



**Universidad
Zaragoza**

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

**AMILOIDOSIS CARDIACA POR TRANSTIRETINA:
EL PAPEL DE LA MEDICINA NUCLEAR**

Dña. ANA ROTETA UNCETA BARRENECHEA

Bajo la dirección de los Doctores:

Dr. ALEJANDRO ANDRÉS GRACIA

Dr. MIGUEL ÁNGEL AIBAR ARREGUI

Agosto de 2022

GLOSARIO DE TÉRMINOS

[^{99m}Tc]Tc-DPD	Ácido 3,3-difosfona-1,2-propanodicarboxílico marcado con ^{99m} Tc
[^{99m}Tc]Tc-PYP	Pirofosfato marcado con ^{99m} Tc
AC	Amiloidosis cardiaca
AC-AL	Amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras
AC-ATTR	Amiloidosis cardiaca por transtiretina
AL	Amiloidosis primaria
Apo-E	Apolipoproteína E
ATTR	Amiloidosis por transtiretina
ATTR-v	Amiloidosis por transtiretina mutada o variante hereditaria
ATTR-wt	Amiloidosis por transtiretina variante senil
CL	Cadenas ligeras
FA	Fibrilación auricular
FEVI-p	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada
Ile	Isoleucina
kDA	Kilodalton
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LDH	Lactato deshidrogenasa
Leu	Leucina
Met	Metionina
NT-proBNP	Porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B
PCR	Proteína C reactiva
Phe	Fenilalanina
PSA	Antígeno prostático específico
RMC	Resonancia magnética cardiaca
TTR	Transtiretina
Val	Valina
VEC	Volumen extracelular cardiaco
VSG	Volumen de sedimentación globular

ÍNDICE

	Página
1. Resumen	1
2. Introducción	3
3. Justificación	12
4. Objetivos	12
5. Materiales y Métodos	13
6. Resultados	17
7. Discusión	32
8. Conclusión	37
9. Bibliografía	37

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las amiloidosis son un grupo de enfermedades caracterizadas por el depósito extracelular de proteínas insolubles denominado amiloide, que está compuesto por subunidades de bajo peso molecular. La infiltración de amiloide en el miocardio o amiloidosis cardiaca (AC) conduce a una miocardiopatía restrictiva. Hasta hace pocos años, se ha considerado la amiloidosis primaria como el tipo de AC más frecuente en los países desarrollados. No obstante, los avances en el algoritmo diagnóstico no invasivo, así como el envejecimiento progresivo de la población han cambiado el paradigma de la enfermedad, considerando en la actualidad la ATTR variante senil la forma más frecuente de AC.

OBJETIVO: Analizar la prevalencia de gammagrafía [^{99m}Tc]Tc-DPD positiva en pacientes con sospecha clínica de AC en un centro español. Describir de los datos demográficos, clínicos, analíticos y de pruebas de imagen de los grupos y evidenciar las diferencias estadísticas existentes.

MÉTODOS: Se han incluido los pacientes con gammagrafía ósea por sospecha de amiloidosis cardiaca realizada en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, que pertenece a la Unidad Clínica Multihospitalaria de Medicina Nuclear de Aragón, entre noviembre de 2013 y diciembre de 2020.

El diagnóstico de amiloidosis cardiaca por transtiretina en la mayoría de los casos se estableció a través de los criterios diagnósticos no invasivos de Gillmore. Además, se han recogido datos clínicos, de imagen y analíticos en relación a la amiloidosis cardiaca. El análisis estadístico se ha realizado con el programa informático Jamovi 1.6.23 Solid.

RESULTADOS: Se incluyeron un total de 264 pacientes. 75 (28,4%) pacientes fueron diagnosticados de amiloidosis cardiaca: 38 pacientes con amiloidosis cardiaca por transtiretina y 37 pacientes con amiloidosis cardiaca no filiada. 21 de las 37 amiloidosis cardiaca no filiada son debidas a la ausencia de determinación de cadenas ligeras.

CONCLUSIÓN: En nuestra muestra casi 1 de cada 3 gammagrafías óseas resultaron positivas para AC. Aunque un gran porcentaje de ellas fueron clasificadas como ATTR, en un número no despreciable de pacientes no se pudo filiar el origen de la AC.

Palabras clave: amiloidosis cardiaca, ATTR, AL, gammagrafía ósea, cadenas ligeras.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Amyloidoses are a group of diseases characterised by the extracellular deposit of insoluble proteins called amyloid, which is composed of low molecular weight subunits. Amyloid infiltration of the myocardium or cardiac amyloidosis (CA) leads to a restrictive cardiomyopathy. Until a few years ago, primary amyloidosis was considered the most frequent type of CA in developed countries. However, advances in the non-invasive diagnostic algorithm, as well as the progressive aging of the population, have changed the paradigm of the disease, currently considering wild-type ATTR to be the most frequent form of CA.

OBJECTIVE: To analyse the prevalence of positive ^{99m}Tc -DPD scintigraphy in patients with clinical suspicion of CA in a Spanish center. Describe the demographic, clinical, analytical and imaging test data of the groups and highlight the existing statistical differences.

METHODS: We have included patients who have undergone a bone scintigraphy for suspected cardiac amyloidosis performed at the "Lozano Blesa" University Clinical Hospital, which belongs to the Multihospital Nuclear Medicine Clinical Unit of Aragon, between November 2013 and December 2020. Diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis in most cases was established using Gillmore's non-invasive diagnostic criteria. In addition, clinical, imaging and analytical data related to cardiac amyloidosis have been collected. Statistical analysis was performed with the Jamovi 1.6.23 Solid software.

RESULTS: A total of 264 patients were included. 75 (28.4%) patients were diagnosed with cardiac amyloidosis: 38 patients with transthyretin cardiac amyloidosis and 37 patients with unknown cardiac amyloidosis. 21 of the 37 unknown cardiac amyloidosis are due to the absence of light chain determination.

CONCLUSION: In our sample, almost 1 out of 3 bone scans were positive for CA. Although a large percentage of them were classified as ATTR, in a significance number of patients the origin of the CA could not be identified.

Keywords: cardiac amyloidosis, ATTR, AL, bone scan, light chains.

2. INTRODUCCIÓN

Amiloidosis

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades caracterizadas por el depósito extracelular de proteínas insolubles denominado amiloide, que está compuesto por subunidades de bajo peso molecular (entre 5 y 25 kDa) (1).

El depósito de amiloide puede ser localizado (restringido a un órgano o región) o sistémico (en varios órganos y tejidos) causando la distorsión de la arquitectura del tejido y, en última instancia, conduciendo a la disfunción del órgano (1).

a) Patogénesis del amiloide

Las causas por las que estas proteínas solubles se transforman en precursores amiloidogénicos son inciertas. Sin embargo, se han descrito diferentes mecanismos que favorece este proceso (1,2,3):

- i. Aumento de síntesis de proteínas con una capacidad natural de β -plegamiento en capas que las hace insolubles, con formación de fibrillas, y resistentes a la proteólisis.
- ii. Mutaciones (espontáneas o hereditarias) en la estructura de algunas proteínas, con formación de estructuras proteicas inestables derivadas de una descomposición o escisión proteolítica, que las convierten en amiloidogénicas (β -plegamiento).
- iii. Determinadas características físico-químicas del medio extracelular (pH, pO₂, tensión de cizallamiento, oxidación, iones metálicos, etc.), contenido de glicosaminoglicanos (heparan-sulfato y dermatan-sulfato) e interacción con determinadas células como las mesangiales, que en su conjunto podrían promover la fibrilogénesis, protección contra la proteólisis y menor aclaramiento de estas proteínas amiloidogénicas, así como un incremento de la capacidad de agregación e infiltración del tejido.

