



**Universidad
Zaragoza**

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

**DESPISTAJE Y CARACTERIZACIÓN DE LA
AMILOIDOSIS CARDIACA POR
TRANSTIRRETINA EN NUESTRO MEDIO**

NILA ANGELICA CANCHUMANYA HUATUCO

Bajo la dirección de las Doctoras:

Dra. CLARA BERGUA MARTÍNEZ

Dra. NAIARA CALVO GALIANO

Diciembre de 2023.

INDICE

1.- RESUMEN	3
1.- ABSTRACT	6
2.- INTRODUCCIÓN	9
3.- JUSTIFICACIÓN	12
4.- OBJETIVOS	12
5.- MATERIAL Y MÉTODOS	13
6.- RESULTADOS	16
7.- DISCUSIÓN	24
8.- CONCLUSIONES	30
9.- BIBLIOGRAFÍA	31

1.- RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis cardiaca es una enfermedad por infiltración extracelular de proteínas. La proteína transtirretina causa una de las formas más frecuentes, por mutaciones (hereditaria) o de forma natural (wild-type o senil). Actualmente, los avances en los estudios de la imagen cardiaca y en el diagnóstico de la enfermedad facilitan un reconocimiento creciente de la amiloidosis por transtirretina (ATTR). Además, actualmente existen fármacos desarrollados y otros en fases finales de investigación, con resultados prometedores, que pueden modificar el curso de esta enfermedad.

OBJETIVOS

Analizar las características epidemiológicas, datos clínicos, analíticos e imagen cardiaca, de los pacientes a los que se les realiza una gammagrafía cardiaca con [^{99m}Tc]Tc-DPD (GC) por sospecha clínica de ATTR.

Estimar la tasa de diagnóstico de ATTR por gammagrafía en esta población.

MÉTODOS

Estudio retrospectivo de una serie consecutiva de pacientes a los que se les realizó una GC, procedentes del servicio de cardiología del Hospital Universitario Miguel Servet, por sospecha clínica de amiloidosis cardiaca, en el periodo comprendido entre el 09/05/2019 al 8/11/2021.

A partir de la revisión de la historia, se recogió información sobre factores de riesgo cardiovascular, datos cardiológicos y electrocardiográficos, hemograma, función renal, proBNP, proteinograma en sangre y orina, ecocardiograma (fracción de eyección del

ventrículo izquierdo -FEVI-, hipertrofia ventricular izquierda -HVI-, grosor de la pared, disfunción diastólica), resonancia cardiaca y análisis genético (mutaciones de TTR).

Las variables continuas se compararon mediante la prueba de la t de Student, y las variables categóricas mediante el test de chi cuadrado.

RESULTADOS

Se realizó la GC en 189 pacientes. La edad media fue de $77,47 \pm 9,37$ años; 57,7% hombres. Entre los antecedentes de la población, destaca la presencia de hipertensión arterial (HTA) en 73,5% y dislipemia 52,9%. El 56,1% tenía antecedente de insuficiencia cardiaca (IC) y 56,1% historia previa de fibrilación auricular (FA). En el ecocardiograma el 95,2% tenían HVI, con un grosor medio de la pared de $15,23 \pm 3,42$ mm, y algún grado de disfunción diastólica (89,2%).

39 pacientes (20,6%) tenían algún grado de captación en la GC, siendo altamente sospechosa de amiloidosis TTR (Perugini grado ≥ 2) en 33. En dos de los casos (5,1%) tenían además depósitos extracardiacos (en pulmones y tejido osteomuscular).

Finalmente, el diagnóstico de ATTR se confirmó en 26 pacientes de las 33 GC sospechosas (78,8%), excluyendo la presencia de alteraciones en el proteinograma sérico y urinario. De los 7 pacientes restantes, 6 no tenían estudio de proteinograma en sangre (diagnóstico incompleto), y 1 tenía un diagnóstico dudoso (componente monoclonal en suero sin verificación histológica).

En 16 pacientes diagnosticados de ATTR (48,5% de los casos confirmados) se realizó un estudio genético. Ninguno de ellos presentaba variantes del gen TTR.

Tras excluir a los pacientes con diagnóstico final de amiloidosis de cadenas ligeras (AL) y aquellos con estudio no concluyente (captación grado 1 de Perugini), se realizó un análisis comparativo. Se comparan las características de los pacientes con GC positiva (escala Perugini ≥ 2) frente al negativo, los primeros eran significativamente mayores ($81,54$ vs $76,45$ años; $p=0,011$), tenían una mayor tasa de varones (84,8% vs 50,7%; $p=0,0001$). Se encontraron diferencias en parámetros clínicos como la presencia de

antecedentes de FA (75,8% vs 51,4%; $p= 0,011$), e insuficiencia cardiaca (78,8% vs 51,4%; $p=0,004$); así como en parámetros electrocardiográficos: voltajes bajos (32,1% vs 13,2%; $p=0,014$) o patrón de pseudo IAM (35,7% vs 8,1%; $p= 0,0$). El grosor del VI fue significativamente mayor (18,54 mm vs 14,48 mm; $p=0,0001$).

Se observa una tendencia a la afectación de la función sistólica en los pacientes con GC positivas respecto a las GC negativas (33.3% vs 19.2% con una $p=0.07$).

Valorando la evolución del despistaje de amiloidosis en los periodos de 10 meses, se observó un aumento progresivo del número de solicitudes de despistaje, así como de los diagnósticos gammagráficos, no así de la tasa de positividad de gammagrafías.

CONCLUSIÓN

El cribado de amiloidosis cardiaca desde el servicio de cardiología se plantea en en pacientes añosos con hipertrofia ventricular que han presentado a menudo IC.

La tasa de diagnóstico gammagráfico de ATTR es del 17,4%, con depósitos extracardiacos en el 6% de ellos. En un porcentaje significativo se realiza de forma incompleta, sin proteinograma en sangre u orina.

Los pacientes con diagnóstico gammagráfico positivo son significativamente mayores y predominantemente varones, detectándose además en estadios avanzados, con HVI severa y tendencia a la afectación de la función sistólica ($p=0.07$).

Palabras clave

Amiloidosis cardiaca por transtirretina, cardiomiopatía, insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada, radioisótopos, gammagrafía cardiaca, imagen molecular, medicina nuclear.

