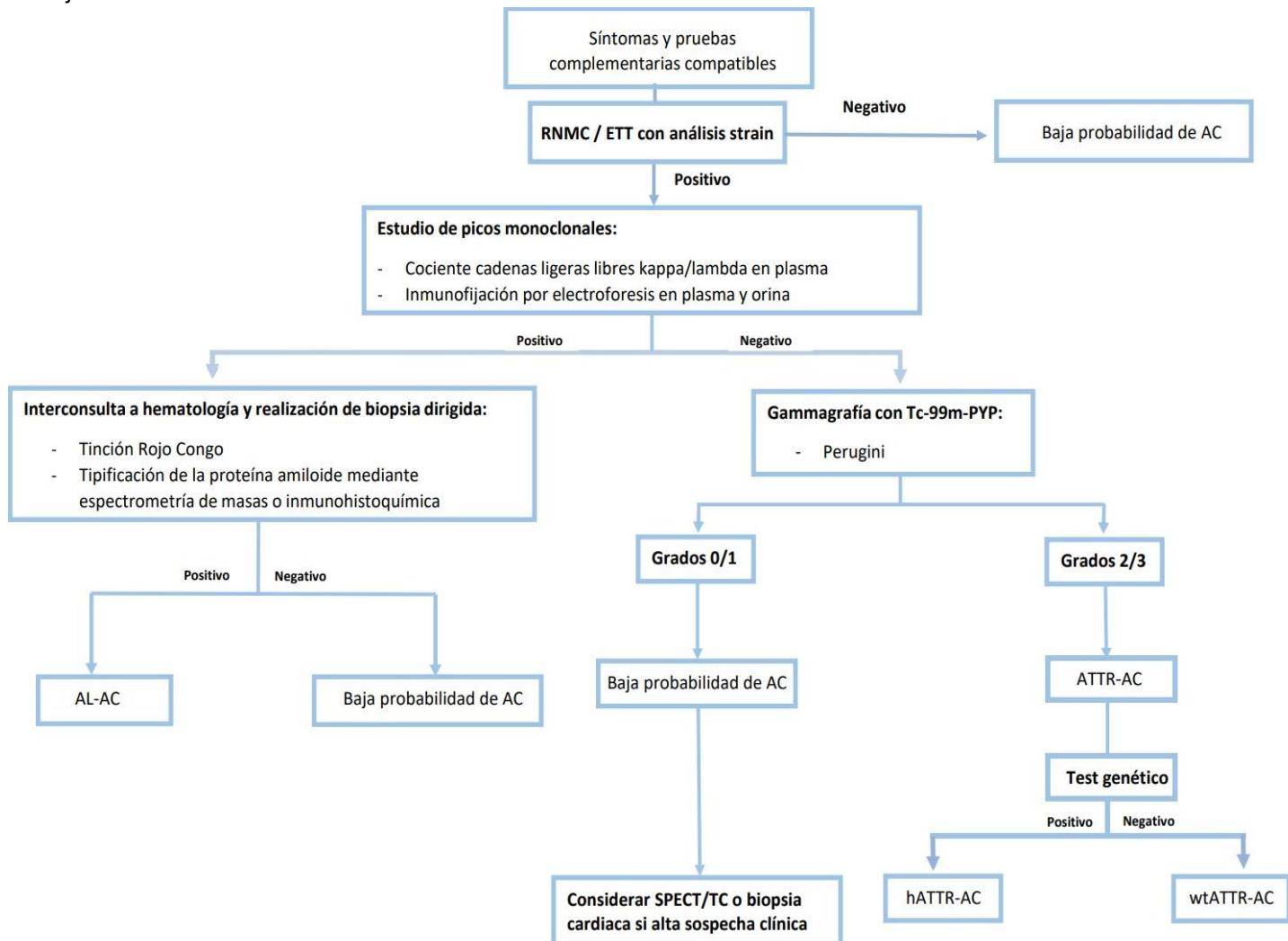
DISCUSIÓN: PROPUESTA DE ALGORITMO DIAGNÓSTICO

11. DISCUSIÓN

Como se puede observar en el caso clínico anteriormente detallado, es importante llegar a un diagnóstico precoz de la amiloidosis cardiaca ya que se trata de una enfermedad con una supervivencia muy limitada^{1,11}. Esto permitirá iniciar cuanto antes el tratamiento específico para cada tipo de amiloidosis, modificando de forma significativa el pronóstico de los pacientes^{8,40,42,43,47}.

Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones cuando se llega al diagnóstico definitivo es demasiado tarde, la enfermedad está muy avanzada y la evolución suele ser tórpida y rápidamente progresiva^{30,48}. Por eso es importante tener un alto grado de sospecha de esta patología y conocer cuáles son los pasos más apropiados a seguir³⁵. Realizar esto de una forma protocolizada y estandarizada permitirá una homogenización en la práctica clínica habitual, consiguiendo un aumento en su detección, un aumento en el conocimiento de la enfermedad y aportando nuevas directrices futuras de investigación⁹.

Con todos los datos recogidos en la revisión de la bibliografía se propone el siguiente algoritmo diagnóstico-terapéutico expuesto en la figura 10 y que detallaré a continuación, objetivo principal de este trabajo.



Sospecha clínica

Existen cuatro subgrupos de pacientes en los que siempre deberíamos pensar en esta entidad:

- Pacientes con IC con FEVI preservada/intermedia o fallo cardiaco, que tras la realización de un ecocardiograma se detecta una hipertrofia ventricular, con grosor de la pared de 14 mm o superior, y muy especialmente si son individuos de más de 65 años^{15,14,23}.
- Pacientes varones de más de 65 años o mujeres mayores de 70 años con estenosis severa valvular o derivados a procedimientos percutáneos de reparación valvular con una hipertrofia ventricular desproporcionada de >15 mm.^{12,14,15,19}.
- Pacientes con clínica de IC FEVI preservada/intermedia en un contexto de diagnóstico de amiloidosis sistémica, MM u otro tipo de discrasia sanguínea^{7,8}.
- Pacientes procedentes de zonas endémicas, con antecedentes familiares de ATTR y clínica neurológica acompañante^{11,22}.

En estos pacientes realizaremos un análisis detallado del electrocardiograma, la ecocardiografía y los biomarcadores de daño cardiaco, prestando especial atención a los síntomas de alarma anteriormente nombrados^{14,15,20,32}.

Primer escalón:

Estudio mediante ecocardiografía con valoración del strain longitudinal o con resonancia magnética cardiaca. Como hemos visto, ambas técnicas presentan patrones característicos de amiloidosis cardiaca, (aunque no patognomónicos) como el “apical sparing”^{21,23,28,26} y el realce tardío de gadolinio^{22,29,30,31} respectivamente. Su presencia no permite confirmar el diagnóstico, pero sí descartarlo con seguridad, ya que la sensibilidad y especificidad de ambas técnicas, como hemos visto anteriormente, es elevada^{26,29}.

Nos encontraremos así con dos posibles resultados:

- Patrón sugestivo de infiltración cardiaca por amiloide, que obligará a continuar con el proceso diagnóstico.
- Patrón no sugestivo de infiltración cardiaca por amiloide, que descartará el diagnóstico, dando por concluido el estudio.

Segundo escalón:

Realizar un estudio hematológico, solicitando cadenas ligeras en sangre y orina. Podemos tener dos escenarios^{33,9}:

- Presencia de pico monoclonal en sangre u orina: nos encontraremos con alta probabilidad ante una amiloidosis cardiaca AL, seguiremos el proceso diagnóstico hacia la confirmación de amiloidosis AL.
- Ausencia de pico monoclonal en sangre u orina: nos permite descartar amiloidosis AL, seguiremos el proceso diagnóstico para descartar la presencia de amilosis ATTR.

Tercer escalón: pico monoclonal positivo.

En este caso la sospecha es de amiloidosis AL, el siguiente paso consistirá en la toma de biopsias dirigidas (bien sobre médula ósea, grasa, piel o el órgano implicado) y análisis histológico con tinción Rojo Congo y microscopio de luz polarizada. Esta es la única técnica que permite el diagnóstico de esta patología, ya que hasta el momento no existen técnicas no invasivas validadas que puedan sustituirla. Siempre tras la realización de biopsia se requiere tipificar el subtipo de amiloide mediante técnicas como la inmunohistoquímica o la espectrometría de masas^{7,15,16}.

