

Artículo de Revisión

Amiloidosis cardiaca

Cardiac Amyloidosis

Mariano Napoli Llobera¹, Atilio Costa Vitali¹, Lilia Luz Lobo Marquez²¹ Health Sciences North Hospital, Sudbury, Ontario, Canada. ² Instituto de Cardiología, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 24 de Octubre de 2021

Aceptado después de revisión

el 26 de Octubre de 2021

www.revistafac.org.arLos autores declaran no tener
conflicto de intereses**Palabras clave:**

Amiloidosis.

Insuficiencia cardíaca,

Miocardiopatía restrictiva.

Keywords:

Amyloidosis.

Heart failure.

Restrictive cardiomyopathy.

RESUMEN

La amiloidosis es una enfermedad por depósito, consecuencia de la acumulación de fibras proteicas de amiloide en el espacio extracelular de uno o más órganos. Existen más de 30 proteínas precursoras, con una estructura terciaria inestable que se pliegan, agregan y depositan.

Específicamente, la amiloidosis cardiaca (AC) es un tipo de miocardiopatía restrictiva, en la que la infiltración de fibras amiloides en el tejido miocárdico produce una rigidez ventricular progresiva, engrosamiento de la pared y disfunción diastólica debida a una fisiología restrictiva, que típicamente se manifiesta como insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada.

La AC puede simular clínicamente otras enfermedades cardiovasculares, y reconocer las banderas rojas o "red flags", continúa siendo el principal desafío clínico, siendo el primer paso para un diagnóstico definitivo.

El uso de técnicas no invasivas permiten la identificación y tratamiento precoz de esta enfermedad, cuya incidencia y prevalencia aún son inciertas.

Cardiac Amyloidosis

ABSTRACT

Amyloidosis is a deposition disease, a consequence of the accumulation of amyloid protein fibers in the extracellular space of organs and soft tissue. There are more than 30 precursor proteins, with an unstable tertiary structure that fold, aggregate and deposit.

Specifically, cardiac amyloidosis (CA) is a type of restrictive cardiomyopathy, in which the infiltration of amyloid fibers into myocardial tissue produces progressive ventricular stiffness, wall thickening and diastolic dysfunction due to restrictive physiology, which typically manifests as heart failure with preserved ejection fraction.

CA can clinically simulate other cardiovascular diseases, and recognizing "red flags" continues to be the main clinical challenge, being the first step towards a definitive diagnosis.

The use of non-invasive techniques allows the early identification and treatment of this disease, the incidence and prevalence of which are still uncertain.

INTRODUCCIÓN

Se describe el caso de un paciente de sexo masculino de 68 años, oriundo de Canada, que ingresó al centro *Health Sciences North* con signos de insuficiencia cardiaca (IC) a predominio retrógrado derecho con fracción de eyección preservada (FEp). Debido a la discordancia entre el voltaje del QRS en el electrocardiograma (ECG) y el grosor de la pared ventricular izquierda (VI) por ecocardiografía, se consideró a la Amiloidosis Cardiaca (AC) como una posible etiología de la miocardiopatía. Posteriormente, se reali-

zó una gammagrafía con pirofosfato (99mTc-PYP) y biopsia de glándula salival compatible con AC por transtiretina (ATTR). Una vez optimizado el tratamiento de la sobrecarga hídrica, se inició terapia dirigida con tafamidis. Actualmente el paciente evoluciona hemodinámicamente estable, en seguimiento por el departamento de IC.

El objetivo de la publicación es destacar la evaluación diagnóstica y las implicaciones clínicas de la AC.

La evidencia actual demuestra de manera convincente que AC es una causa subdiagnosticada de ICFeP.

La amiloidosis es una enfermedad por depósito, consecuencia de la acumulación de fibras proteicas de amiloide en el espacio extracelular de uno o más órganos. Existen más de 30 proteínas precursoras, con una estructura terciaria inestable que se pliegan, agregan y depositan^{1,2}.

Específicamente, la AC es un tipo de miocardiopatía restrictiva, en la que la infiltración de fibras amiloides en el tejido miocárdico produce una rigidez ventricular progresiva, engrosamiento de la pared y disfunción diastólica debido a una fisiología restrictiva, que típicamente se manifiesta como ICFEp^{2,3,4}.

La AC puede simular clínicamente otras enfermedades cardiovasculares, y la prevalencia e incidencia son inciertas.

CLASIFICACIÓN

La estructura molecular de las proteínas amiloides es muy variada y da origen a diferentes tipos de amiloidosis. Más del 95% son causadas por amiloidosis por ATTR o amiloidosis de cadenas livianas (AL)⁴.

Existen 4 tipos diferentes de amiloidosis con mayor compromiso a nivel cardíaco:

Amiloidosis por depósito de transtiretina (ATTR):

Causada por el depósito de transtiretina (TTR), también denominada pre-albúmina, una proteína sintetizada por el hígado, que presenta una estructura tetramérica estable, y cuya función es el transporte de hormona tiroidea y retinol (vitamina A). La TTR puede disociarse en monómeros y oligómeros, y luego depositarse como fibras amiloides; de manera adquirida (ATTRwt o "wild type") o genética (ATTRm o "Mutant")⁴.

a) *ATTRwt* "Wild type" (natural/no hereditaria), anteriormente denominada amiloidosis sistémica senil.