Los mecanismos por los que el amiloide daña los tejidos podrían estar relacionados con los cambios de arquitectura que mecánicamente interferirían con la función fisiológica de los órganos afectados.

b) Estructura del amiloide

Los depósitos de material amiloide comparten una estructura similar, en el que se puede diferenciar un componente fibrilar y un componente no fibrilar. El componente fibrilar corresponde al 95% de la estructura del amiloide, mientras que el otro 5% corresponde a factores procedentes de la matriz extracelular del tejido de depósito que, probablemente, contribuyen a la estabilización.

i. Componente fibrilar

El componente fibrilar del material amiloide está compuesto por polímeros insolubles que se origina de una determinada proteína soluble, que variará en función del tipo de amiloidosis. Estas adoptan una estructura secundaria en forma de cadenas β , que, al unirse entre sí mediante puentes de hidrógeno, originan las láminas β , que se agregan de forma cruzada, dando lugar a protofibras (o protofilamentos) y, finalmente, fibras maduras no ramificadas de hasta unos 10 nm de diámetro.

Esta estructura fibrilar es insoluble y muy resistente a la proteólisis, depositándose en la matriz extracelular y destruyendo la arquitectura tisular.

Además, tiene la capacidad de teñirse con la tinción rojo Congo dando lugar a distintas refringencias (verde, amarilla o naranja) a la luz polarizada.

ii. Componente no fibrilar

El material amiloide está compuesto por un núcleo común, formado por glucosaminglicanos y por un componente P amiloide sérico, que actúa como reactante de fase aguda y es resistente a la acción de las proteasas endógenas. Asimismo, a este núcleo común se le une una proteína característica de cada tipo de amiloidosis, facilitando su agregación y su estabilización (1,4).

- Componente P amiloide sérico: se origina de una glicoproteína plasmática de síntesis hepática que pertenece a la familia de las pentraxinas. Este compuesto protege a las fibras de la proteólisis (5).
- Glucosaminoglicanos: formado por heparán sulfato y dermatán sulfato, que interactúan con los componentes de la matriz extracelular (laminina, entactina y colágeno IV.) Forma una estructura que facilita la fase inicial de la nucleación (4,6).
- Apolipoproteína E (Apo-E): su papel es incierto. Una de las hipótesis defiende que la Apo-E actúa de manera similar a una chaperona patológica, pudiendo modular y/o estabilizar la agregación de las proteínas amiloidogénicas en su conformación de láminas β (7,8).

En la literatura aparecen descritas más de 30 proteínas causantes de la enfermedad y se sugiere que cualquier proteína podría producir depósitos amiloideos en determinadas circunstancias (9).

Amiloidosis cardiaca (AC)

La afectación cardiaca es la principal causa de morbimortalidad de los pacientes con amiloidosis, especialmente en la ATTR.

Hasta hace pocos años, se ha considerado la AL como el tipo de amiloidosis que más frecuentemente afecta al corazón en los países desarrollados. No obstante, los avances en el algoritmo diagnóstico no invasivo, así como el envejecimiento progresivo de la población han cambiado el paradigma de la enfermedad, considerando en la actualidad la ATTR variante senil (ATTR-wt) la forma más frecuente de AC (10,11).

Fisiopatología

La amiloidosis cardíaca es una enfermedad infiltrativa causada por depósito extracelular de amiloide en el miocardio. La acumulación de material amiloide a nivel miocárdico conduce a una miocardiopatía restrictiva, provocando un engrosamiento en la pared de ambos ventrículos sin dilatación que conducirá al deterioro de la función cardíaca diastólica. En fases más avanzadas, conforme progresa el depósito de amiloide, es frecuente que se acabe comprometiendo la función sistólica (12).

Cuadro clínico

El cuadro más frecuente y el primero que nos debe alertar sobre la posibilidad de encontrarnos ante una amiloidosis cardíaca es la presencia de insuficiencia cardíaca, que se produce en primer lugar como consecuencia de la disfunción diastólica que origina el depósito amiloide.

El material amiloide también puede depositarse en el sistema de conducción del corazón (nodo sinusal, nodo auriculoventricular y haz de His), ocasionando alteraciones de la conducción que pueden ir desde trastornos de conducción intraventricular hasta bloqueos auriculoventriculares de distinto grado, requiriéndose en un número no despreciable de pacientes estimulación definitiva.

La amiloidosis cardíaca a menudo se asocia a arritmias, en particular las de origen auricular. La fibrilación auricular se observa con más frecuencia en ATTR-wt (30%) en comparación con ATTR variante hereditaria (ATTR-v) (10%). Estos pacientes siempre deben recibir anticoagulación, independientemente de la puntuación en las escalas habituales como el CHA2DS2-VASc, debido al mayor riesgo trombótico que existe en esta patología.

La angina no es infrecuente en la amiloidosis cardíaca. Las fibras de amiloide pueden depositarse en las paredes de las pequeñas arterias coronarias, provocando una obstrucción progresiva y, como consecuencia, una angina microvascular.

Diagnóstico

La amiloidosis cardíaca se sospecha cuando el paciente tiene una insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada (FEVI-p) y/o cambios estructurales y

funcionales en la ecocardiografía que sugieren la presencia de amiloide en ausencia de otras causas de hipertrofia ventricular (HTA, valvulopatías graves, etc.) (13).

Tabla 1. Red Flags de amiloidosis cardíaca y extracardíaca.

	TIPO DE DATOS	RED FLAG	AMILOIDOSIS EN LA QUE SE ENCUENTRA FRECUENTEMENTE
EXTRACARDIACO	Clínicos	Polineuropatía	ATTR-v, AL, AA, AGel
		Disautonomía	ATTR, AL
		Hematoma	AL
		Decoloración de la piel	AApoAI
		Cutis laxa	AGel
		Macroglosia	AL
		Sordera	ATTR-wt
		Síndrome del túnel del carpo bilateral	ATTR-v, ATTR-wt
		Rotura del tendón del bíceps	ATTR-wt
		Estenosis del canal lumbar	ATTR-wt
		Depósitos vítreos	ATTR-v
		Distrofia corneal tipo I	AGel
	Historia familiar	ATTR-v, AApoAI, AApoAII	
Laboratorio	Insuficiencia renal	AL, AA, AApoAI, AApoAII, AApoAIV, Aβ2M, AFib	
	Proteinuria	AL, AA, AApoAI, AApoAII, AFib	

CARDIACO	Clínicos	Hipotensión o normotenso si previamente hipertensión	ATTR, AL
		ECG	Patrón de pseudoinfarto
	Laboratorio	Bajos voltajes	todas
		Alteración de la conducción AV	todas
		Elevación del NT-proBNP no proporcional al grado de IC	todas
		Elevación persistente de los niveles de troponinas	ATTR, AL

Ecocardiograma	Patrón moteado del miocardio	todas
	Engrosamiento de la pared VD	todas
	Engrosamiento de las valvas	todas
	Derrame pericárdico	todas
	Disminución del strain longitudinal	todas
Resonancia	Realce de gadolinio subendocárdico tardío	todas
Magnética	Elevación de los valores T1	todas
	Aumento del Volumen extracelular	todas
	Cinética del gadolinio anormal	todas

a) Electrocardiograma

La discordancia entre bajos voltajes en el electrocardiograma a pesar de un aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo en la ecocardiografía, es un signo sugestivo de amiloidosis cardíaca.

El patrón de “pseudoinfarto”, típicamente observado en las derivaciones inferiores y septales, en ausencia de enfermedad coronaria es otro de los patrones electrocardiográficos observados en pacientes con amiloidosis cardíaca. La prevalencia de este patrón de "pseudoinfarto" va en paralelo al depósito difuso de material amiloide.

Otros hallazgos electrocardiográficos descritos son el bloqueo auriculo-ventricular de 1º grado (20%) y el bloqueo de rama (rama derecha: 9% y rama izquierda: 5%).

El patrón electrocardiográfico varía en función del tipo de amiloidosis cardíaca, siendo los bajos voltajes más típicos en la AL (60%) y los bloqueos de rama de la ATTR-wt (40% frente al 4% en la AL) (14).

b) Ecocardiograma

Child et al. en 1976 describieron que los corazones de los pacientes con amiloidosis cardíaca se caracterizaban por un aumento simétrico del grosor de la pared del ventrículo izquierdo en ausencia de hipertensión o enfermedad de la válvula aórtica. La hipertrofia moderada-severa del ventrículo izquierdo de tipo concéntrica el signo ecocardiográfico más frecuente.