CLINICAL SUSPICION OF TRANSTHYRETIN CARDIAC AMYLOIDOSIS (TTRA): PATIENTS FEATURES AND SCINTIGRAPHY DIAGNOSIS RATE

1.- ABSTRACT

INTRODUCTION

Cardiac amyloidosis is a disease caused by extracellular protein infiltration. The transthyretin protein causes one of the most frequent forms, by mutations (hereditary) or naturally (wild-type or senile). Currently, advances in cardiac imaging and diagnosis facilitate increasing recognition of transthyretin amyloidosis (TTRa). In addition, recently there are drugs in the final stages of investigation, with promising results, that can modify the course of this disease.

OBJECTIVE

To analyze the characteristics of patients who undergo cardiac scintigraphy with [^{99m}Tc]Tc-DPD (CS) due to clinical suspicion of TTRA.

To estimate the TTRA scintigraphy diagnosis rate in this population.

METHODS

Retrospective study of a consecutive series of patients undergoing CG from the cardiology department of the Miguel Servet University Hospital for clinical suspicion of cardiac amyloidosis in the period from 09/05/2019 to 8/11/2021.

From the history review, information was collected on: cardiovascular risk factors, clinical characteristics, electrocardiogram, blood test, echocardiogram (LVEF, LVH, wall thickness, diastolic dysfunction), cardiac magnetic resonance and genetics

Continuous variables were compared using Student's t test, and categorical variables using chi square.

RESULTS

CS was performed in 189 patients. The mean age was 77.47 ± 9.37 years; 57.7% were men. Among the background of the population, 73.5% had hypertension (HT) and 52.9% had dyslipidemia. The 56.1% had a history of heart failure (HF) and 56.1% had a history of atrial fibrillation (AF). In the echocardiogram 95.2% had LVH, with a mean wall thickness of 15.23 ± 3.42 mm, and some degree of diastolic dysfunction (89.2%).

39 patients (20.6%) had some degree of CS uptake, with TTR amyloidosis (Perugini grade ≥ 2) being highly suspected in 33. In two of the cases (5.1%) they also had extracardiac deposits (in lungs and musculoskeletal tissue).

Finally, the diagnosis of ATTR was confirmed in 26 patients of the 33 suspected CG (78.8%), excluding the presence of alterations in the serum and urinary proteinogram. Of the remaining 7 patients, 6 had no blood proteinogram study (incomplete diagnosis), and 1 had a doubtful diagnosis (monoclonal component in serum without histological verification).

In 16 patients diagnosed with ATTR (48.5% of confirmed cases) a genetic study was performed. None of them had variants of the TTR gene.

After excluding patients with a final diagnosis of light chain amyloidosis (AL) and those with inconclusive study (Perugini grade 1 uptake), a comparative analysis was performed. We compared the characteristics of patients with positive CS (Perugini scale ≥ 2) vs negative, the first ones were significantly older (81.54 vs 76.45 years; $p=0.011$), had a higher rate of males (84.8% vs 50.7% ; $p=0.0001$). Differences were found in clinical parameters such as the presence of a history of AF (75.8% vs 51.4% ; $p= 0.011$),

and heart failure (78.8% vs 51.4%; $p=0.004$); as well as in electrocardiographic parameters: low voltages (32.1% vs 13.2%; $p=0.014$) or pseudo-AMI pattern (35.7% vs 8.1%; $p=0.0$). LV thickness was significantly greater (18.54 mm vs 14.48 mm; $p=0.0001$).

There was a tendency for systolic function to be affected in patients with positive CS compared to negative CS (33.3% vs 19.2% with a $p=0.07$).

Examining the evolution of amyloidosis screening over the 10-month periods, we observed a progressive increase in the number of screening requests, as well as in the number of scintigraphic diagnoses, but not in the rate of positive scintigraphy.

CONCLUSIONS:

Screening for cardiac amyloidosis in the cardiology department is performed in elderly patients with ventricular hypertrophy and heart failure history.

The rate of scintigraphy diagnosis of ATTR is 17.4%, with extracardiac deposits in 6% of them. In a significant percentage, it is performed incompletely, without a proteinogram in blood or urine.

Patients with a positive scintigraphy diagnosis are significantly older and predominantly male, also detected in advanced stages, with severe LVH and a tendency for systolic function to be affected ($p=0.07$).

Key words

Transthyretin cardiac amyloidosis, cardiomyopathy, heart failure with preserved systolic function, radioisotopes, scintigraphy, molecular imaging, nuclear medicine.

2.- INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es una enfermedad por depósito extracelular de fibras que proceden de proteínas con una estructura inestable que se agregan y terminan depositándose. Debido a este depósito, se produce una alteración estructural que conlleva la disfunción de distintos órganos y sistemas, con alta frecuencia de afectación cardiaca.

Una de las formas más frecuentes de amiloidosis cardiaca se produce por el depósito de transtirretina (TTR), proteína de transporte de tiroxina y retinol, bien por mutaciones en el gen que la codifica o bien por depósito de proteína no mutada (natural o wild type) en la amiloidosis denominada “senil”.

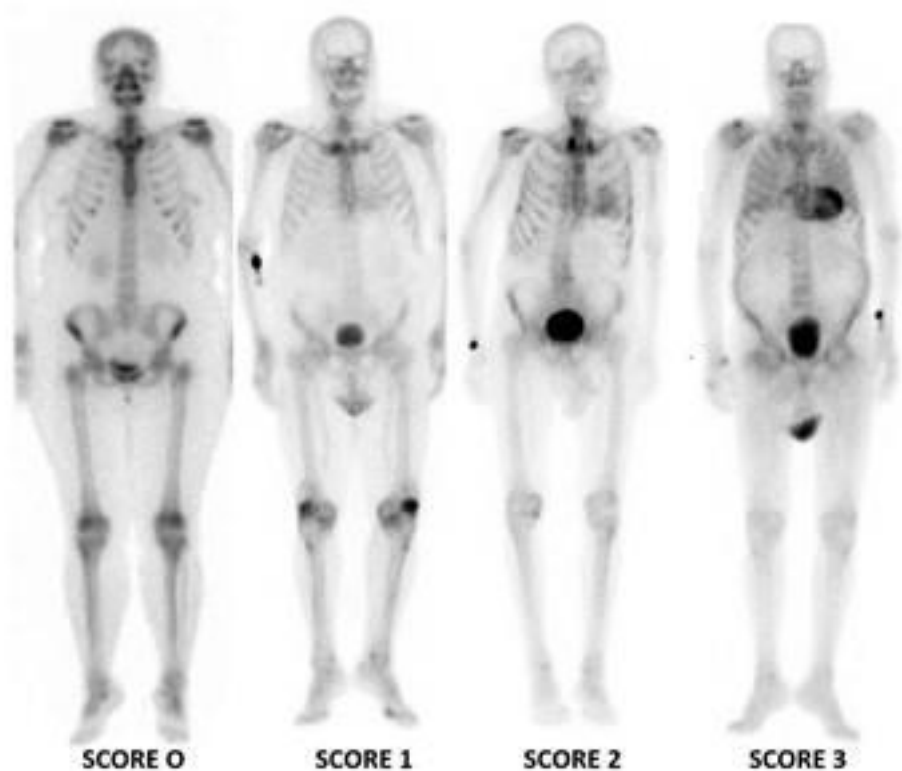
Se han descrito más de 30 proteínas que son amiloidogénicas en humanos, lo que resulta en diferentes presentaciones clínicas, tanto como enfermedad sistémica o localizada ¹⁴. De entre otros depósitos de proteínas descritos, destaca por su frecuencia el de cadenas ligeras de inmunoglobulinas que producen la denominada amiloidosis primaria o AL.