Es una patología cuya prevalencia aumenta con la edad, siendo más frecuente en el sexo masculino y mayores de 60 años. El número de pacientes diagnosticados de ATTR ha aumentado a lo largo de los años, y se ha llegado a considerar que puede ser más frecuente que la AL, con una prevalencia del 20% en pacientes con IC y aumento del espesor de la pared del miocardio de más de 14 mm⁵.

Acorde a diferentes estudios, se han identificado depósitos de TTR en el 25% de las autopsias en pacientes mayores de 80 años; por métodos de imagen no invasivos, se estima que la ATTR representa el 13% de los pacientes con ICFEp y el 16% de los que se someten a reemplazo valvular aórtico transcatéter (TAVR) por estenosis aórtica (Eao) severa de bajo flujo y bajo gradiente con FE preservada (paradojal)⁶.

b) *ATTRm* "Mutante" o hereditaria.

La inestabilidad de la estructura tetramérica de TTR se debe a una mutación genética que producirá un cuadro predominantemente neurológico o cardíaco. Se considera una enfermedad rara, con una prevalencia menor a 1 por cada 100.000 habitantes. Actualmente más de 120 mutaciones pueden causar ATTR, y la mutación más frecuente a

nivel mundial es *Val30Met*, considerada endémica en Portugal, Suecia, Japón, Brasil y España. Esta mutación puede dar lugar a una polineuropatía sensitivo motora simétrica y ascendente, disautonomía y en el 43% de los casos compromiso cardíaco. Se han descrito otras mutaciones tales como, *Val112Ile* en la población afroamericana de EE. UU, *Thr60Ala* en Irlanda e *Ile69Leu* en Italia⁷.

Amiloidosis sistémica por cadenas livianas de inmunoglobulinas (AL):

Causada por el depósito multisistémico de cadenas livianas de inmunoglobulina como consecuencia de una discrasia de células plasmáticas. La incidencia reportada actualmente es de 1 en 100.000 personas, siendo más frecuente en mayores de 40 años, comprometiendo hígado, pulmones, riñones, bazo y, sistema nervioso autónomo y periférico. La afectación cardíaca ocurre entre el 50-70%, y es considerada un factor pronóstico, debido a que las cadenas livianas presentan una mayor cardiotoxicidad que la TTR y, en consecuencia, una menor respuesta al tratamiento de la IC. Es importante el diagnóstico diferencial entre ATTR y AL, ya que tienen diferentes cursos clínicos⁸.

En general, la ATTR presenta un desarrollo lentamente progresivo, siendo más frecuente en varones adultos mayores. La AL en general tiene un curso rápidamente progresivo, presentándose a edades más tempranas con menor predominio masculino⁴.

Amiloidosis por amiloide "A" o secundaria (AA)

Anteriormente conocida como amiloidosis secundaria, se debe al depósito proteína amiloide A sérica, un reactante de fase aguda hepática. Múltiples enfermedades inflamatorias crónicas (trastornos reumatológicos, autoinmunes, infecciosos crónicos, etc), se han asociado con el desarrollo de amiloide AA. La incidencia estimada es de 0,166 por 100.000, siendo el riñón el órgano más frecuentemente involucrado, seguido del aparato gastrointestinal y el corazón³.

Diagnóstico de Amiloidosis Cardíaca

Examen físico

- Manifestaciones cardíacas

La infiltración de amiloide a nivel miocárdico producirá un engrosamiento de la pared ventricular progresivo, generando disfunción diastólica debido a una fisiología restrictiva, que se manifiesta como ICFEp. Se presenta con predominio de IC derecha, típicamente con edemas de las extremidades inferiores, congestión hepática, ascitis y disnea. Cuando la enfermedad está avanzada, también se puede observar disfunción sistólica y bajo gasto cardíaco^{5,9}.

La angina es infrecuente, aunque la disfunción microvascular es un hallazgo frecuente⁸.

La AC desarrolla una enfermedad progresiva del sistema de conducción eléctrico, y a menudo se requiere un marcapasos definitivo. Puede ocurrir síncope por bradiarritmias, bloqueo auriculoventricular (BAV), disfunción del nodo sinusal, y con menor frecuencia taquicardia ventricu-

TABLA 1

Manifestaciones extracardiacas más frecuentes según el subtipo de amiloidosis cardiaca.