Tercer escalón: pico monoclonal negativo

En este caso la sospecha es de amiloidosis cardiaca ATTR, el siguiente paso consistirá en la realización de una gammagrafía ósea, que ha demostrado en los últimos años tener un enorme valor para su diagnóstico, ya que en esta entidad el corazón capta el trazador de manera muy intensa. Para su interpretación se utilizará la escala de Perugini, con 4 grados de menor a mayor captación de radiotrazador en relación con la captación ósea^{31,9,34,35}. Tanto el grado 2 como el 3 son diagnósticos de ATTR en ausencia de pico monoclonal en la analítica, pudiendo establecer el diagnóstico de certeza sin realizar biopsias de manera sistemática^{34,35}.

Hay que tener en cuenta que su especificidad no es del 100%, por lo que no se puede utilizar de manera aislada sino siempre considerarla en el seno del algoritmo diagnóstico desarrollado^{14,31}.

Cuarto escalón:

En relación con la amiloidosis cardiaca ATTR, lo siguiente a realizar son las pruebas genéticas para diferenciar la hATTR de la wtATTR independientemente de la edad del sujeto, ya que las formas hereditarias pueden debutar también en edades avanzadas. Además, estas técnicas permiten poner en marcha un consejo genético que se dirija al estudio de amiloidosis cardiaca en familiares y detección precoz de nuevos casos, para lo que también sería aplicable este algoritmo diagnóstico propuesto^{22,38,33}.

Una vez revisado el algoritmo observamos que podemos clasificar a los pacientes en 4 grupos, reflejados en la tabla 5.

Tabla 5. clasificación de los pacientes en función del algoritmo revisado. Fuente propia.

GRUPO 1	Pacientes con RNM/strain no sugestivo de amiloidosis	Descarta amiloidosis cardiaca
GRUPO 2	Pacientes con pico monoclonal positivo y biopsia cardiaca positiva	Confirma amiloidosis cardiaca tipo AL
GRUPO 3	Pacientes con pico monoclonal negativo y gammagrafía cardiaca con captación grado 2 ó 3	Confirma amiloidosis cardiaca TTR Diferenciando dos subtipos: hereditaria o salvaje en función del análisis genético
GRUPO 4	Pacientes con pico monoclonal negativo y gammagrafía cardiaca con captación 0 ó 1	Zona gris de diagnóstico incierto

Por tanto, se pone de manifiesto una limitación diagnóstica (la correspondiente al grupo 4). Para tratar de solventarla, existen otros protocolos que incluyen el uso de la tecnología SPECT/TC de manera simultánea o inmediatamente después, dado que permite un análisis multi-corte, con mayor resolución y una aproximación más cuantitativa de los resultados que los proporcionados por la gammagrafía, que son cualitativos y, en consecuencia, con mayor variabilidad^{37,49}.

Además, existe investigación acerca del uso del PET y sus trazadores, ya utilizados para la detección de depósitos de amiloide en la enfermedad de Alzheimer, y que podría ser de utilidad para el diagnóstico futuro de amiloidosis cardiaca. No obstante, por el momento, el SPECT sigue presentando superioridad en la identificación de amiloidosis cardiaca en caso de dudas²⁸. Si a pesar de la información aportada por estas técnicas no fuera suficiente para una correcta clasificación, habría que recurrir a la biopsia cardiaca en este último grupo de pacientes^{31,33,9}.