Una década después, Falk et al. introdujo el término de pared del ventrículo izquierdo con aspecto "moteado", haciendo referencia al aumento de la ecogenicidad del miocardio. Se trata de un signo bastante específico, pero es muy subjetivo, operador dependiente y no aparece hasta estadios tardíos de la enfermedad.

Sin embargo, el hallazgo ecocardiográfico más precoz en pacientes con amiloidosis cardiaca es la disfunción diastólica, pudiéndose cuantificar en muchos casos un aumento de las presiones de llenado.

El strain es una medida para determinar la deformación del miocardio, capaz de detectar alteraciones sutiles de la función miocárdica. El patrón “cherry on the top”, que muestra un strain apical conservado y disminuido en segmentos medios y basales, es observado en la amiloidosis cardiaca, más frecuentemente en la AL. Esto puede estar relacionado con el efecto tóxico de las cadenas ligeras circulantes sobre las fibras longitudinales del subendocardio (15).

Asimismo, cuando la enfermedad está avanzada se aprecia un engrosamiento de las válvulas auriculo-ventriculares.

A pesar de que el ecocardiograma es la primera prueba de imagen que se debe realizar en pacientes con sospecha de amiloidosis cardiaca, ninguno de estos hallazgos es patognomónico, siendo la suma de varios de ellos la que permite establecer la sospecha diagnóstica y seleccionar a los pacientes a los que se les solicitará pruebas diagnósticas más específicas.

c) Biomarcadores

La troponina, como marcador de muerte de los miocitos, y el péptico natriurético tipo B (BNP) o la fracción N-terminal del propéptido natriurético de tipo B (NT-proBNP), como marcador de disfunción miocárdica, han demostrado que tienen importancia en el pronóstico de la miocardiopatía amiloide.

Suhr et al (16) 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 p.Val50Met.

d) Resonancia cardiaca

La resonancia magnética cardiaca (RMC) se ha convertido en una técnica valiosa para evaluar la infiltración de amiloide cardíaco.

Las imágenes de la RMC pueden evidenciar un realce tardío, siendo el más característico el realce subendocárdico global. Conforme avanza la enfermedad, el depósito amiloide se extiende transmuralmente, dando lugar al realce transmural, que es de peor pronóstico. Además, el realce subendocárdico tardío de gadolinio se considera un signo patognomónico para amiloidosis cardiaca, pero solo está presente en alrededor de una cuarta parte de los pacientes.

Las técnicas de mapeo T1 en la RMC permiten obtener, mediante una sencilla ecuación, una estimación del volumen cardiaco ocupado por componentes extracelulares. Dado que los depósitos de amiloide asociados a la TTR son extracelulares, el valor del volumen extracelular cardiaco (VEC) refleja la cantidad de depósito de amiloide TTR existente en el miocardio.

El VEC en la amiloidosis es mayor que en ninguna otra enfermedad por depósito, con una especificidad diagnóstica por encima de cierto umbral ($\approx 0,4$) (17).

e) Medicina Nuclear

La gammagrafía con Pirofosfato marcado con ^{99m}Tc ($[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-PYP}$) o Ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico marcado con ^{99m}Tc ($[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-PYP}$), trazadores óseos convencionales, se unen a los depósitos de amiloide TTR y son filiar el origen de la AC.

Perugini et al (18) establecieron un método visual (cualitativo), basado en la comparación de la captación miocárdica y los huesos adyacentes, para establecer o descartar el origen de una cardiopatía ATTR.

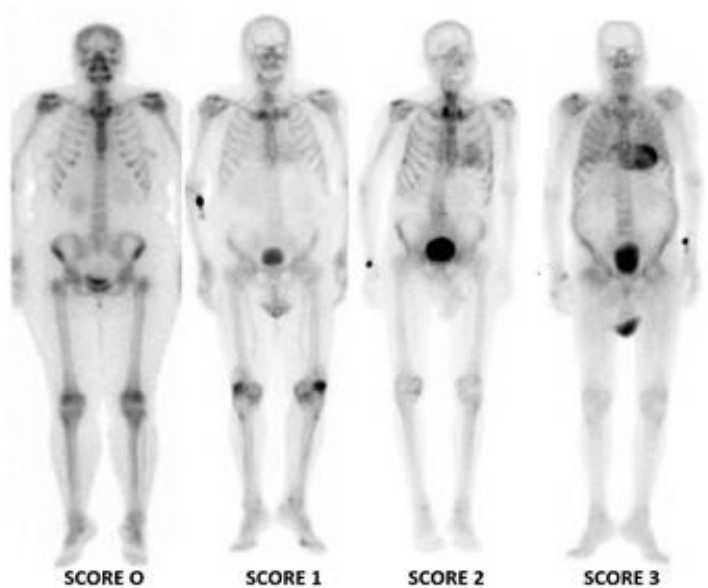


Figura 1. Gammagrafías con diferentes Score de Perugini.

La captación miocárdica de estos radiotrazadores tiene una sensibilidad cercana al 100% para diferenciar entre la ATTR (captación grado 2 y 3) y AL (captación 0 o 1).

Posteriormente, Gillmore et al (19), en 2016, demostraron que el valor predictivo positivo para las captaciones miocárdicas en las gammagrafías con difosfonatos descritas por Perugini et al aumentaban cuando éstas se asociaban a una ausencia de cadenas ligeras en sangre u orina, alcanzando una sensibilidad y especificidad entorno al 100%.

f) Histología

La confirmación tisular del depósito de amiloide es el gold estándar para el diagnóstico de amiloidosis. Sin embargo, la biopsia endomiocárdica no está exenta de riesgos y un resultado negativo no excluye el diagnóstico (20).

Con el objetivo de minimizar los riesgos, la biopsia se obtiene de otras localizaciones como la grasa abdominal, mucosa rectal o tejido tenosinovial la cirugía del síndrome del túnel del carpo

(21). Para que ésta se considere diagnóstica de amiloidosis cardiaca, se debe acompañar de un ecocardiograma o una resonancia magnética cardiaca compatible (22).

Los depósitos amiloides se caracterizan por ser rojo Congo positivo y provocan una característica birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada. La sensibilidad de esta prueba varía según la experiencia de cada centro y de la técnica utilizada (23-26).

Para poder tipificar la proteína presente en el tejido pueden realizarse técnicas de inmunohistoquímica y técnicas basadas en espectrometría de masas. Al contrario de las técnicas de inmunohistoquímica, las basadas en espectrometría de masas (microdissección laser y proteómica) tienen una alta sensibilidad y especificidad, considerándose el método de referencia para el tipado de amiloide. Sin embargo, esta técnica solo está disponible en centros de referencia (17,27-29).

g) Test genético

A través de la técnica de secuenciación Sanger se lleva a cabo la secuenciación de las regiones exónicas e intrónicas colindantes del gen TTR.

Ante un caso de AC por depósito de TTR, la secuenciación es imprescindible para su correcto diagnóstico, ya que es la única prueba que nos permite distinguir entre ATTR-v y ATTR-wt (17).

Además, permite realizar consejo genético familiar, permitiendo detectar todos los portadores asintomáticos a los que se les hará un buen seguimiento que permita la detección precoz de los primeros síntomas de la enfermedad y el tratamiento precoz de los mismos (30).

El gold estándar diagnóstico de amiloidosis cardiaca continúa siendo el estudio histológico. No obstante, los últimos algoritmos defienden el empleo del diagnóstico no invasivo a través de pruebas de medicina nuclear como la gammagrafía con [^{99m}Tc]Tc-DPD o [^{99m}Tc]Tc-PYP, acompañado de un estudio de inmunofijación de sangre y orina para filiar el origen de la amiloidosis (ATTR vs otras etiologías). De esta manera, el estudio histológico solo se realiza en aquellos pacientes en los que no se puede llegar a un diagnóstico de certeza mediante técnicas no invasivas (31,32).