Manifestaciones extracardiacas	AL	ATTRh	ATTRwt
Renal	Insuficiencia renal Síndrome nefrótico	Insuficiencia renal leve (principalmente debido a falla cardiaca)	
Autonómico	Hipotensión ortostática Gastroparesia Disfunción sexual		
Neurológico	Neuropatía periférica sensitivo motora (predominante en ATTRh) Síndrome del túnel carpiano (bilateral) Estenosis espinal (principalmente lumbar)		
Músculo esquelético	Pseudo-hipertrofia (macrogllosia)	Debilidad muscular Artropatía Fatiga Caquexia	Ruptura del tendón del bíceps
Gastrointestinal	Náuseas, constipación, saciedad precoz, distensión abdominal	Aumento de enzimas hepáticas	
Hematológico	Sangrado y hematoma periorbitario		
Ocular	Opacidades vítreas hepáticas		

AL: Amiloidosis por cadenas livianas; ATTRh: amiloidosis por transtiretina hereditaria; ATTRwt: amiloidosis por transtiretina natural

Modificado de Fine M, Davis M, Anderson K, et al. Canadian Cardiovascular Society / Canadian Heart Failure Society joint position statement on the evaluation and management of patients with cardiac amyloidosis. CJCA 2020; 20: 322 - 334.5

lar, o por hipotensión postural por diuresis excesiva o neuropatía autonómica⁶.

En particular aquellos pacientes con AL o fibrilación auricular (FA) tienen mayor riesgo de tromboembolismo cardíaco. El depósito de sustancia amiloide en la pared auricular y ventricular causa disfunción y riesgo de formación de trombos⁶.

Los pacientes que desarrollan ATTRwt y Eao tienen características demográficas similares, y se ha postulado que la ATTR con miocardiopatía restrictiva asociada puede ser una causa de Eao de bajo flujo y bajo gradiente (Eao paradójico). Diferentes reportes de casos describen la asociación de Eao y ATTR con una prevalencia del 1.8 a 15.7%. Una hipótesis es que la Eao degenerativa puede acelerar la progresión de la cardiopatía amiloide, favoreciendo localmente el proceso de amiloidogénesis, e infiltración tisular^{6,9}.

Un estudio prospectivo, publicado recientemente, de 204 pacientes con Eao de riesgo moderado sometidos a TAVR, observó que la presencia de ATTR no se asoció con una disminución de la supervivencia después del TAVR; si hubo

un aumento de la frecuencia de hospitalizaciones por IC, especialmente durante el primer año después del TAVR¹⁰.

- Manifestaciones extracardiacas

Dentro de las manifestaciones extracardiacas, se pueden observar desde síntomas inespecíficos, tales como fatiga, pérdida de apetito y adelgazamiento, como el síndrome nefrótico, neuropatía periférica, síndrome del túnel carpiano bilateral, hepatomegalia y rotura del tendón del bíceps (signo de Popeye). La presencia de macrogllosia y el hematoma periorbitario son casi patognomónicos de AL^{8,11}.

Las manifestaciones extracardiacas más frecuentes según el subtipo de AC se resumen en la *Tabla 1*.

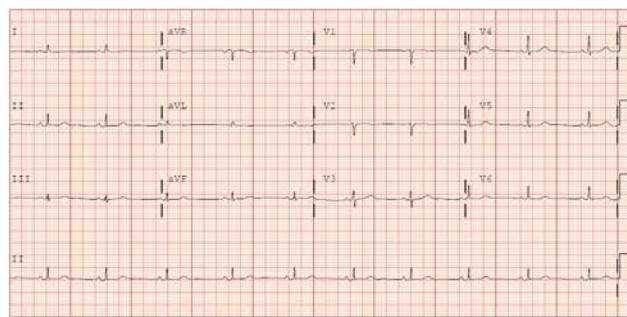
Electrocardiograma

En el electrocardiograma la presencia de un complejo QRS de bajo voltaje (desproporcionado al grosor de la pared del VI) aumenta la sospecha diagnóstica. La incidencia de microvoltaje es del 20%, y de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es del 30%, por tanto, la ausencia de ambos no excluye el diagnóstico. También se podrá observar bloqueo completo de rama izquierda (BCRI), mala progresión de la onda R en precordiales (patrón de pseudoinfarto) (70%), BAV y FA (40%) (*Figura 1*)¹.

Laboratorio

Los biomarcadores NT-proBNP (elevación significativa) y troponina (bajo nivel persistentemente inexplicable) demostraron ser predictores de mortalidad. Las cifras de NT-proBNP en la ATTR tienden a ser menores respecto a la AL¹.

La AL casi siempre surge como consecuencia de la producción de cadenas livianas clonales que circulan en el torrente sanguíneo y se depositan a nivel extracelular. Por este motivo, será necesario realizar pruebas de detección de proteína monoclonal: análisis de cadenas ligeras kappa/lambda, inmunofijación de proteínas séricas e inmunofijación de orina. Con tan solo 1 prueba positiva de 3, el próximo paso será la derivación al especialista hematológico, con posterior evaluación y eventual biopsia de médula ósea y tejido no cardíaco (grasa abdominal, glándula salival, etc.)^{7,12}.

**FIGURA 1.**

Electrocardiograma de 12 derivaciones

Electrocardiograma de un paciente en seguimiento ambulatorio en el Hospital Health Sciences North con diagnóstico de ATTR, que muestra bajo voltaje del complejo QRS.



FIGURA 2.