Aunque tradicionalmente la amiloidosis AL era considerada como la más prevalente, el número de pacientes diagnosticados de esta entidad permanece estable frente al aumento de pacientes diagnosticados de ATTR², debido a los recientes avances en imagen cardiaca, estrategias de diagnóstico no invasivo y terapias que han mejorado el reconocimiento y tratamiento de la amiloidosis cardiaca ¹², siendo la forma más frecuente la ATTR-wt ^{3,4}.

La amiloidosis TTR era una entidad posiblemente infradiagnosticada en el pasado, con discrepancia entre los datos de prevalencia de depósito amiloide en autopsias (25% en mayores de 80 años)⁵ y los hallazgos en pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada (5% de depósitos moderado-grave)⁶. La dificultad del diagnóstico previo (con necesidad de confirmación histológica), el perfil de

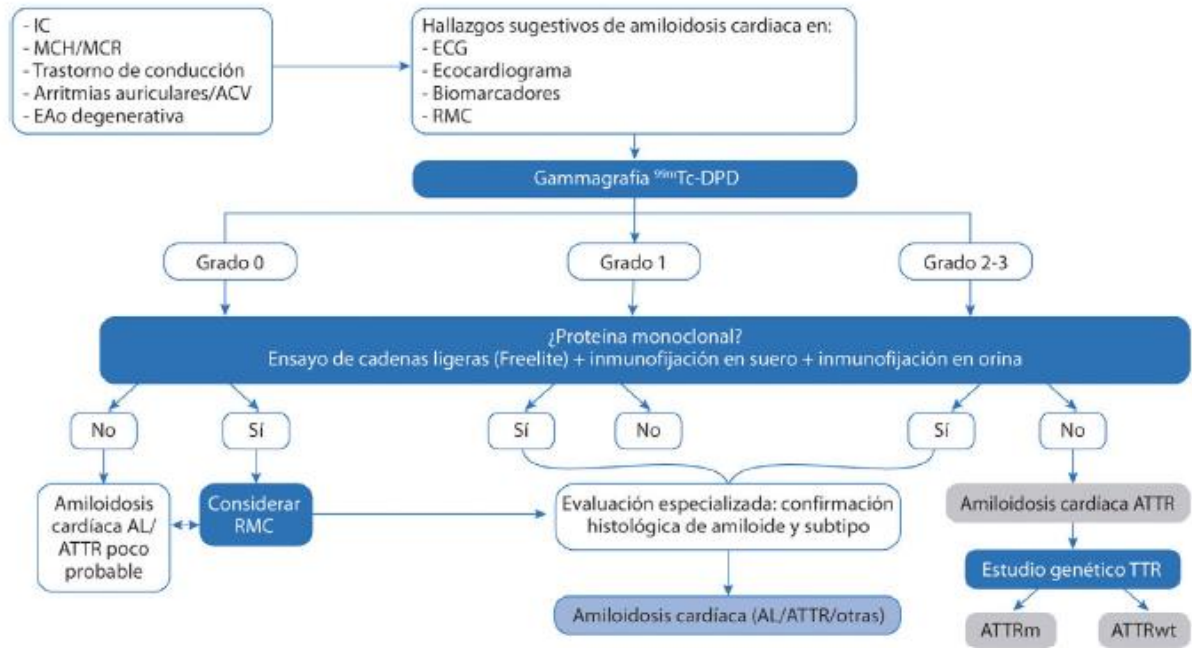
pacientes diagnosticados, a menudo añosos, y las escasas posibilidades terapéuticas previas han contribuido posiblemente a ello⁷.

Sin embargo, los avances en imagen cardíaca y en concreto la validación de la gammagrafía con [^{99m}Tc]Tc-DPD como herramienta diagnóstica han facilitado y modificado los algoritmos para el despistaje de la enfermedad.



Gammagrafías con diferentes scores de Perugini

La presencia de datos de amiloidosis en técnicas de imagen, un grado de captación en la escala de Perugini ≥ 2 en la gammagrafía y la exclusión de un componente monoclonal en sangre y orina tiene una sensibilidad y un valor predictivo positivo del 100% para el diagnóstico de ATTR⁸.



Algoritmo diagnóstico de la amiloidosis cardíaca.

Reproducida con permiso de González-López et al.⁷.

ACV: accidente cerebrovascular; ATTRm: ATTR mutante o genética; ATTRwt: ATTR

nativa o salvaje; EAo: estenosis aórtica; MCH: miocardiopatía hipertrófica; MCR: miocardiopatía restrictiva; RMC: resonancia magnética cardíaca.

Por otro lado, se avanza en la investigación de diferentes dianas terapéuticas a nivel de síntesis, estabilización de la proteína y eliminación de depósitos que podrían modificar el curso de la enfermedad⁷. Se ha publicado en 2018 el ensayo del primer fármaco que ha demostrado disminución de ingresos y mortalidad, estabilizando la proteína e impidiendo su disgregación¹⁰.