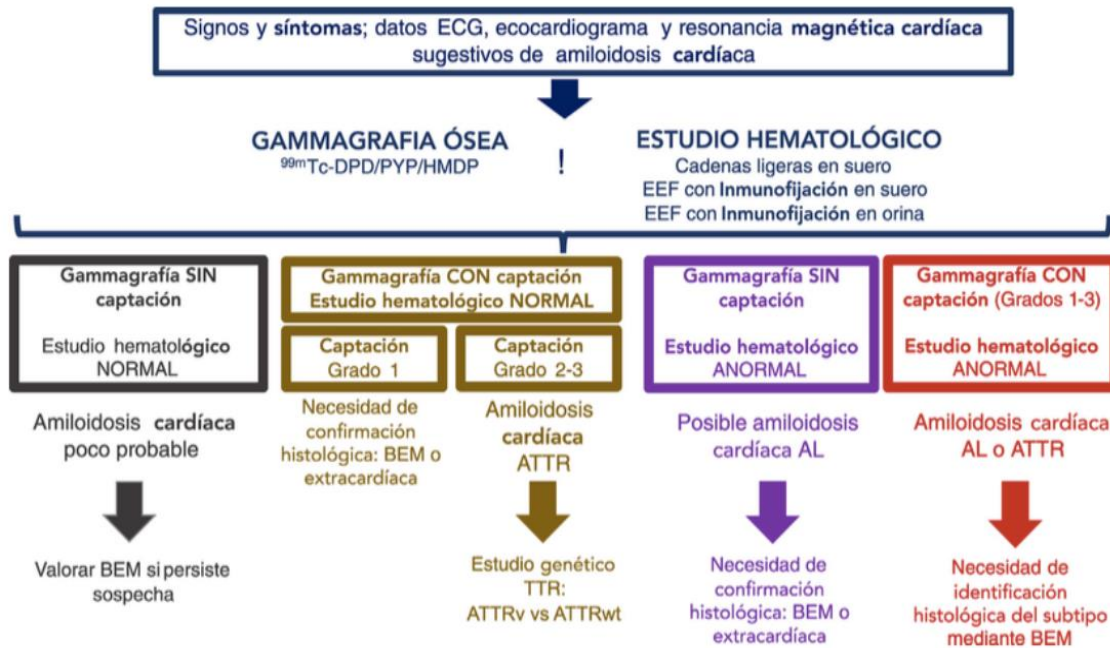


Figura 2. Algoritmo diagnóstico no invasivo de la ATTR-c (33).

Tratamiento (13)

El manejo clínico de un paciente con insuficiencia cardíaca restrictiva por depósito de amiloide se centra en el control del balance hídrico; por lo tanto, los pilares de la terapia son los diuréticos. Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia renal, síndrome nefrótico y disfunción autonómica, el manejo de la insuficiencia cardíaca puede ser muy desafiante y con limitaciones en las opciones terapéuticas.

Los fármacos modificadores de la insuficiencia cardíaca no tienen un papel comprobado en el tratamiento de la miocardiopatía amiloide y no han demostrado beneficio en el pronóstico de los pacientes. De hecho, los digitálicos, betabloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden tener importantes efectos adversos sobre la amiloidosis cardíaca y deben ser usados con mucha prudencia.

Además del soporte farmacológico, es recomendable llevar un control exhaustivo de los niveles de tensión arterial y del peso. En caso de trastornos de la conducción la implantación de un marcapasos o un desfibrilador automático implantable puede ser necesario.

a) Tratamiento específico de la AL

El tratamiento específico consiste en erradicar el clon de células plasmáticas medulares responsables de la producción de la cadena ligera responsable del depósito de amiloide. Para ello, se utilizan tratamientos quimioterápicos y el trasplante de médula ósea.

b) Tratamiento específico de la ATTR

Se han desarrollado varios fármacos específicos para la ATTR que actualmente están en fase de investigación para la afectación miocárdica tanto en la variante senil como en la variante hereditaria.

3. JUSTIFICACIÓN

Hasta hace pocos años, se ha considerado la AL como el tipo de amiloidosis que más frecuentemente afecta al corazón en los países desarrollados. No obstante, los avances en el algoritmo diagnóstico no invasivo, así como el envejecimiento progresivo, han mostrado que en la actualidad la ATTR-wt la forma más frecuente de AC (10,11), aunque su prevalencia sea desconocida.

La implantación de algoritmos diagnósticos no invasivos, basado en la gammagrafía planar, han aumentado de forma exponencial la solicitud de dicha prueba sin que, hasta la fecha, haya datos fiables sobre la prevalencia de la enfermedad y la rentabilidad “en vida real” de este aumento de solicitudes.

4. OBJETIVO

Los objetivos de este estudio son:

- Analizar la prevalencia de gammagrafía [^{99m}Tc]Tc-DPD positiva en pacientes con sospecha clínica de AC en un centro español.
- Descripción de los datos demográficos, clínicos, analíticos y de pruebas de imagen de los diferentes grupos.
- Evidenciar diferencias estadísticas de las variables entre los distintos grupos.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño previo del estudio

Se ha llevado a cabo un estudio observacional y retrospectivo de los pacientes sometidos a una gammagrafía ósea por sospecha de amiloidosis. Se han recogido datos demográficos, clínicos, analíticos y de pruebas de imagen con el objetivo de realizar un correcto diagnóstico final y poder evidenciar diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos.

Selección de la población a estudio

Se han incluido los pacientes con gammagrafía ósea por sospecha de amiloidosis cardiaca realizada en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, que pertenece a la Unidad Clínica Multihospitalaria de Medicina Nuclear de Aragón (UCMHMNA), entre noviembre de 2013 y diciembre de 2020.

a) Criterios de inclusión

- Gammagrafías óseas por sospecha de amiloidosis cardiaca

b) Criterios de exclusión

- Gammagrafías óseas sin sospecha de amiloidosis cardiaca que no presentan captación miocárdica

Recogida de datos de los pacientes

Con el objetivo de recopilar los pacientes a los que se les ha realizado una gammagrafía ósea por sospecha de amiloidosis cardiaca en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” entre noviembre de 2013 y diciembre de 2020, se ha hecho uso de la “Agenda” de Medicina Nuclear disponible en la Historia Clínica Electrónica.

Dado que en nuestro centro no disponemos de la posibilidad de realizar biopsias endomiocárdicas, el diagnóstico de amiloidosis cardiaca por transtiretina en la mayoría de los casos se estableció a través de los criterios diagnósticos no invasivos de Gillmore. Para ello, se han recogido datos clínicos, de imagen y analíticos en relación a la amiloidosis cardiaca.

Además, dado que la captación miocárdica en pacientes con neoplasia prostática es el principal factor de confusión con la amiloidosis cardiaca, se han recogido datos analíticos y antecedentes en relación a neoplasias prostáticas.

A continuación, se describen los datos estudiados (ver Anexo 3):

- **Datos demográficos:** sexo, edad y nacionalidad.

- **Datos clínicos**

- Síntomas cardiológicos: edema y disnea.
- Disautonomía: hipotensión ortostática, síncope, incontinencia urinaria, incontinencia fecal, alteración de la sudoración, retención urinaria y disfunción eréctil.
- Síntomas compresivos: estenosis de canal lumbar y síndrome del túnel del carpo.
- Rotura atraumática del tendón del bíceps
- Síntomas neurológicos: parestesias, alteración de la sensibilidad, debilidad muscular, pérdida de fuerza, dolor neuropático, convulsiones y ataxia.
- Accidente cerebrovascular: isquémico, hemorrágico y hemorragia subaracnoidea.
- Síntomas digestivos: vómitos, diarreas, estreñimiento y alternancia.
- Antecedentes oncológicos: neoplasia prostática y hematológica.

- **Datos analíticos**

- Parámetros cardiológicos: NT-proBNP, troponina T ultrasensible y troponina I.
- Parámetros renales: creatinina, filtrado glomerular y proteinuria/microalbuminuria.
- Cadenas ligeras (CL): índice de CL libres en suero e inmunofijación de CL en suero/orina.

- **Pruebas de imagen**

- Electrocardiograma: ritmo cardiaco (ritmo sinusal o fibrilación auricular), frecuencia cardiaca. Además, se valora la presencia de patrón de bajos voltajes, de bloqueo aurículo-ventricular, de bloqueos de rama (izquierda y/o derecha) y/o de marcapasos.
- Ecocardiografía: se evalúa el grosor del septo, el grosor de la pared posterior, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, así como la presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo, de dilatación biauricular, de disfunción diastólica, de patrón granular o “sparkling”, de hipertensión pulmonar y/o derrame pericárdico.
- Gammagrafía ósea para amiloidosis cardiaca: score de Perugini (valorado por dos especialistas en Medicina Nuclear).