Ecocardiograma convencional. Ecocardiograma transtorácico en plano apical cuatro cámaras de un paciente en seguimiento ambulatorio en el Hospital Health Sciences North con diagnóstico ATTR en el que se puede observar hipertrofia ventricular concéntrica marcada y dilatación de ambas aurículas.

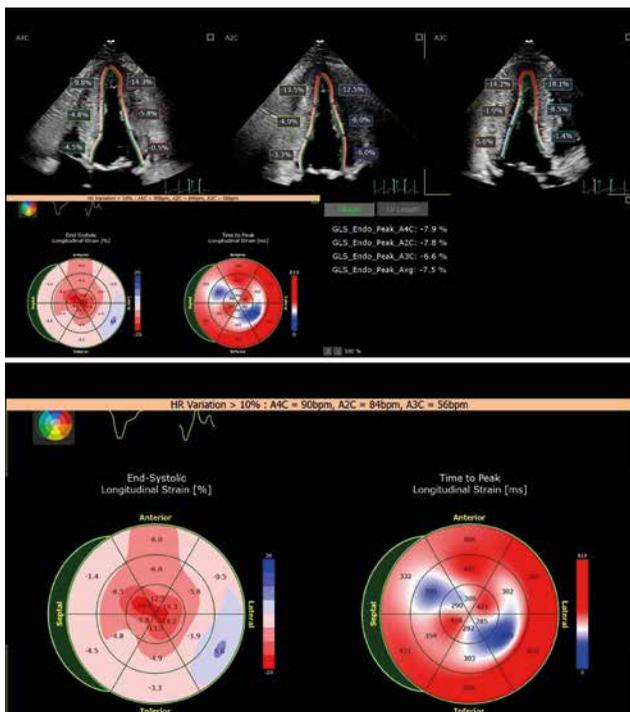


FIGURA 3.

Strain longitudinal global. Strain longitudinal de un paciente en seguimiento ambulatorio en el Hospital Health Sciences North con diagnóstico de ATTR que muestra valores reducidos a nivel basal y medio, con conservación del ápex.

Ecocardiografía

Es característica la presencia de HVI de etiología inexplicable, simétrica en AL y con predominio septal en ATTR. Podemos observar también dilatación biauricular, hipertrofia de pared libre del ventrículo derecho (VD), apariencia moteada del miocardio, disfunción diastólica del VI, Eao de

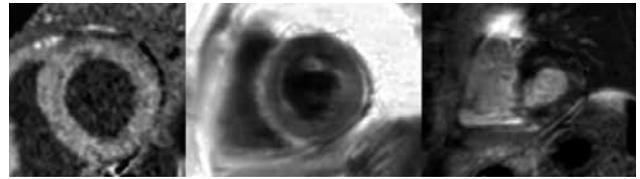


FIGURA 4.

Resonancia magnética (RM). Secuencias de realce tardío en plano de eje corto de pacientes con AC. De izquierda a derecha: Depósito patológico de gadolinio subendocárdico difuso, difuso transmural, y parcheado con área focal inferoseptal e inferolateral, respectivamente. Modificado de Baggiano A, Boldrini, M, Martínez-Naharro A, et al. Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. JACC 2020; 13: 69 - 80.

bajo flujo y bajo gradiente con FE preservada, y derrame pleural y pericárdico leve (Figura 2).⁶

La preservación apical (signo de la cereza) del *strain* longitudinal es una característica clave: la relación entre la deformación apical y media-basal mayor a 1,0, tiene una sensibilidad del 93% y especificidad del 82%. La explicación reside en que la infiltración avanza desde la base hacia el ápex a través de las capas subendocárdicas (Figura 3).⁶

Recientemente se ha detectado que el *strain* de la pared libre del VD <16.8% es un predictor independiente de sobrevida en pacientes con ATTRwt y puede agregar valor pronóstico incremental al NT-proBNP y troponina.¹³

Resonancia magnética cardíaca (RMC)

La RMC permite caracterizar la composición tisular del miocardio y la detección precoz de la AC antes del desarrollo de HVI. Sin embargo, este método no puede distinguir la AL de la ATTR. Si los hallazgos no son consistentes con AC, el diagnóstico es poco probable. La presencia de realce tardío con gadolinio con un patrón subendocárdico difuso es patognomónico de AC, pero solo está presente en una cuarta parte de los pacientes. Con el avance de la enfermedad, se podrá ver un patrón de realce transmural o parcheado. También se debe tener en cuenta la ausencia de realce en el 15% de los casos (Figura 4).^{1,9}

El T1 *mapping* evalúa el tiempo de relajación del miocardio, y está muy aumentado en la AC, siendo un marcador de enfermedad temprana con alta precisión diagnóstica. Es de gran utilidad dado que no requiere la administración de contraste, por lo que se puede utilizar cuando la función renal está gravemente afectada. El cálculo del volumen extracelular luego de la administración de contraste permite evaluar el incremento del espacio extracelular y cuantificar la carga de amiloide cardíaca. Su aumento se correlaciona con la actividad de la enfermedad (Figura 5).^{1,9}

Gammagrafía ^{99m}Tc-PYP (pifosfato)