CONCLUSIONES



12. CONCLUSIONES

- La amiloidosis cardiaca es una patología progresiva, con muy mal pronóstico y alta mortalidad. Su sospecha clínica es baja debido a su escasa frecuencia, inespecificidad de los síntomas y falta de protocolos estandarizados en su manejo.
- Se estima que es altamente infradiagnosticada en la práctica clínica, y cuando se detecta, la enfermedad está muy avanzada y la evolución suele ser tórpida y rápidamente mortal.
- Los avances en las estrategias de tratamiento actuales para ambos tipos de amiloidosis cardiaca han mejorado notablemente la supervivencia de estos pacientes. Su efectividad es mayor en la enfermedad temprana, enfatizando así la necesidad de anticiparse en su diagnóstico.
- Los avances en las técnicas diagnósticas no invasivas han cambiado la manera de proceder. La gammagrafía con tecnecio 99 o derivados permite que un grupo de pacientes sean diagnosticados con certeza de AC-ATTR sin necesidad de recurrir a técnicas invasivas, minimizando así la iatrogenia.
- Otras pruebas como la RNMC o el examen strain, pese a no ser útiles para el diagnóstico definitivo, suponen un papel fundamental en la sospecha, y su negatividad permitiría descartar con seguridad la presencia de esta patología.
- Partir del conocimiento epidemiológico, sintomático y de los resultados en las principales técnicas de imagen junto con protocolos estandarizados impulsará al clínico en su detección. Para ello, se han desarrollado cada uno de estos apartados y se ha planteado un algoritmo diagnóstico sencillo y aplicable en la práctica clínica habitual.
- Se sugieren 4 grupos de pacientes tras los que siempre se deberá pensar en esta entidad, un primer abordaje de cribado de los mismos y su clasificación en base a los resultados, poniendo en evidencia las limitaciones que existen y planteando alternativas para minimizarlas.



BIBLIOGRAFÍA

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(12):1323–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.053>
2. Ramírez-Urrea JH. La amiloidosis: Una antigua y enigmática enfermedad. *Iatreia.* 2021;34(1):5–6. Disponible en <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.89>
3. Yakupova EI, Bobyleva LG, Shumeyko SA, Vikhlyantsev IM, Bobylev AG. Amyloids: The history of toxicity and functionality. *Biology (Basel).* 2021;10(5):1–28. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biology10050394>
4. Picken MM. The pathology of amyloidosis in classification: A review. *Acta Haematol.* 2020;143(4):322–34. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000506696>
5. Koike H, Iguchi Y, Sahashi K, Katsuno M. Significance of oligomeric and fibrillar species in amyloidosis: Insights into pathophysiology and treatment. *Molecules.* 2021;26(16). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/molecules26165091>
6. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid.* 2018;25(4):215–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1549825>
7. Witteles RM, Liedtke M. AL Amyloidosis for the Cardiologist and Oncologist: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *JACC CardioOncology.* 2019;1(1):117–30. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jccao.2019.08.002>
8. Palladini G, Milani P, Malavasi F, Merlini G. Daratumumab in the treatment of light-chain (AL) amyloidosis. *Cells.* 2021;10(3):1–11. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells10030545>
9. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar A V, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;E7–22. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000792>
10. Sociedad valenciana de cardiología. EPIDEMIOLOGÍA de la amiloidosis cardiaca [Internet]. [cited 2022 Mar 7]. Disponible en: <https://svcardio.org/amiloidosis>
11. Hansen PR, Krakauer M. Transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Ugeskr Laeger.* 2020;182(6):2872–91. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.003>
12. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Hear Fail.* 2019;12(9). Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075>
13. Vaxman I, Gertz M. When to suspect a diagnosis of amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020;143(4):304–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000506617>

14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–726. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab670>
15. Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis Cardiac AL amyloidosis. *Clin Med (Northfield IL)*. 2018;18(2):30–5. Disponible en: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2-s30>
16. Wisniowski B, Wechalekar A. Confirming the diagnosis of amyloidosis. *Acta Haematol*. 2020;143(4):312–21. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000508022>
17. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac Amyloidosis: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment HHS Public Access Introduction and Classification. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):10–21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.07.004>
18. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2017;84:12–26. Disponible en: <https://doi.org/10.3949/ccjm.84.s3.02>
19. Ternacle J, Krapp L, Mothy 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. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.056>
20. Gertz M, Adams D, Ando Y, Beirão JM, Bokhari S, Coelho T, et al. Avoiding misdiagnosis: Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract*. 2020;21(1):1–12. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12875-020-01252-4>
21. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol*. 2021;110(4):479–506. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01799-3>
22. Papathanasiou M, Carpinteiro A, Rischpler C, Hagenacker T, Rassaf T, Luedike P. Diagnosing cardiac amyloidosis in every-day practice: A practical guide for the cardiologist. *IJC Hear Vasc*. 2020;28:100519. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100519>
23. Sociedad valenciana de cardiología. sospecha clínica en amiloidosis cardiaca [Internet]. [cited 2022 Mar 15]. Disponible en: <https://svcardio.org/amiloidosis>
24. Ash S, Shorer E, Ramgobin D, Vo M, Gibbons J, Golamari R, et al. Cardiac amyloidosis-A review of current literature for the practicing physician. *Clin Cardiol*. 2021;44(3):322–31. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/clc.23572>
25. Mussinelli R, Salinaro F, Alogna A, Boldrini M, Raimondi A, Musca F, et al. Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiac AL amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013;18(3):271–80. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/anec.12036>
26. Tanaka H. Efficacy of echocardiography for differential diagnosis of left ventricular hypertrophy: special focus on speckle-tracking longitudinal strain. *J Echocardiogr*. 2021;19(2):71–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12574-020-00508-3>
27. Dobala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(6):1368–83. Disponible en:

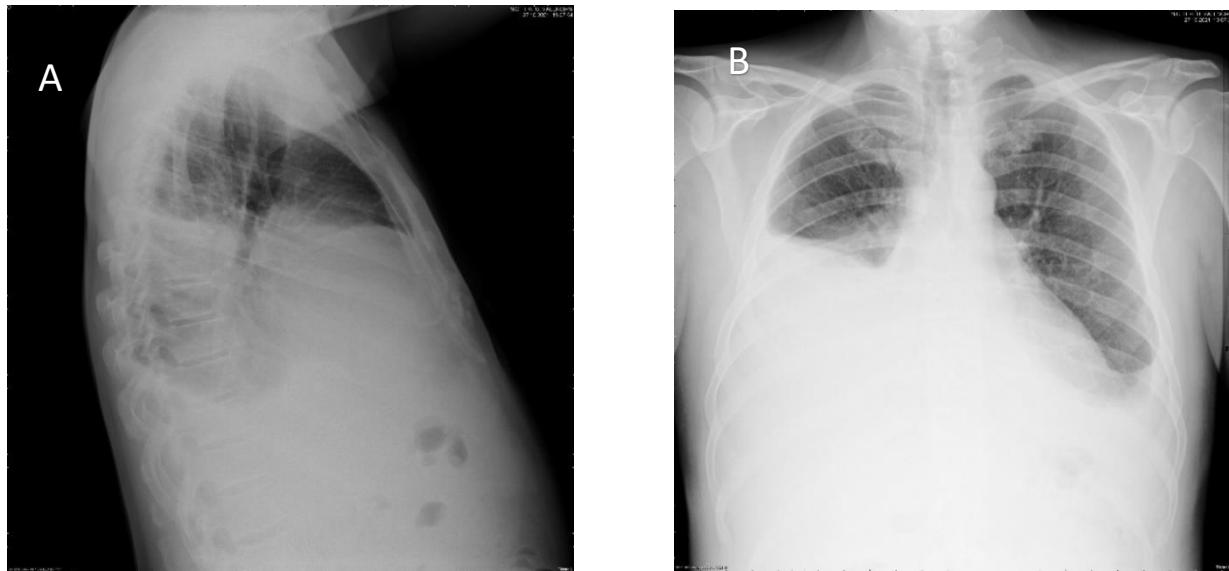
- [https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.07.015.](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.07.015)
- 28. Tuzovic M, Yang EH, Baas AS, Depasquale EC, Deng MC, Cruz D, et al. Cardiac Amyloidosis: Diagnosis and Treatment Strategies. *Curr Oncol Rep.* 2017;19(7). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11912-017-0607-4>
 - 29. Wu Z, Yu C. Diagnostic performance of CMR, SPECT, and PET imaging for the detection of cardiac amyloidosis: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):1–12. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02292-z>
 - 30. Kyriakou P, Mouselimis D, Tsarouchas A, Rigopoulos A, Bakogiannis C, Noutsias M, et al. Diagnosis of cardiac amyloidosis: A systematic review on the role of imaging and biomarkers. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):1–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0952-8>
 - 31. Razvi Y, Patel RK, Fontana M, Gillmore JD. Cardiac Amyloidosis: A Review of Current Imaging Techniques. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8(December):1–11. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.751293>
 - 32. Castiglione V, Franzini M, Aimo A, Carecci A, Lombardi CM, Passino C, et al. Use of biomarkers to diagnose and manage cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(2):217–30. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2113>
 - 33. Sociedad valenciana de cardiología. Cómo diagnosticar la amiloidosis por transtiretina [Internet]. [cited 2022 Mar 23]. Disponible en: <https://svcardio.org/amiloidosis>
 - 34. Wollenweber T, Rettl R, Kretschmer-Chott E, Rasul S, Kulterer O, Rainer E, et al. In vivo quantification of myocardial amyloid deposits in patients with suspected transthyretin-related amyloidosis (ATTR). *J Clin Med.* 2020;9(11):1–13. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm9113446>
 - 35. Garcia-Pavia 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. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2140>
 - 36. Chacko L, Martone R, Cappelli F, Fontana M. Cardiac Amyloidosis: Updates in Imaging. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(9):1–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1180-2>
 - 37. Singh V, Falk R, Di Carli MF, Kijewski M, Rapezzi C, Dorbala S. State-of-the-art radionuclide imaging in cardiac transthyretin amyloidosis. *J Nucl Cardiol.* 2019;26(1):158–73. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12350-018-01552-4>.
 - 38. Nitsche C, Aschauer S, Kammerlander AA, Schneider M, Poschner T, Duca F, et al. Light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis in severe aortic stenosis: prevalence, screening possibilities, and outcome. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(10):1852–62. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1756>
 - 39. 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(30):2799–806. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx589>
 - 40. Adam RD, Coriu D, Jercan A, Bădeleță S, Popescu BA, Damy T, et al. Progress and challenges in