El manejo de la amiloidosis implica a diferentes especialidades y subespecialidades y la presentación clínica de la enfermedad es variable, lo que dificulta conocer datos de prevalencia y características de la enfermedad. Sin embargo, un estudio reciente evidenció que la prevalencia de amiloidosis cardíaca por transtiretina, en pacientes con insuficiencia cardíaca, fracción de eyección preservada e hipertrofia ventricular izquierda oscila entre el 13% y el 19%¹.

En este contexto de avances diagnóstico terapéuticos recientes, interesa conocer las características de los pacientes en los que se sospecha esta enfermedad en nuestro medio, el manejo de los mismos y las peculiaridades del diagnóstico.

3.- JUSTIFICACIÓN

Hipótesis

1. La tasa de diagnóstico gammagráfico de amiloidosis cardiaca entre los pacientes sospechosos de dicha entidad es desconocida en nuestro medio.
2. Los pacientes se diagnostican a edad avanzada, en el estudio de la hipertrofia ventricular izquierda y/o insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada.
3. Pese a los avances terapéuticos recientes, el tratamiento en los casos de amiloidosis TTR-wt es mayoritariamente sintomático.

4.- OBJETIVOS

Objetivo principal

Estimar la tasa de diagnóstico de amiloidosis cardiaca por TTR y las características epidemiológicas, clínico-analíticas y de imagen cardiaca, de los pacientes a los que se solicita gammagrafía cardiaca ante la sospecha clínica de la misma.

Objetivos secundarios

Valorar las diferencias en dichas características entre los pacientes con diagnóstico gammagráfico confirmado versus no confirmado.

Valorar la evolución del número de pacientes diagnosticados durante el periodo analizado.

Analizar el tipo de tratamiento instaurado en los pacientes afectos.

5.- MATERIAL Y MÉTODOS

Población a estudio

Estudio retrospectivo de los pacientes a los que se realizó la gammagrafía cardiaca con [^{99m}Tc]Tc-DPD por sospecha de amiloidosis cardiaca, desde el servicio de cardiología del sector II Zaragoza, desde el 9/5/2019 al 8/11/2021.

Criterios de inclusión

Pacientes sometidos a la realización de gammagrafía cardiaca con [^{99m}Tc]Tc-DPD solicitada por el servicio de cardiología en el periodo comprendido entre el 9/5/2019 al 8/11/2021.

Procedimiento para recolección de información

Se extraerá la información a partir de los datos de historia clínica electrónica de Aragón: informes clínicos, solicitudes de gammagrafías, informes de pruebas de imagen

realizadas (gammagrafía, electrocardiograma, ecocardiografía, resonancia cardiaca), resultados de laboratorio, prescripciones terapéuticas.

Se analizarán parámetros clínicos, analíticos, estudios de imagen cardiaca, (gammagrafía, ecocardiografía, resonancia cardiaca), estudios genéticos y prescripciones de tratamiento realizadas a los pacientes.

Se detallan a continuación las diferentes variables a estudio:

Antecedentes médicos: hipertensión arterial, diabetes mellitus, fibrilación auricular (FA), marcapasos, insuficiencia cardiaca, dislipemia, antecedentes de neoplasia hematológica o prostática.

Dispositivo cardiaco: marcapasos o desfibrilador automático implantable.

Otros indicios de depósito amiloide extracardiaco: síndrome de túnel carpiano, estenosis de canal lumbar, rotura tendón bicipital.

Parámetros analíticos (se valorará la determinación más próxima a la realización de gammagrafía): hemoglobina (g/dl), creatinina sérica (mg/dl), filtrado glomerular (según CKD-EPI en mL/min/1.73 m²), proBNP (pg/ml), presencia de componente monoclonal en sangre, presencia de cadenas ligeras en orina.

Parámetros electrocardiográficos: ritmo, presencia de bloqueo de rama izquierda, voltajes bajos, criterios de HVI, y patrón de pseudoinfarto de miocardio.

Parámetros ecocardiográficos: presencia de hipertrofia ventricular (HVI), grosor ventricular máximo (mm), patrón diastólico (normal, relajación alterada, restrictivo), presencia de dilatación auricular (diámetro auricular en mm), presencia de derrame pericárdico, lipomatosis del septo interauricular, hipertensión pulmonar (presión sistólica de arteria pulmonar estimada en mmHg).

Parámetros gammagráficos: puntuación en la escala visual de Perugini (de 0 a 3), presencia de captación extracardiaca.

Parámetros de resonancia cardiaca: volumen extracelular aumentado, depósito de gadolinio (subendocárdico, otros).

Estudio genético: presencia de mutación patogénica en TTR y descripción de la misma.

Tratamiento recibido: sintomático o específico.

Análisis estadístico

Se utilizará el test t de student para la comparación de variables continuas y el test de chi cuadrado (χ^2) para comparar las variables categóricas.

6.- RESULTADOS

En el periodo comprendido entre el 9 de mayo del 2019 y el 8 de noviembre de 2021 (30 meses), se realizó una gammagrafía cardiaca con [^{99m}Tc]Tc-DPD a 189 pacientes procedentes del servicio de cardiología del sector Zaragoza II, por sospecha de amiloidosis cardiaca por ATTR.

Características demográficas

En la muestra de 189 pacientes, el promedio de edad fue de 77,4 años, con edades comprendidas entre los 44 y 91 años. El mayor porcentaje de pacientes (57,7%) fueron hombres y el 42,3% mujeres.

Características clínicas de la muestra

La mayoría de pacientes (73,5%, 139 sujetos) tenía como antecedente la hipertensión arterial (HTA), pero sólo 56 pacientes (29,6%) presentaban diabetes mellitus (DM). En el 52,9% de personas (100) consta como antecedente la dislipemia.

La insuficiencia cardiaca estuvo presente en 106 pacientes (56,1%), en sólo el 16,4% (31 pacientes) existía el antecedente de cardiopatía isquémica, y el 56,1% de pacientes presentó fibrilación auricular.

El 19% (36) de los pacientes eran portadores de marcapasos, y el 3,2% (6) eran usuarios de un desfibrilador automático implantable (DAI).

37 pacientes (19,6%) presentaban antecedentes oncológicos, de entre ellos 12 pacientes (6,3%) tenían antecedente de neoplasia hematológica, y 8 (4,2%) de cáncer de próstata.

- Red Flags

En 12,2% de los pacientes (23) se documentó que presentaban síndrome de túnel del carpo. Con menor frecuencia, se observó que el 5,8% (11) de pacientes tenían estenosis de canal, y sólo el 4,8% (9) tuvo rotura del tendón del bíceps.