La captación cardíaca de algunos radiotrazadores óseos, tales como el pifosfato, se correlaciona histológicamente con la presencia de amiloide. La proteína TTR debido a su mayor contenido de calcio, tendrá afinidad por los trazadores óseos, a diferencia de AL cuya captación será ausente o solo leve.^{1,9}

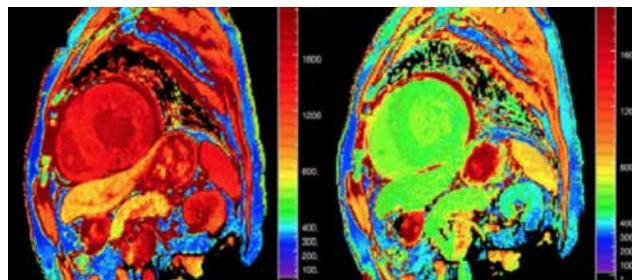


FIGURA 5.

Resonancia magnética (RM) en amiloidosis cardíaca. De izquierda a derecha: T1 mapping y volumen extracelular, respectivamente, muy elevados, reflejando una infiltración amiloide masiva. Modificado de González-Lopez E, Lopez-Sainz A y Garcia-Pavia P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardíaca por transtiretina. Progreso y esperanza. Rev Esp Cardiol 2017; 70: 991 - 1004.

La clasificación de Perugini permite evaluar el grado de captación cardíaca:

Grado 0: Sin captación cardíaca.

Grado 1: Captación cardíaca leve (menor que el hueso).

Grado 2: Captación cardíaca mayor que el hueso, aunque este se mantiene visible.

Grado 3: Captación cardíaca severa con una débil o ausente captación ósea.

La ausencia de captación y de proteína monoclonal excluye el diagnóstico de amiloidosis. Si la sospecha clínica sigue siendo elevada, la biopsia endomiocárdica (BEM) puede ser útil. Un grado 2 o 3 sin evidencia de discrasia de células plasmáticas confiere un diagnóstico de ATTR, con una especificidad y un valor predictivo positivo del 100%. En estos casos no se requiere de biopsia confirmatoria, y se realizará una prueba genética para distinguir ATTRm de ATTRwt^{1,9} (Figura 6 y 7)^{1,9,14}.

La principal limitación de este método es la falta de cuantificación de la carga de amiloide, por lo tanto, no evalúa la respuesta al tratamiento¹.

Diagnóstico invasivo y estudio genético

El diagnóstico definitivo de AC se basa en la demostración histológica de amiloide mediante biopsia extracardíaca. Sin embargo, una biopsia negativa no excluye el diagnóstico. Si la sospecha clínica sigue siendo elevada, a pesar de un resultado negativo, estará indicada la BEM. Las fibras de amiloide tiñen con la coloración de rojo Congo, adoptando una típica birrefringencia verde manzana bajo el microscopio de luz polarizada (Figura 7).

Una vez establecido el diagnóstico histológico, se debe confirmar el subtipo, mediante inmunohistoquímica o espectrometría de masas⁶.

Algoritmo diagnóstico

Debe sospecharse AC cuando el paciente presenta síntomas y signos de IC con una inexplicable HVI (> 12 mm) y 1 o más manifestaciones clínicas. Varios grupos de investiga-

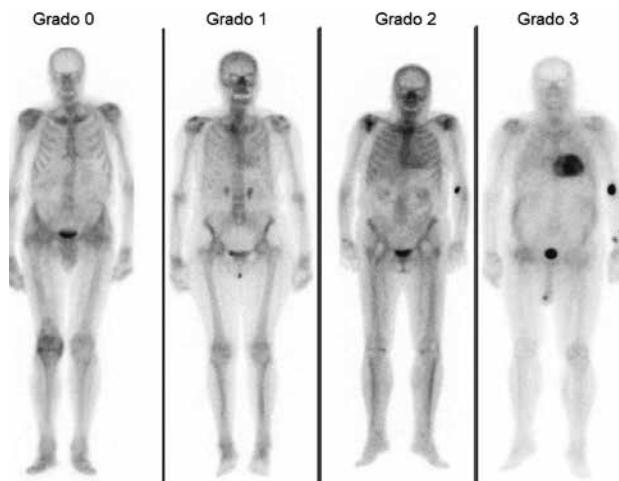


FIGURA 6.

Gammagrafía 99mTC-PYP. Grados de captación cardíaca con pirofosfato en la gammagrafía. Grado 0: Ausencia de captación cardíaca. Grado 1: Captación cardíaca menor al hueso. Grado 2: Captación cardíaca y ósea similar. Grado 3: Captación cardíaca mayor al hueso.

Modificado de Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. ESC Heart Failure 2021; 10: 1 - 15.

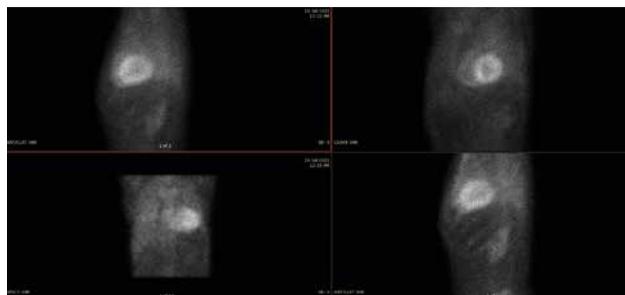


FIGURA 7.