- the treatment of cardiac amyloidosis: a review of the literature. *ESC Hear Fail.* 2021;8(4):2380–96. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ehf2.13443>
41. Giancaterino S, Urey MA, Darden D, Hsu JC. Management of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(4):351–61. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.01.004>
 42. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, Zonder J, Minnema MC, Wechalekar AD, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: Safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood.* 2020;136(1):71–80. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2019004460>
 43. Macedo AVS, Schwartzmann PV, de Gusmão BM, Melo MDT de, Coelho-Filho OR. Advances in the Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Curr Treat Options Oncol.* 2020;21(5). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11864-020-00738-8>
 44. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood.* 2020;136(23):2620–7. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells10030545>
 45. Witteles RM. Cardiac Transplantation and Mechanical Circulatory Support in Amyloidosis: JACC: CardioOncology Primer. *JACC CardioOncology.* 2021;3(4):516–21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaccso.2021.05.007>
 46. Koike H, Okumura T, Murohara T, Katsuno M. Multidisciplinary Approaches for Transthyretin Amyloidosis. *Cardiol Ther.* 2021;10(2):289–311. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40119-021-00222-w>
 47. Jamal F, Rosenzweig M. Amyloidosis with Cardiac Involvement: Identification, Characterization, and Management. *Curr Hematol Malig Rep.* 2021;16(4):357–66. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11899-021-00626-4>
 48. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, Botcher N, Rowczenio D, Petrie A, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J.* 2017;38(24):1905–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx047>
 49. Caobelli F, Braun M, Haaf P, Wild D, Zellweger MJ. Quantitative 99mTc-DPD SPECT/CT in patients with suspected ATTR cardiac amyloidosis: Feasibility and correlation with visual scores. *J Nucl Cardiol.* 2020;27(5):1456–63. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01893-8>

ANEXOS

14. ANEXOS

Anexo 1: Radiografía simple de tórax del paciente del caso clínico en su llegada a urgencias. Imagen A: proyección lateral; imagen B: Proyección anteroposterior. Derrame pleural derecho moderado. Pequeño derrame pleural izquierdo. Fuente propia, del caso cedido por el Dr. Sánchez.



Anexo 2: Gammagrafía con Tecnecio 99 del paciente del caso clínico durante el estudio de amiloidosis por transtiretina. No se detecta actividad ni depósito de difosfonatos en miocardio compatible con la sospecha clínica de amiloidosis. Fuente propia, del caso cedido por el Dr. Sánchez.



Anexo 3: Radiografía de tórax anteroposterior del paciente del caso clínico en el alta. Recuperación de los signos de congestión. Fuente propia, del caso cedido por el Dr. Sánchez.