Para preservar la anonimización de los pacientes, se ha creado una base de datos disociada en el programa informático Excel, en la que se produce una ruptura total de los datos estudiados de los datos identificativos. De manera que en una base de datos aparecerán los datos identificativos del paciente, a los que se les asignará una codificación en forma de numeración consecutiva. Esta

codificación, posteriormente, se ha empleado en la segunda base de datos en la que se recopilarán los datos estudiados.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha realizado con el programa informático Jamovi 1.6.23 Solid.

VARIABLES CUANTITATIVAS

Para comprobar si las variables cuantitativas siguen una distribución normal se ha realizado el test de Shapiro-Wilk cuando la muestra era menor de 50 y el Q-Q plot cuando la muestra era igual o mayor a 50, ya que Jamovi no dispone del test Kolmogorov-Smirnov.

Por un lado, las variables que siguen la distribución de la normalidad se han representado como media y desviación estándar. Además, para analizar si existen diferencias estadísticamente significativas de las variables entre los grupos (5 categorías) se ha empleado test paramétrico de ANOVA. A continuación, se ha llevado a cabo el test de Levene para comprobar la homocedasticidad, que indica el factor de corrección (de Bonferroni o de Games-Howells) que debemos emplear.

Por otro lado, las variables que no presentan una distribución normal se han descrito como mediana y rango intercuartílico. Con el objetivo de comparar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos se ha aplicado test no paramétrico de Kruskal-Wallis. En caso de obtener una $p < 0,05$ se ha aplicado el test de U de Mann-Whitney para dos muestras con el objetivo de identificar entre qué grupos existen diferencias estadísticamente significativas.

VARIABLES CUALITATIVAS

Las variables cualitativas se han expresado en proporciones o porcentajes. Para comprobar si existe asociación de las variables cualitativas entre los grupos se han calculado las tablas de contingencias con frecuencias observadas y esperadas.

Posteriormente, se ha calculado el test de Chi cuadrado si se cumplían los requisitos y, en caso de detectarse asociación, los residuos tipificados corregidos de Haberman. Cuando no se cumplían los criterios de aplicación del test de Chi cuadrado, se han estudiado los residuos tipificados corregidos de Haberman directamente.

Análisis de supervivencia

Se ha llevado a cabo el análisis de supervivencia considerando el fallecimiento, independientemente de su causa, el evento a estudio. El seguimiento de los censurados se ha realizado desde la realización de la gammagrafía hasta el 30 de septiembre de 2021.

Posteriormente, se han obtenido las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los diferentes grupos diagnósticos. En función de la morfología que estas han adoptado, se han utilizado los test de log-rank, de Gehan o de Tarone-Ware para identificar la existencia de diferencias estadísticamente significativas.

6. RESULTADOS

Características generales de la muestra

En este estudio se incluyeron 264 pacientes a los que se realizó una gammagrafía ósea por sospecha de amiloidosis cardiaca en nuestro Servicio entre noviembre de 2013 y diciembre de 2020. La muestra consta de 175 hombres (66,3%) y 89 mujeres (33,7%) con edades comprendidas entre 23 y 94 años. De todos los pacientes, el 5,68% son de nacionalidad extranjera (8 de Rumanía, 2 de Marruecos, 2 de Ghana, 1 de Cuba, 1 de Gambia y 1 de Bulgaria).

Para clasificar a los pacientes, en ausencia de biopsia, se siguió el algoritmo propuesto por Gillmore et al (100). Para ello, se analizaron retrospectivamente los datos gammagráficos y la existencia o ausencia de proteína monoclonal en suero u orina o de cadenas ligeras libres en suero de los pacientes incluidos en el estudio. Los criterios de clasificación de los grupos se detallan en la Tabla 2.

Pruebas complementarias Diagnóstico	Gammagrafía ⁹⁹Tc-DPD	Inmunofijación en sangre y orina	Secuenciación gen <i>TTR</i>	Número de pacientes
Amiloidosis ATTR sin estudio genético	Positiva grado 2 o 3	Negativa	No realizada	5
Amiloidosis ATTR-wt	Positiva grado 2 o 3	Negativa	Negativa	31
Amiloidosis ATTR-v	Positiva grado 2 o 3	Negativa	Positiva	2
Portador presintomático	Negativa	Negativa	Positiva	3
Amiloidosis cardiaca no filiada	Positiva grado 2 o 3	Positiva	Negativa No realizada	37
Probable amiloidosis AL	Negativa	Positiva	Negativa No realizada	20
	Positiva grado 1	Positiva	Negativa No realizada	
Dudosa/No amiloidosis cardiaca	Negativa Positiva grado 1	Negativa No realizada	Negativa No realizada	166

Tabla 2. Criterios de clasificación de los grupos.

75 (28,4%) pacientes fueron diagnosticados de amiloidosis cardiaca: 38 pacientes con amiloidosis cardiaca por transtiretina y 37 pacientes con amiloidosis cardiaca no filiada. De los pacientes con amiloidosis cardiaca por transtiretina, tras el del análisis genético, se han podido dividir en 3 grupos: 2 amiloidosis ATTR-v, 31 amiloidosis ATTR-wt y 5 amiloidosis ATTR no estudiada. Además de estos pacientes con amiloidosis cardiaca, se ha creado un grupo con los 3 portadores

presintomáticos de variantes patológicas, que en el futuro pueden desarrollar la enfermedad. En el grupo de probable amiloidosis AL se han clasificado 20 pacientes y en el de no amiloidosis cardiaca 166.

La proporción que representa cada uno de estos grupos dentro de la población a estudio se refleja en la Figura 3. El grupo mayoritario está formado por los pacientes que no tienen amiloidosis cardiaca.

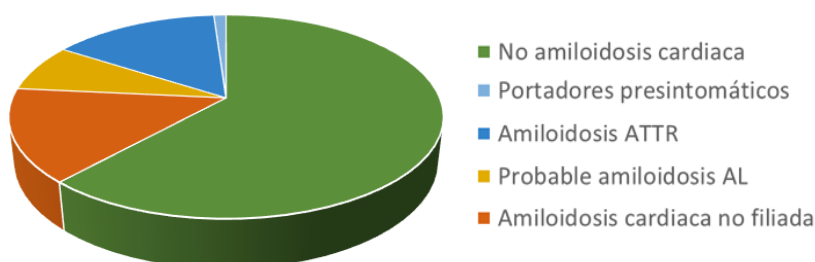


Figura 3. Gráfico de sectores de los diagnósticos de la muestra.

a) Características demográficas

A continuación, se describen las características demográficas tras la clasificación de los pacientes en sus correspondientes grupos.

Tabla 3. Características demográficas de la muestra.

	No AC (n=166)	Portadores (n=3)	ATTR (n=38)	AL (n=20)	AC no filiada (n=37)
Sexo					
Hombre	101 (60,8%)	1 (33,3%)	31 (81,6%)	13 (65,0%)	31 (83,8%)
Mujer	65 (39,2%)	2 (66,7%)	6 (15,8%)	7 (35,0%)	6 (16,2%)
Edad	78,0 (16,9)	33,3 (9,5)	82,3 (10,7)	74,6 (16,3)	86,8 (4,6)
Nacionalidad					
Española	155 (93,4%)	1 (33,3%)	36 (94,7%)	20 (100,0%)	37 (100,0%)
Extranjera	11 (6,6%)	2 (66,7%)	2 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Etnia					
Caucásica	163 (98,2%)	1 (33,3%)	36 (94,7%)	20 (100,0%)	37 (100,0%)
Otros	3 (1,8%)	2 (66,7%)	2 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

El grupo de amiloidosis cardiaca no filiada corresponde con el grupo con mayor porcentaje de hombres, seguido del grupo de amiloidosis ATTR y AL, respectivamente. De la misma manera, la mediana de edad más alta se encuentra en el grupo de amiloidosis cardiaca no filiada.