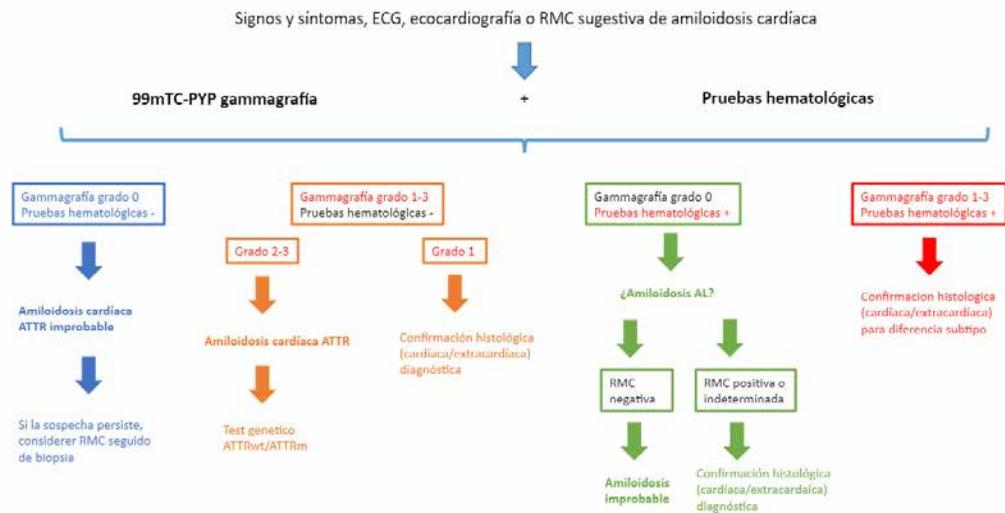
Gammagrafía 99mTC-PYP (pirofosfato) grado 3. Paciente en seguimiento ambulatorio en el Hospital Health Sciences North con diagnóstico de ATTR que muestra captación biventricular y superior al hueso, correspondiente con grado 3.

ción han establecido los signos y síntomas de bandera roja o "red flags"^{9,15,16}. (Figura 8)

Signos clínicos de AC con ecocardiografía, RMC, biomarcadores elevados y una captación grado 2-3 con 99mTc-PYP en gammagrafía, con exclusión de una proteína monoclonal en suero y orina que podría causar AL, confiere un valor predictivo positivo del 100% para el diagnóstico de ATTR. En estos casos, no se requiere una biopsia y se debe realizar una prueba genética para distinguir una variante ATTRh de ATTRwt. Cuando se sospecha AL, está indicada la biopsia de médula ósea y otros tejidos (Tabla 2)^{6,8,9}.

Sin embargo, el 22% de los pacientes con amiloidosis AL puede presentar captación en la gammagrafía, y ocasionar un diagnóstico erróneo de un paciente con AL como ATTR. Esto puede resultar en una oportunidad perdida para el pa-

TABLA 2
Algoritmo diagnóstico de amiloidosis cardíaca



ATTR: amiloidosis por transtiretina; RMC: resonancia magnética cardíaca; ATTRh: amiloidosis por transtiretina hereditaria; ATTRwt: amiloidosis por transtiretina natural; AL: amiloidosis por cadenas livianas; Modificado de García-Pavía P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. ESC Heart Failure. 2021; 10:1-15.

SOSPECHA

Realizar screening:

Grosor de la pared ventricular izquierda ≥ 12 mm + ≥ 1 bandera roja o "redflag"

-ICC en ≥ 65 años
-Estenosis aórtica en ≥ 65 años
-Hipotensión o normotensión en pacientes previamente hipertensos
-Disfunción autonómica, compromiso del sensorio
-Polineuropatía periférica
-Proteinuria
-Hematomas periorbitarios
-Síndrome del túnel carpiano bilateral
-Ruptura del tendón del bíceps
-Realce tardío con gadolinio subendocárdico/transmural o incremento del VEC
-Disminución del SLG con preservación apical
-Microvoltaje
-Patrón de pseudo infarto
-Trastorno de conducción AV
-Antecedentes familiares de amiloidosis

FIGURA 8. Microscopía óptica. Paciente con diagnóstico de amiloidosis que muestra imágenes de microscopía estándar (izquierda) y de luz polarizada (derecha) bajo la coloración de rojo Congo. Las fibras de amiloide adoptan una típica birrefringencia verde manzana. El-Meanawy A, Mueller C, Iczkowski K. Improving sensitivity of amyloid detection by Congo red stain by using polarizing microscope and avoiding pitfalls. Diagnostic Pathology 2019; 14: 57.

ciente, al no recibir tratamiento quimioterápico, cuya evidencia demostró aumentar la expectativa de vida¹¹.