Pruebas de laboratorio

- Proteinograma en sangre

De los 189 pacientes, en 129 (68,3%) se realizó la determinación de proteinograma en sangre. La mayoría de éstos (116 pacientes, 89,9%) no presentaron pico monoclonal.

- Cadenas ligeras en orina

Se realizó la determinación de cadenas ligeras en orina a 104 pacientes (55%). 94 de ellos (94,7%) no presentaron cadenas ligeras en orina, y sólo 10 pacientes sí tenían este hallazgo (5,3%).

- Otros datos analíticos

Se determinó la hemoglobina en 187 pacientes de los 189, siendo la media 13,9 mg/dl.

La media de los valores de creatinina en los pacientes fue de 1,29 mg/dl, con valores entre 0,50 y 7,60 mg/dl. Respecto al filtrado glomerular, la media fue de 56,1 mL/min/1.73 m².

El proBNP se determinó en 164 pacientes, siendo la media de 3800,26 ± 6406,67 pg/ml. En el grupo de GC positivas se observó una media de proBNP de 7175,14 pg/ml vs una media de 2973,74 pg/ml en los pacientes con GC negativos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0.001).

ProBNP (pg/ml)					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
ProBNP (pg/ml)	164	36	52662	3800,261	6406,67229

ProBNP (pg/ml) según los resultados de GC						
GC		N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Negativa	ProBNP (pg/ml)	129	36	26743	2973,7426	4614,16123
Positiva	ProBNP (pg/ml)	29	392	52662	7175,1379	10915,7705

Pruebas de imagen

- Electrocardiograma

En el ECG de 124 pacientes (65,6%) se observó que presentaban ritmo sinusal, respecto a los 65 pacientes (34,4%) que estaban en fibrilación auricular.

Un pequeño porcentaje (14,8%, 28 pacientes) presentaba voltajes bajos en el ECG. En el 12,2% de pacientes (23) se observaron criterios de bloqueo de rama izquierda (BRI) en el ECG; así como signos de HVI en 12,7% (24). El patrón de pseudoinfarto de miocardio se detectó sólo en 24 pacientes (12,7%).

- Ecocardiograma

En el ecocardiograma el 95,2% tenían HVI, con un grosor medio de la pared de $15,23 \pm 3,42$ mm, y algún grado de disfunción diastólica (69,8%).

La mayoría de pacientes (75,7%) presentaron un FEVI preservada, el 15,3% tenía una FEVI intermedia y sólo el 9% tuvo una FEVI reducida.

El 7,4% (14 pacientes) presentó lipomatosis de septo interaricular.

La media de la presión arterial pulmonar (PAP) observada fue de $37,5 \pm 15,2$ mmHg, determinada en 159 pacientes. De entre ellos, 64 pacientes presentaron una PAP normal, 32 tenían hipertensión pulmonar (HTP) leve, 53 HTP moderada y 10 paciente tenían HTP severa.

En 164 (86,8%) pacientes se observó que presentaron aurícula dilatada en el ecocardiograma. El derrame pericárdico estuvo presente en 33 pacientes (17,5%).

- Resonancia cardiaca

Se realizó resonancia cardiaca en 36 pacientes (19%) de los 189, observando realce subendocárdico en 9 (4,8%), y un volumen extracelular aumentado en 5 pacientes (2,6%).

- Gammagrafía con ^{99m}Tc TC-DPD

39 pacientes (20,6%) tenían algún grado de captación en la GC, siendo altamente sospechosa de amiloidosis TTR (Perugini grado ≥ 2) en 33. En dos de los casos (5,1%) tenían además depósitos extracardiacos (en pulmones y tejido osteomuscular).

Gammagrafía según Score de Perugini				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Perugini 0	150	79,4	79,4	79,4
Perugini 1	6	3,2	3,2	82,5
Perugini 2	1	,5	,5	83,1
Perugini 2-3	4	2,1	2,1	85,2
Perugini 3	28	14,8	14,8	100,0
Total	189	100,0	100,0	

Gammagrafía según Score de Perugini				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Perugini 0	150	79,4	79,4	79,4
Perugini 1	6	3,2	3,2	82,5
Perugini ≥ 2	33	17,5	17,5	100,0
Total	189	100,0	100,0	

Finalmente, el diagnóstico de ATTR se confirmó en 26 pacientes de las 33 GC sospechosas (78,8%), excluyendo la presencia de alteraciones en el proteinograma sérico y urinario. De los 7 pacientes restantes, 6 no tenían estudio de proteinograma en sangre (diagnóstico incompleto), y 1 tenía un diagnóstico dudoso (componente monoclonal en suero sin verificación histológica).

Así pues, la tasa de diagnóstico gammagráfico en la población sospechosa fue 17,4% siendo la tasa de diagnóstico de amiloidosis TTR (confirmada por exclusión de gammapatía) 13,7%%

En 16 pacientes diagnosticados de ATTR (48,5% de los casos confirmados) se realizó un estudio genético. Ninguno de ellos presentaba variantes del gen TTR.

En 5 pacientes se llevó a cabo biopsia, en 1 de ellos de tejido graso y en 4 de miocardio. Fueron positivas 3 biopsias.

Respecto al tratamiento recibido, de los 33 pacientes con GC positiva, 5 recibieron tratamiento específico.

Tras excluir a los pacientes con diagnóstico final de amiloidosis de cadenas ligeras (AL) y aquellos con estudio no concluyente (captación grado 1 de Perugini), se realizó un análisis comparativo con 179 pacientes.

Se comparan las características de los pacientes con GC positiva (escala Perugini ≥ 2) frente al negativo, siendo los primeros significativamente mayores (81,54 vs 76,45 años; $p=0,011$), con una mayor tasa de varones (84,8% vs 50,7%; $p=0,0001$). Se encontraron diferencias significativas en parámetros clínicos como la presencia de antecedentes de

FA (75,8% vs 51,4%; p= 0,011), e insuficiencia cardiaca (78,8% vs 51,4%; p=0,004); así como en parámetros electrocardiográficos: voltajes bajos (32,1% vs 13,2%; p=0,014) o patrón de pseudo IAM (35,7% vs 8,1%; p= 0,0). El grosor del VI fue significativamente mayor (18,54 mm vs 14,48 mm; p=0,0001).