Encontramos 15 extranjeros en nuestra muestra, el 73,3% de ellos pertenecen al grupo de no amiloidosis cardiaca, mientras que el resto pertenecen al grupo de portadores presintomáticos y al grupo de amiloidosis ATTR.

b) Síntomas y signos clínicos

En la Tabla 4 presentamos los síntomas y signos clínicos de cada grupo.

Tabla 4. Síntomas y signos clínicos de la muestra.

	No AC (n=166)	Portadores (n=3)	ATTR (n=38)	AL (n=20)	AC no filiada (n=37)
Manifestaciones cardiológicas	113 (80,1%)	0 (0,0%)	30 (78,9%)	13 (65,0%)	28 (75,7%)
Edema	86	0	21	10	22
Disnea	112	0	28	12	26
Clasificación de la NYHA					
Clase 1	63	3	16	9	14
Clase 2	52	0	16	5	13
Clase 3	44	0	6	6	8
Clase 4	6	0	0	0	1
Disautonomía	44 (26,5%)	0 (0,0%)	11 (28,9%)	7 (35,0%)	10 (27,0%)
Hipotensión ortostática	3	0	5	2	0
Síncope	17	0	6	1	2
Incontinencia urinaria	23	0	2	5	8
Incontinencia fecal	0	0	0	0	0
Alteración de la sudoración	2	0	0	0	0
Retención urinaria	4	0	0	0	0
Disfunción eréctil	4	0	0	0	0
Fenómenos compresivos	26 (15,7%)	0 (0,0%)	15 (39,5%)	6 (30,0%)	10 (27,0%)
Estenosis del canal lumbar	0	0	0	0	1
Síndrome del túnel carpiano	26	0	15	6	10
Rotura atraumática del tendón largo del bíceps	1 (0,6%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Síntomas neurológicos	23 (13,9%)	0 (0,0%)	10 (26,3%)	5 (25,0%)	3 (8,1%)
Parestesias	15	0	7	4	0
Alteración de la sensibilidad	10	0	2	4	0
Debilidad muscular	6	0	2	3	2
Pérdida de fuerza	7	0	0	3	0
Dolor neuropático	7	0	0	2	1
Convulsiones	1	0	0	0	0
Ataxia	0	0	1	0	0
Accidente cerebrovascular	21 (12,7%)	0 (0,0%)	8 (21,1%)	0 (0,0%)	7 (18,9%)
Isquémico	20	0	8	0	5
Hemorrágico	1	0	0	0	2
Hemorragia subaracnoidea	0	0	0	0	0
Síntomas digestivos	25 (15,1%)	0 (0,0%)	4 (10,5%)	5 (25,0%)	4 (10,8%)
Vómitos	5	0	1	2	0
Diarreas	10	0	1	3	3
Estreñimiento	10	0	3	1	1
Alternancia	1	0	1	1	0
Antecedentes de neoplasia	22 (13,3%)	0 (0,0%)	9 (23,7%)	10 (50,0%)	11 (29,7%)
Hematológica	3	0	1	7	3
Prostática	4	0	4	2	3
Otros	20	0	4	3	8

Manifestaciones cardiológicas

La manifestación cardiológica más frecuente es la disnea, siendo más prevalente (73,7%) en el grupo de amiloidosis ATTR. El edema se manifiesta más comúnmente (59,5%) en el grupo de amiloidosis cardiaca no filiada.

Disautonomía

La incontinencia urinaria es el síntoma más frecuente, seguido de los síncope, hipotensión ortostática, retención urinaria, disfunción eréctil y alteración de la sudoración, respectivamente. Ningún participante refirió incontinencia fecal. Estos síntomas fueron más habituales en los pacientes del grupo de probable amiloidosis AL (35,0%).

Fenómenos compresivos

El síndrome del túnel carpiano fue el fenómeno compresivo más frecuente entre nuestros pacientes, siendo más prevalente entre el grupo de amiloidosis ATTR (39,5%). El único participante con antecedente personal de estenosis del canal lumbar pertenece al grupo de amiloidosis no filiada.

Rotura atraumática del tendón largo del bíceps

Dos pacientes de la muestra refirieron haber sufrido una rotura atraumática del tendón largo del bíceps: uno de ellos pertenecía al grupo de amiloidosis ATTR y otro al grupo de no amiloidosis cardiaca, con una prevalencia del 2,6% y 0,6%, respectivamente.

Síntomas neurológicos

Las parestias fueron el síntoma neurológico más frecuente, seguido de la alteración de la sensibilidad, debilidad muscular, pérdida de fuerza, dolor neuropático, convulsiones y ataxia, respectivamente. Los síntomas neurológicos son más comunes en el grupo de amiloidosis ATTR.

Accidente cerebrovascular

El accidente cerebrovascular isquémico es el más habitual, siendo más prevalente (21,1%) en el grupo de amiloidosis ATTR. El accidente cerebrovascular hemorrágico ocurre más frecuentemente (5,4%) en el grupo de amiloidosis cardiaca no filiada. En la historia clínica de ninguno de los pacientes constataba el antecedente de hemorragia subaracnoidea.

Síntomas digestivos

Los síntomas digestivos son más frecuentes en el grupo de amiloidosis AL, siendo la diarrea la manifestación más típica junto con los vómitos. Las diarreas también son el síntoma más prevalente el grupo de amiloidosis cardiaca no filiada. A diferencia de lo anteriormente descrito, el estreñimiento es el síntoma digestivo dominante entre los pacientes de amiloidosis por transtiretina.

Antecedentes de neoplasia

En la historia clínica de 52 pacientes constaban antecedentes neoplásicos. Los adenocarcinomas de próstata corresponden al 25,0% de los tumores y el 26,9% neoplasias hematológicas. La mayor prevalencia de antecedentes neoplásicos se encuentra en el grupo de amiloidosis AL (7 neoplasias hematológicas, 2 prostáticas y 3 de otra etiología).

c) **Parámetros bioquímicos**

Parámetros de función renal

En la Tabla 5 se muestran los parámetros renales de cada grupo.

Tabla 5. Parámetros de función renal de la muestra.

	No AC (n=166)	Portadores (n=3)	ATTR (n=38)	AL (n=20)	AC no filiada (n=37)
Creatinina	1,16 (0,62)	0,75 (0,05)	1,07 (0,32)	1,10 (0,93)	1,26 (0,71)
Filtrado glomerular	57,0 (35,0)	90,0 (0,0)	60,9 (19,7)	61,9 (49,5)	44,7 (29,7)
> 90	14	3	2	3	1
60-89	64	0	19	7	11
45-59	30	0	8	3	6
30-44	34	0	5	3	13
15-29	16	0	4	2	4
< 15	6	0	0	2	1
Filtrado glomerular					
> 45	108 (65,1%)	3 (100,0%)	29 (76,3%)	13 (65,0%)	18 (50,0%)
< 45	56 (33,7%)	0 (0,0%)	9 (23,7%)	7 (35%)	18 (50,0%)
Microalbuminuria					
Presente	25 (15,1%)	0 (0,0%)	2 (5,3%)	7 (35%)	3 (8,1%)
Ausente	32 (19,3%)	2 (66,7%)	8 (21,1%)	7 (35%)	5 (13,5%)
No disponible	109	1	28	6	29
Proteinuria					
Presente	18 (10,8%)	0 (0,0%)	2 (5,3%)	6 (30,0%)	1 (2,7%)
Ausente	39 (23,5%)	2 (66,7%)	9 (23,7%)	8 (40%)	7 (18,9%)
No disponible	109	1	27	6	29

Los niveles de creatinina más elevados se hallan en el grupo de amiloidosis no filiada, seguido del grupo de no amiloidosis cardiaca, de probable amiloidosis AL, de amiloidosis cardiaca por transtiretina y de los portadores presintomáticos.

En el grupo de portadores presintomáticos el filtrado glomerular se mantiene con niveles mayores a 90 ml/min. El 76,3% de los pacientes con ATTR, el 65,0% de los AL, el 48,7% de las amiloidosis cardíacas no filiadas y el 65,1% de las no amiloidosis cardíacas presentaron un filtrado glomerular superior a 45ml/min. Por el contrario, el filtrado glomerular fue menor a 45ml/min en el 23,7% de los pacientes con ATTR, el 35,0% de los AL, el 48,7% de las amiloidosis cardíacas no filiadas y el 33,7% de las no amiloidosis cardíacas.