Pronóstico

ATTRwt tiene una media de supervivencia de 3.5-5 años. ATTRh dependerá de la mutación involucrada, ya que, si bien la presencia de neuropatía periférica y disfunción autonómica tendrá un impacto significativo en la calidad de vida, la afectación cardíaca es el principal factor pronóstico con una mediana de supervivencia de 4-5 años⁶.

Con respecto a la AL, si bien la supervivencia natural solía ser de seis meses, con la incorporación de múltiples opciones terapéuticas, ésta ha mejorado significativamente a 5,5 años⁷.

La clínica Mayo estableció un sistema de estratificación en base al laboratorio y la supervivencia:

NT-proBNP > 1800 pg/ml: 1 punto

Troponina T > 0,025 ng/ml: 1 punto

Cadenas ligeras libres. Kappa-Lambda > 18 mg/dl: 1 punto.

La presencia de un grado III (2 puntos) o IV (3 puntos) estima una supervivencia de 14 y 5,8 meses, respectivamente¹.

El Consenso Europeo de Cardiología recomienda un conjunto de herramientas clínicamente factibles para el seguimiento a largo plazo de los pacientes con ATTR (Tabla 3)¹⁷.

Tratamiento general de la AC

Tratamiento de la IC

Será fundamental el mantenimiento de la euvolemia, mediante la restricción de líquidos y el aporte de diuréticos y antialdosterónicos. No hay evidencia del uso de beta-bloqueantes, o inhibidores de la neprililina, angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina. Por el contrario,

TABLA 3

Criterios de progresión de enfermedad en pacientes con Amiloidosis por TTR

Criterios clínicos	Criterios de laboratorio	ECG e imágenes
-Aumento de hospitalizaciones por IC		-Incremento del grosor de la pared del VI (2 mm)
-Aumento de la clase funcional (NYHA)	-Incremento del 30% del NT-proBNP	-Deterioro de la función diastólica
-Deterioro en la calidad de vida (KCCQ)	-Incremento del 30% de troponina	-Deterioro de la función sistólica (Descenso >5% de la FEVI, > 5 ml en el volumen sistólico, >1% en el SLG)
-Descenso de 30-40 metros en la prueba de caminata (PC6M)	-Aumento del estadio en la escala NAC	-Nuevo trastorno de conducción
La presencia de un marcador de cada criterio proporciona el requisito mínimo para evaluar la progresión de ATTR		

IC: insuficiencia cardiaca; NYHA: New York Heart Association; KCCQ: cuestionario de miocardiopatía de Kansas City; PC6M: prueba caminata de 6 minutos; NT-proBNP: péptido natriurético N-terminal tipo B; NAC: centro de amiloidosis de UK; VI: ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SLG: strain longitudinal global. Modificado de García-Pavía P, Bengel F, Brito D, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. ESC Heart Failure. 2021; 23: 895-905.

pueden producir hipotensión arterial, exponiendo una neuropatía autonómica. Los antagonistas del calcio están contraindicados debido a sus efectos inotrópicos negativos. Se debe tener precaución con el uso de digoxina, ya que tiene la capacidad de unirse al amiloide, y esto puede aumentar la susceptibilidad a la toxicidad por digitálicos¹.

Tratamiento de la FA

Si ocurren episodios de FA de alta respuesta ventricular (FAARV), el uso de betabloqueantes o digoxina a dosis bajas permiten realizar el control de la frecuencia. A pesar del deterioro de la función contráctil auricular, puede producirse una mejoría clínica significativa después de la restauración del ritmo sinusal (RS), y posterior uso de amiodarona para mantenimiento del mismo. La evidencia de la ablación con catéter aún continúa siendo limitada en pacientes con AC^{1,9}.

Anticoagulación

El riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con AC y FA es muy alto, por lo que estará indicada la anticoagulación (ACO). En pacientes con RS el rol de la ACO se mantiene incierto⁹.

Prevención de muerte súbita

La eficacia del cardiodesfibrilador implantable (CDI) en pacientes con AC en prevención primaria, aún no está clara.

DIAGNÓSTICO

Criterios diagnósticos:

Invasivo	No invasivo
Biopsia cardiaca positiva para amiloide	-Gammagrafía con pirofosfato grado 2 o 3
Biopsia extracardiaca positiva para amiloide	+ Prueba de cadenas livianas negativa
+ Criterios ecocardiográficos/RMC	+ Criterios ecocardiográficos/RMC

Algoritmo diagnóstico:

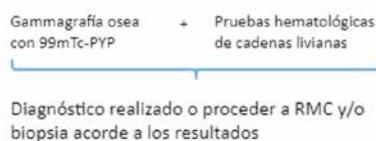


FIGURA 9.

Diagnóstico de la amiloidosis cardiaca. ICC: insuficiencia cardiaca; VEC: volumen extracelular; SLG: strain longitudinal global; AV: auriculoventricular; RMC: resonancia magnética cardiaca; 99mTc-PYP: gammagrafía con pirofosfato

Modificado de García-Pavía P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. ESC Heart Failure 2021; 10: 1 - 15.

Estudios demostraron que no hubo diferencias en la supervivencia entre los pacientes con AC que recibieron CDI o no⁹.