Distribución del sexo según resultado de GC					
			GC		Total
			Negativa	Positiva	
Sexo	Hombre	Frecuencia	74	28	102
		%	50,7%	84,8%	57,0%
	Mujer	Frecuencia	72	5	77
		%	49,3%	15,2%	43,0%
Total	Frecuencia		146	33	179
	%		100,0%	100,0%	100,0%

Variables cuantitativas: Edad y Grosor parietal de VI según resultados de GC						
GC		N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Negativa	Grosor parietal máximo (mm)	129	8,00	26,00	14,4837	2,66563
	Edad	146	44,00	91,00	76,4521	9,97589
Positiva	Grosor parietal máximo (mm)	31	12,00	29,00	18,5452	4,30750
	Edad	33	71,00	91,00	81,5455	5,55141

Antecedente de FA y resultado de GC					
			GC		Total
			Negativa	Positiva	
Antecedente de FA	No	Recuento	71	8	79
		%	48,6%	24,2%	44,1%
	Sí	Recuento	75	25	100
		%	51,4%	75,8%	55,9%
Total	Recuento		146	33	179
	%		100,0%	100,0%	100,0%

Antecedente de IC y resultado de GC					
			GC		Total
			Negativa	Positiva	
Antecedente de IC	No	Recuento	71	7	78
		%	48,6%	21,2%	43,6%
	Sí	Recuento	75	26	101
		%	51,4%	78,8%	56,4%
Total		Recuento	146	33	179
		%	100,0%	100,0%	100,0%

ECG con voltajes bajos y resultado de GC					
			GC		Total
			Negativa	Positiva	
ECG voltajes bajos	No	Recuento	118	19	137
		%	86,8%	67,9%	83,5%
	Sí	Recuento	18	9	27
		%	13,2%	32,1%	16,5%
Total		Recuento	136	28	164
		%	100,0%	100,0%	100,0%

ECG patrón de pseudo IAM y resultado de GC					
			GC		Total
			Negativa	Positiva	
ECG patrón de pseudo IAM	No	Recuento	125	18	143
		%	91,9%	64,3%	87,2%
	Sí	Recuento	11	10	21
		%	8,1%	35,7%	12,8%
Total		Recuento	136	28	164
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Se observa una tendencia a la afectación de la función sistólica en los pacientes con GC positivas respecto a las GC negativas (33.3% vs 19.2% con una $p=0.07$).

Afectación de la función sistólica (FEVI) según resultados de GC					
			GC		Total
			Negativa	Positiva	
Eco FEVI	Intermedia	Recuento	16	7	23
		%	11,0%	21,2%	12,8%
	Preservada	Recuento	118	22	140
		%	80,8%	66,7%	78,2%
	Reducida	Recuento	12	4	16
		%	8,2%	12,1%	8,9%
Total		Recuento	146	33	179
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Además, se observa un aumento progresivo pacientes cribados durante los meses estudiados (38 durante los primeros 10 meses, 90 en los últimos 10 meses) con un aumento del número de diagnósticos de ATTR por GC (de 8 a 13 en los mismos periodos), sin embargo, la tasa de diagnóstico disminuye durante el tiempo (14,8% en los primeros 10 meses vs 21,1% en los últimos 10 meses).

Evolución del cribado por GC en 3 periodos (cada uno de 10 meses)						
Periodos de 10 meses			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1º periodo	GC	negativa	27	71,1	77,1	77,1
		positiva	8	21,1	22,9	100,0
		Total	35	92,1	100,0	
	Perdidos		3	7,9		
	Total		38	100,0		
2º periodo	GC	negativa	50	79,4	80,6	80,6
		positiva	12	19,0	19,4	100,0
		Total	62	98,4	100,0	
	Perdidos		1	1,6		
	Total		63	100,0		
3º periodo	GC	negativa	73	83,0	84,9	84,9
		positiva	13	14,8	15,1	100,0
		Total	86	97,7	100,0	
	Perdidos		2	2,3		
	Total		88	100,0		

7.- DISCUSIÓN

Características demográficas

En la serie de casos de nuestro hospital, el promedio de edad del paciente con diagnóstico de amiloidosis cardiaca fue de $81,54 \pm 5,5$ años, similar a la bibliografía consultada en el que el paciente tipo diagnosticado de amiloidosis cardiaca es mayor de 80 años ¹⁴, o en otro estudio donde la media de edad al diagnóstico fue de $74,3 \pm 12,7$ años ¹⁵.

Esta enfermedad clásicamente ha destacado por su preponderancia en varones constituyendo hasta el 89-98% de las series publicadas ^{16,17}, siendo hasta un 20% de los casos mujeres ¹⁸. En nuestro estudio se confirma este predominio de la enfermedad en hombres (84.8%).

Características clínicas (antecedentes médicos y red flags)

Respecto a los antecedentes clínicos de nuestra muestra, se evidenciaron diferencias significativas en parámetros como la existencia de IC en el 78,8%, y de FA en el 75,8%. Estos porcentajes son similares a los reportados en la literatura reciente, en un estudio español del 2021 ²², en el que del 53-86% de pacientes tenían antecedente de IC, y del 46-67% presentaba FA.

De entre los síntomas derivados del depósito de TTR a nivel extracardiaco como estenosis del canal lumbar, rotura atraumática del tendón del bíceps («signo de Popeye») y síndrome del túnel del carpo, en nuestra serie de casos tuvo diferencia significativa la presencia de síndrome del túnel del carpo (33.3%) en los pacientes con

GC positivos, con un porcentaje equiparable a la literatura actual (entre el 33%²² y el 41.4%¹⁵).

Características analíticas

El péptico natriurético tipo B (BNP) o la fracción N-terminal del propéptido natriurético de tipo B (NT-proBNP) es un marcador de disfunción miocárdica, por lo que ha demostrado que tiene importancia en el pronóstico de la miocardiopatía amiloide.

Suhr et al.³² encontraron que los niveles de BNP estaban elevados, en paralelo al aumento del grosor ventricular, al diámetro de la aurícula izquierda y al strain basal, en pacientes ATTR con variante Val50Met.

En nuestro estudio, el proBNP se determinó en 164 pacientes, comprobando que existe una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.001$) entre el grupo de GC positivas (7175,14 pg/ml) y los pacientes con GC negativas (2973,74 pg/ml), tal como lo reporta la literatura.