La microalbuminuria y/o la proteinuria se encuentran más frecuentemente entre los pacientes del grupo de amiloidosis AL. Los grupos en los que en menos ocasiones encontramos microalbuminuria y/o proteinuria son en los portadores presintomáticos, seguidos del grupo de ATTR y de amiloidosis cardíaca no filiada.

Parámetros cardiológicos

En la Tabla 6 se muestran los parámetros cardiológicos de cada grupo.

Tabla 6. Parámetros cardiológicos de la muestra.

	No AC (n=166)	Portadores (n=3)	ATTR (n=38)	AL (n=20)	AC no filiada (n=37)
NT-proBNP	2533 (5204)	43,3 (75,4)	2218 (4736)	4269 (9392)	4459 (6951)
No disponible	24	0	2	5	8
Troponina I	0,19 (0,32)	-	112 (92,4)	0,647 (-)	93,6 (132)
No disponible	162	3	35	19	35
Troponina T ultrasensible	42,2 (78,2)	-	113 (245)	41,3 (47,5)	72,3 (48,4)
No disponible	113	3	30	5	30

Los niveles de NT-proBNP más altos corresponden al grupo de amiloidosis cardíaca no filiada, seguido del grupo de amiloidosis AL. Por el contrario, los niveles más bajos se encuentran en el grupo de portadores presintomáticos, seguido del grupo de ATTR.

Los valores de troponina T ultrasensible más elevados se hallan en el grupo de amiloidosis ATTR, seguidos de amiloidosis cardíaca no filiada, de no amiloidosis cardíaca, de amiloidosis cardíaca no filiada y de amiloidosis AL. Asimismo, los niveles más altos de troponina I también se encuentran en el grupo de amiloidosis por transtiretina.

d) Electrocardiograma y pruebas de imagen

Electrocardiograma

En la Tabla 7 se muestran las características electrocardiográficas de cada grupo.

Tabla 7. Datos electrocardiográficos de la muestra.

	No AC (n=166)	Portadores (n=3)	ATTR (n=38)	AL (n=20)	AC no filiada (n=37)
Ritmo cardiaco					
Sinusal	83 (50,0%)	3 (100,0%)	14 (36,8%)	13 (65,0%)	17 (45,9%)
Taquicardias supraventriculares	79 (47,6%)	0 (0,0%)	18 (47,4%)	6 (30,0%)	20 (54,1%)
Estimulación por marcapasos	13 (7,83%)	0 (0,00%)	5 (13,2%)	0 (0,00%)	5 (10,8%)
Frecuencia cardiaca	80,0 (17,6)	72,7 (9,45)	75,2 (17,3)	83,1 (22,7)	75,6 (13,5)
Bajos voltajes	13 (7,83%)	0 (0,00%)	3 (7,89%)	4 (20,0%)	4 (10,8%)
No disponible	21	2	5	3	3
Patrón de pseudoinfarto	13 (7,83%)	0 (0,00%)	8 (21,1%)	1 (5,00%)	5 (13,5%)
No disponible	21	2	5	3	3
Bloqueo aurículo-ventricular	16 (9,64%)	0 (0,00%)	8 (21,1%)	2 (10,0%)	5 (13,5%)
No disponible	21	2	5	3	3
Bloqueo de rama izquierda	22 (13,3%)	0 (0,00%)	4 (10,5%)	1 (5,00%)	9 (24,3%)
No disponible	21	2	5	3	3
Bloqueo de rama derecha	33 (19,9%)	0 (0,00%)	7 (18,4%)	0 (0,00%)	5 (13,5%)
No disponible	21	2	5	3	3

El grupo de amiloidosis cardiaca no filiada es aquel que presenta un mayor número de pacientes con fibrilación auricular (54,1%). Por el contrario, la posible amiloidosis AL es el grupo que mayores cifras de frecuencia cardiaca presenta.

El grupo en el que más frecuentemente se encontraron signos de bajos voltajes (20,0%) en los electrocardiogramas es el de amiloidosis AL. Por el contrario, el grupo de ATTR es en el que más patrones de pseudoinfarto (21,1%) y bloqueos aurículo-ventriculares (18,4%) se detectan.

El mayor número de pacientes a los que se les implantó un marcapasos previo a la realización de la gammagrafía (13,2%) corresponde al grupo de ATTR, seguido de amiloidosis cardiaca no filiada. El mayor número de bloqueos de rama izquierda (24,3%) corresponden al grupo de amiloidosis cardiaca no filiada, mientras que el bloqueo de rama derecho es más prevalente en el grupo de no amiloidosis cardiaca.

Ecocardiograma

En la Tabla 8 se presentan los datos ecocardiográficos obtenidos de cada grupo.

Tabla 8. Datos ecocardiográficos de la muestra.

	No AC (n=166)	Portadores (n=3)	ATTR (n=38)	AL (n=20)	AC no filiada (n=37)
Grosor del septo No disponible	12,1 (3,27) 34	7,00 (1,00) 0	15,8 (3,53) 7	12,3 (2,41) 2	15,3 (2,97) 14
Grosor de la pared posterior No disponible	10,8 (2,30) 36	7,00 (1,00) 0	13,1 (3,75) 9	10,9 (2,00) 3	13,8 (2,00) 14
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo No disponible	55,0 (11,5) 12	60,7 (1,50) 0	53,0 (13,0) 3	55,0 (21,2) 2	51,0 (14,0) 7
Hipertrofia del ventrículo izquierdo No disponible	79 (47,6%) 12	0 (0,00%) 0	32 (84,2%) 2	10 (50,0%) 2	23 (62,2%) 7
Dilatación biauricular No disponible	70 (42,2%) 12	0 (0,00%) 0	17 (44,7%) 2	6 (30%) 2	19 (51,4%) 7
Disfunción diastólica No disponible	51 (30,1%) 12	0 (0,00%) 0	20 (52,6%) 2	9 (45,0%) 2	15 (40,5%) 7
Patrón granular o "sparkling" No disponible	10 (6,02%) 12	0 (0,00%) 0	11 (28,9%) 2	3 (15,0%) 2	13 (35,1%) 7
Hipertensión pulmonar No disponible	69 (40,4%) 12	0 (0,00%) 0	18 (47,4%) 2	5 (25,0%) 2	14 (37,8%) 7
Derrame pericárdico No disponible	33 (19,9%) 12	0 (0,00%) 0	11 (28,9%) 2	6 (30,0%) 2	6 (16,2%) 7

La hipertrofia del ventrículo izquierdo (84,2%), la disfunción diastólica (52,6%), la hipertensión pulmonar (47,4%) y el derrame pericárdico (28,9%) son más frecuentes en el grupo de amiloidosis por transtiretina. Sin embargo, la dilatación biauricular (51,4%) y el patrón granulado (35,1%) son más prevalentes en el grupo de amiloidosis cardiaca no filiada, seguidos del grupo de ATTR.

En cuanto a los parámetros métricos, la media más alta del grosor del septo se encuentra en el grupo de amiloidosis por transtiretina, seguida de amiloidosis cardiaca no filiada. Los valores más elevados del grosor de la pared posterior se encuentran en el grupo de amiloidosis cardiaca no filiada y de amiloidosis por transtiretina. Por el contrario, los valores de función de eyección del ventrículo izquierdo más altas se encuentran en el grupo de portadores presintomáticas, seguida del grupo de amiloidosis AL y de no amiloidosis cardiaca.

Gammagrafía

En la Tabla 9 se presentan los datos gammagráficos obtenidos de cada grupo.

Tabla 9. Datos gammagráficos de la muestra.