Tratamiento dirigido de la AC

AL

El tratamiento de primera línea es la quimioterapia (QMT) y/o trasplante autólogo de médula ósea (TMO), para tratar la discrasia sanguínea subyacente responsable de la formación de amiloide. El régimen más comúnmente utilizado es daratumumab, ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (Dara-Cybord) o ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (Cybord)⁷.

El trasplante de corazón juega un papel pequeño debido a la naturaleza multiorgánica de la amiloidosis. Los pacientes con AL no son candidatos, excepto cuando reciben QMT a elevadas dosis o el TMO⁹.

ATTR

El primer y único medicamento aprobado para reducir la mortalidad cardiovascular (CV) y la hospitalización de causa CV en adultos con ATTRh o ATTRwt en clase funcional I o II, con un nivel de recomendación clase IB, es el **tafamidis**, en dosis diaria de 80 mg, que estabiliza y reduce la formación de TTR (Figura 9)^{18,19}.

Los pacientes con ATTRwt son candidatos más adecuados al trasplante debido a la afectación cardíaca aislada. Sin

embargo, la mayoría son diagnosticados en la séptima u octava década de la vida, y se excluyen debido a su edad. Por el lado de ATTRh, los pacientes al ser más jóvenes, pueden ser candidatos si la neuropatía es leve o ausente. Sin embargo, la proteína TTR mutante se produce en el hígado, por lo que la mayoría de los pacientes requieren un trasplante combinado de hígado y corazón para prevenir la recurrencia en el corazón trasplantado^{7,9}.

Patisiran (silenciador genético de ARN), o **inotersen**, (oligonucleótido anti sentido contra TTR), pueden ser considerados en pacientes con ATTRh y polineuropatía combinada¹⁹.

Se continúan investigando otros mecanismos de terapias, como la *supresión* de la proteína TTR, mediante silenciadores genéticos, y la *eliminación* de depósitos por doxiciclina y galato de epigalocatequina-3^{1,9}.

CONCLUSIONES

En resumen, la amiloidosis cardíaca es una entidad que se diagnostica cada vez con mayor frecuencia. Reconocer las banderas rojas o “*red flags*”, continúa siendo el principal desafío clínico, y puede ser el primer paso para un diagnóstico definitivo.

El uso de técnicas no invasivas como ^{99m}Tc-PYP, RMC y cadenas livianas en sangre y orina permiten la identificación y tratamiento precoz de esta enfermedad, cuya incidencia y prevalencia aún son inciertas.

BIBLIOGRAFIA

- García-Pavía P, Tomé -Esteban MT, Rapezzi C. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. Rev Esp Cardiol 2011; 64: 797 – 808.
- Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. Heart Fail Rev 2015; 20: 117 – 124.
- Fontana M, Ćorović A, Scully P, et al. Myocardial Amyloidosis: The Exemplar Interstitial Disease. J Am Coll Cardiol 2019; 12: 23 - 45.
- Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild Type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J 2015; 36: 2585 - 2594.
- Lindmark K, Pilebro B, Sundström T, et al. Prevalence of wild type transthyretin cardiac amyloidosis in a heart failure clinic. Eur J Heart Failure 2021; 8: 745 - 749.
- Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. J Am Coll Cardiol 2015; 66: 24 - 51.
- Falk RH, Alexander KM, Liao R, AL. (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. J Am Coll Cardiol 2016; 68: 13 - 23.
- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. Amyloid 2016; 23: 209.
- Fabbri G, Serenelli M, Cantone A, et al. Transthyretin amyloidosis in aortic stenosis: clinical and therapeutic implications. Eur Heart J 2021; 23: 128 – 132.
- Rosenblum H, Masri A, Narotsky D, et al. Unveiling outcomes in coexisting severe aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis. Eur J Heart Failure 2021; 23: 250 – 258.
- Fine M, Davis M, Anderson K, et al. Canadian Cardiovascular Society / Canadian Heart Failure Society joint position statement on the evaluation and management of patients with cardiac amyloidosis. CJCA 2020; 20: 322 - 334.
- Wittles R, Liedtke M. Avoiding Catastrophe: Understanding Free Light Chain Testing in the Evaluation of ATTR Amyloidosis. Circ Heart Fail 2021; 14: 520 - 522.
- Tan TS, Grogan M, Borgeson D, et al. RV free wall longitudinal strain as an independent predictor of survival in wtATTR-CA patients. Eur Heart J 2021; 42: 005
- Maurer M, Ruberg F. Cardiac Scintigraphy and Screening for Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Circulation 2021; 144: 1005 – 1007.
- Inomata T, Tahara N, Nakamura K, et al. Diagnosis of wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy in Japan: red-flag symptom clusters and diagnostic algorithm. Eur J Heart failure 2021; 8: 2647 - 2659.
- García-Pavía P, Rapezzi C, Adler Y, 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; 10: 1 - 15.
- García-Pavía P, Bengel F, Brito D, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2021; 23: 895 - 905.
- Maurer M, Schwartz J, Gundapanemi M, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med 2018; 379: 1007 - 1016.
- McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021; 42: 3599 – 3726..