Características electrocardiográficas

En cuanto a los parámetros electrocardiográficos, nuestro estudio evidenció diferencias en los ECG con voltajes bajos (32,1%; $p=0.014$) y en el patrón de pseudo IAM (35,7%; $p=0,0$); tal y como se reportó en un estudio de P. Garcia-Pavia et al. del 2021²², donde los pacientes con ATTR presentaban ECG con bajo voltaje en 22-33%, y patrón de pseudoinfarto en 63-66%.

Características ecocardiográficas

El ecocardiograma forma la piedra angular del diagnóstico no invasivo de amiloidosis cardiaca. Ninguna característica ecocardiográfica es específica y no es posible distinguir los diferentes tipos de amiloidosis por características ecocardiográficas^{23, 24}. Los hallazgos típicos de hipertrofia concéntrica con afectación biventricular por infiltración, y la disfunción biventricular longitudinal con FEVI normal o casi normal, se encuentran en fases avanzadas de la enfermedad.

Así mismo, en nuestro estudio se observó que el grosor del VI fue significativamente mayor en el grupo de GC positivas respecto a las GC negativas ($18,54 \text{ mm} \pm 4,30$; $p=0,0001$), acorde a la media obtenida en otros estudios de $17 \text{ mm} \pm 3,4 \text{ mm}$ ¹⁵.

En la serie de casos de nuestro hospital se observó que el 50,2% presentaba algún grado de elevación de PAP (hipertensión pulmonar), siendo similar al reportado en un estudio descriptivo realizado en un hospital de nuestro medio²⁵, donde la prevalencia de HTP en pacientes con sospecha de amiloidosis fue entre el 48% al 50%. Además, en el grupo de GC positivas de nuestro estudio, se obtuvo diferencias significativas en la media de la PAP estimada ($43,4 \pm 12,9 \text{ mmHg}$) respecto a las gammagrafías negativas ($36,5 \pm 15,3 \text{ mmHg}$) con una $p=0,027$. Realizando un subanálisis del grado de HTP, se aprecia una diferencia importante en el grupo de HTP moderada: 58,6% en pacientes con GC positiva vs 28,9% en GC negativas ($p=0,008$).

En nuestro estudio existe una tendencia a la alteración en la función sistólica mayor en los pacientes con GC positivas respecto a las GC negativas (33.3% vs 19.2% con una $p=0,07$), similar a la observada en el estudio de Rapezzi et al donde consta aproximadamente un 40% de disfunción sistólica en pacientes con ATTR²⁶. Sin embargo, presentan una FEVI preservada el 66.7% de pacientes con GC positiva vs el 80.8% en el grupo de GC negativa; esto último concuerda con un gran estudio realizado

por Rapezzi et al en el que informó una FEVI media de $58 \pm 13\%$ en 61 pacientes con amiloidosis ATTR hereditaria ²⁷.

En el límite de la significación estadística se encuentra la presencia de lipomatosis de septo interauricular en los pacientes con GC positiva (15.2%) vs GC negativa (5.5%) con una $p=0.053$. Esto puede deberse a que el engrosamiento de la pared del tabique interauricular suele ser difícil de medir con precisión y es menos común que otros signos ecocardiográficos como el engrosamiento de las válvulas cardíacas, la dilatación biauricular y el derrame pericárdico en la amiloidosis cardíaca ^{28, 29}.

Características gammagráficas

Respecto a la gammagrafía con [^{99m}Tc]Tc-DPD, en nuestro estudio se obtuvo una tasa de diagnóstico gammagráfico de ATTR, en pacientes con sospecha de amiloidosis, del 17,4%; siendo equiparable a los estudios previos en pacientes con HVI que tenían una prevalencia de ATTR entre 13% y 19% ^{19, 20, 21}. En cambio, en una cohorte de pacientes con IC y FEVI preservada sin HVI, se observó que la prevalencia de amiloidosis TTR fue de sólo el 5% ¹.

Hay que destacar que los diversos estudios han documentado una alta reproducibilidad intra e interobservador para la puntuación visual de Perugini ^{8, 30}.

Junto al hallazgo principal de captación cardíaca en la gammagrafía, se debe identificar otros depósitos del radiofármaco en el resto del cuerpo para valorar la extensión de los depósitos de amiloide; por ello se requiere realizar una imagen de cuerpo completo. De esta manera, se identifica la existencia de captaciones extracardiacas en pulmones, hígado, lengua, tejidos musculares de la pared abdominal, músculos de las regiones glúteas, hígado vacío y bazo, o en todas las partes blandas del cuerpo. En nuestro

estudio se observó que el 5,1% de las GC positivas (2 pacientes), tenían depósitos extracardiacos en pulmones y tejido osteomuscular. Esta localización de depósitos en músculos de glúteos, hombros, tórax y pared abdominal predominan en la ATTRwt y en la ATTRv tipo V122I ³¹.

Genética

En los pacientes con diagnóstico de ATTR se debe realizar un estudio genético, independientemente de la edad, ya que se encuentran formas hereditarias incluso en pacientes de edad avanzada ¹⁵. La diferencia entre ATTRv y ATTRwt es de vital importancia porque condiciona la necesidad de evaluación de familiares y tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas ²².

Por ello, en nuestra serie de casos, a 16 pacientes diagnosticados de ATTR (48,5% de los casos confirmados) se les realizó un estudio genético, y ninguno de ellos presentaba variantes del gen TTR.

Evolución de la tasa diagnóstica mediante gammagrafía

Al valorar la evolución del despistaje de amiloidosis en periodos de 10 meses, observamos un aumento progresivo del número de solicitudes de despistaje, así como de los diagnósticos gammagráficos, no así de la tasa de positividad de gammagrafías.

Limitaciones del estudio

Debido al carácter retrospectivo del estudio, existe una potencial falta de información en cuanto a determinados datos clínicos, así como a la comparativa realizada de GC positivas vs GC negativas, por la presencia de porcentaje de estudios incompletos.

Debido a la ausencia de un protocolo en el servicio de cardiología, existe un porcentaje general de estudios incompletos en nuestra muestra: 31.7% del total (60 pacientes) no se realizaron proteinograma en sangre, y 45% (85 pacientes) no se realizaron estudio de cadenas ligeras en orina. En 6 pacientes de las 33 GC sospechosas no se obtuvo estudio de proteinograma en sangre.

El aumento de estudios completos a lo largo de los 3 periodos de estudio (cada uno de 10 meses) puede estar en relación con la implantación de un código específico en la analítica para proteinograma, así como la consolidación del algoritmo diagnóstico no invasivo (finalmente publicado en diciembre del 2021 poco después del final de la recogida de datos).

Por otro lado, como aspecto positivo se puede tomar en cuenta el aumento de la sospecha diagnóstica con el aumento del número de gammagrafías solicitadas, quizás en relación con la aparición de la consulta específica de cardiopatías familiares. Esto ha propiciado el aumento del número de diagnósticos en cada periodo de tiempo (8 → 12 → 13).

Finalmente, teniendo en cuenta que la amiloidosis cardiaca es una enfermedad de baja prevalencia en nuestro medio, es para nosotros un reto aumentar la sensibilidad diagnóstica tal como se ha conseguido, probablemente en detrimento de la especificidad de las gammagrafías. En este contexto, tal vez la existencia de un protocolo teniendo en cuenta los datos más asociados a la positividad de gammagrafías tenga sentido en nuestro medio.

8.- CONCLUSIONES

El despistaje de amiloidosis cardiaca desde el servicio de cardiología se plantea en pacientes añosos con hipertrofia ventricular que han presentado a menudo IC.

La tasa de diagnóstico gammagráfico de ATTR en nuestro estudio es del 17,4%, con presencia de depósitos extracardiacos en el 6% de ellos (pulmones y tejido osteomuscular).

En un porcentaje significativo, el cribado de amiloidosis cardiaca se realiza de forma incompleta, sin datos de proteinograma en sangre y/o de cadenas ligeras en orina.

Los pacientes con diagnóstico gammagráfico positivo son significativamente mayores y predominantemente varones, detectándose además en estadios avanzados, con HVI severa y tendencia a la afectación de la función sistólica ($p=0.07$).

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Devesa A, Cambor A, Pello A, Askari E, Lapeña G, Gómez S. Prevalence of transthyretin amyloidosis in patients with heart failure and no left ventricular hypertrophy. *ESC Heart Failure* 2021; 8: 2856–2865.
2. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev.* 2015; 20:117–124.
3. González-López E, Gagliardi C, Dominguez 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.
4. Yoshiki Sekijima, Shigeharu Uchiyama, Kana Tojo, Kenji Sano, Yusaku Shimizu, Toshihiko Imaeda, Yoshibonu Hoshii, Hiroyuki Kato SI. High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. *Hum Pathol.* 2011;42(11):1785–91.
5. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2017; 135:1357–1377
6. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2014; 2:113–122.
7. González-López E, López-Saina A, Garcia-Pavia P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(11):991–1004.
8. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation.* 2016; 133:2404–2412

9. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV et al Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13;379(11):1007-1016
10. Ficha técnica de Vindaqel:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/11717001/FT_11717001.pdf
11. Kazi DS, Bellows BK, Baron SJ, Shen C, Cohen DJ, Spertus JA, Yeh RW, Cost-Effectiveness of Tafamidis Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020 Apr 14;141(15):1214-1224.
12. 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 ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021; 42: 1554-68.
13. Haro-del Morala F, Pubul-Núñez V, Casáns-Tormoc I, Jiménez-Heffernand A, Ruano-Pérez R. Gammagrafía cardíaca con 99mTc-difosfonatos en la amiloidosis cardíaca. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2020;39(4):254-266.
14. García Pavía P, Tomé Esteban MT, Rapezzi C. Amyloidosis. Also a heart disease. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64:797–808.
15. López-Sainz A, Hernandez-Hernandez A, Gonzalez-Lopez E, Domínguez F, Restrepo-Cordoba M, Cobo-Marcos M. Perfil clínico y evolución de la amiloidosis cardíaca en un centro español de referencia. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(2):149–158.
16. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2: e000098.
17. Connors LH, Sam F, Skinner M, et al. Heart failure resulting from age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study. *Circulation*. 2016; 133:282–290.
18. González-López E, López-Sainz A, and Garcia-Pavia P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardíaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Rev Esp Cardiol*. 2017; 70: 991-1004.

19. González-López E, gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, De Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, Bornstein B, Salas C, Lara-Pezzi E, Alonso-Pulpon L, Garcia-Pavia P. Wildtype transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015; 36:2585–2594.
20. Presti SL, Horvath SA, Mihos CG, Rajadhyaksha C, McCloskey V, Santana O. Transthyretin cardiac amyloidosis as diagnosed by ^{99m}Tc-PYP scanning in patients with acute heart failure and preserved ejection fraction. *Crit Pathw Cardiol* 2019; 18: 195–199.
21. Hahn VS, Yanek LR, Vaishnav J, Ying W, Vaidya D, Lee YZJ, et al. Endomyocardial biopsy characterization of heart failure with preserved ejection fraction and prevalence of cardiac amyloidosis. *JACC Heart Fail* 2020; 8: 712–724.
22. Garcia-Pavia P, Domínguez F, Gonzalez-Lopez E. Amiloidosis cardíaca por transtiretina. *Med Clin (Barc)*. (2021);156(3):126–134.
23. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart*. 2011; 97:75-84.
24. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SD, Pinney JH, Stangou AJ, et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *Eur Heart J*. 2012; 33:1120-7.
25. Bueno Juana E, Gracia Gutiérrez A, Melero Poloc J, Roteta Unceta-Barrenechea A, Andrés Gracia A, Lahuerta Pueyo. A descriptive study of transthyretin amyloidosis in a tertiary hospital without a referral unit. *Revista Clínica Española* 222 (2022) 161-168.
26. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol*. 2010; 7:398-408.
27. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 2009; 120:1203–12.
28. Dubrey S, Chak, Anderson J, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM* 1998; 91: 141-57.

29. Dunggu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart*. 2012; 98:1546-54.
30. Bokhari S, Castano A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS. ^{99m}Tc Pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6:195–201.
31. Hutt DF, Quigley AM, Page J, Hall ML, Burniston M, Gopaul D, et al. Utility and limitations of 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014; 15:1289–98.
32. Suhr OB, Anan I, Backman C, Karlsson A, Lindqvist P, Mörner S, et al. Do troponin and B-natriuretic peptide detect cardiomyopathy in transthyretin amyloidosis? *J Intern Med*. 2008;263(3):294–301.