	No AC (n=166)	Portadores (n=3)	ATTR (n=38)	AL (n=20)	AC no filiada (n=37)
Score de Perugini					
Grado 0	163 (98,2%)	3 (100,0%)	0 (0,0%)	18 (90%)	0 (0,0%)
Grado 1	3 (1,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (19%)	0 (0,0%)
Grado 2	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (18,4%)	0 (0,0%)	10 (27,0%)
Grado 3	0 (0,0%)	0 (0,0%)	31 (81,6%)	0 (0,0%)	27 (73,0%)

Encontramos 184 gammagrafías (69,7%) con Score 0 de Perugini. De ellas, 163 corresponden al grupo de no amiloidosis cardiaca, 3 a portadores presintomáticos y 18 a amiloidosis AL. Hallamos 5 gammagrafías (1,9%) con Score de Perugini 1: 3 de ellas en el grupo de no amiloidosis cardiaca y las 2 restantes en el grupo de amiloidosis AL. Observamos 17 gammagrafías (6,4%) con Score 2 de Perugini. De ellas, 7 en el grupo de amiloidosis ATTR y 10 en amiloidosis cardiaca no filiada. Finalmente, las 58 gammagrafías restantes (22,0%) presentan un Score de Perugini 3: 31 en el grupo de ATTR y 27 en amiloidosis cardiaca no filiada.

e) Estudio de cadenas ligeras, estudio genético y biopsia

El estudio de cadenas ligeras (índice de cadenas ligeras libres en suero y/o inmunofijación en sangre y/u orina) se realizó a 48 pacientes con gammagrafía ósea positiva. Por un lado, 38 individuos obtuvieron un resultado negativo, llegando al diagnóstico de amiloidosis por transtiretina. De estos, 31 obtuvieron un resultado negativo en el estudio genético (ATTR-wt), 2 obtuvieron un resultado positivo (ATTR-v) y a 5 no se les realizó el test (ATTR no estudiada). Por otro lado, en los 10 casos restantes se constató la presencia de banda monoclonal, siendo necesaria la biopsia para su correcto diagnóstico y, en su ausencia, se clasificaron como amiloidosis cardiaca no filiada.

En 27 pacientes con estudio con gammagrafía ósea positiva no se realizó el estudio de cadenas ligeras, por lo que no se pudo determinar el origen de la captación miocárdica, clasificándose como amiloidosis cardiaca no filiada. Por último, en 20 pacientes con gammagrafía ósea negativa o indeterminada el estudio de cadenas ligeras reveló la presencia de bandas monoclonales y/o alteración del índice de cadenas ligeras libres en suero, indicativo de probable amiloidosis AL.

En cuanto al estudio histopatológico, no se realizó ninguna biopsia endomiocárdica. Se llevaron a cabo un total de 21 biopsias del tejido celular subcutáneo, siendo cinco de ellas resultaron positivas: 1 correspondía al grupo de ATTR y los 5 restantes a amiloidosis AL.

En la Tabla 10 se presentan los datos del estudio de cadena ligeras, estudio genético y biopsia obtenidos de cada grupo.

Tabla 10. Datos del estudio hematológico, genético y anatomopatológico de la muestra.

	No AC (n=166)	Portadores (n=3)	ATTR (n=38)	AL (n=20)	AC no filiada (n=37)
Índice CLL en suero	1,27 (0,29)	1,52 (-)	1,47 (0,51)	2,22 (0,39)	1,59 (0,55)
Inmunofijación CLL					
Presente	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	20 (100,0%)	10 (100,0%)
Ausente	42 (100,0%)	1 (33,3%)	38 (100,0%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
No disponible	124	2	0	0	27
Estudio genético					
Positivo	0 (0,00%)	3 (100,0%)	2 (5,26%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Negativo	48 (28,9%)	0 (0,00%)	31 (81,6%)	9 (45,0%)	23 (62,2%)
No realizado	118	0	5	11	14
Biopsia					
Positiva	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (2,63%)	4 (20,0%)	0 (0,00%)
Negativa	6 (3,61%)	1 (33,3%)	6 (15,8%)	5 (25,0%)	3 (8,11%)
No realizada	160	2	34	12	34

f) Pronóstico y supervivencia

En la Tabla 11 se presentan los datos pronósticos y de supervivencia de cada grupo.

Tabla 11. Datos del pronóstico y supervivencia de la muestra.

	No AC (n=166)	Portadores (n=3)	ATTR (n=38)	AL (n=20)	AC no filiada (n=37)
Pronóstico de Gilmore					
Estadio 1	No aplica	3 (100,0%)	23 (60,5%)	5 (25,0%)	8 (21,6%)
Estadio 2		0 (0,0%)	6 (15,8%)	5 (25,0%)	10 (27,0%)
Estadio 3		0 (0,0%)	7 (18,4%)	5 (25,0%)	11 (29,7%)
Pronóstico de Grogan					
Estadio 1	No aplica	-	2 (5,3%)	3 (15,0%)	0 (0,0%)
Estadio 2		-	2 (5,3%)	2 (10,0%)	4 (10,8%)
Estadio 3		-	3 (7,9%)	3 (15,0%)	6 (16,2%)
Éxito	49 (29,5%)	0 (0,0%)	16 (42,1%)	12 (60,0%)	20 (54,1%)
Mediana de supervivencia (meses)	60,4	-	49,8	31,5	30,7

En relación a las clasificaciones pronósticas de Gilmore, en los grupos portadores presintomáticos y amiloidosis por transtiretina detectamos un mayor porcentaje de pacientes en el estadio 1. En el grupo de probable amiloidosis AL se distribuye el mismo número de pacientes en los diferentes grupos. En el grupo de amiloidosis cardiaca no filiada, en cambio, se detecta un mayor porcentaje de pacientes en el estadio 3. Dentro del grupo de AC-ATTR la mediana de supervivencia para el estadio I, estadio II y estadio III fue de > 80 meses, 16,1 meses, 13,3 meses, respectivamente, siguiendo la clasificación de Gillmore. A continuación, se representan las curvas de Kaplan-Meier:

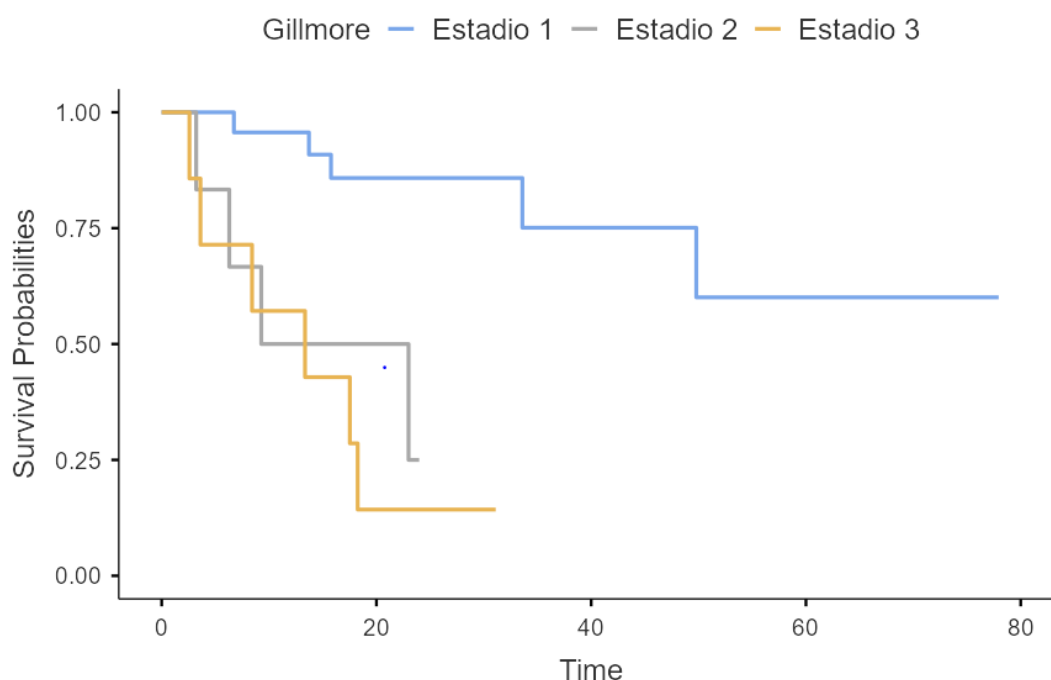


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia según el estadio de Gillmore para ATTR.

De acuerdo con la clasificación de Grogan, en el grupo de amiloidosis cardiaca no filiada el mayor porcentaje de individuos se hallan en los estadios 1 y 2. En el grupo de amiloidosis por transtirretina el mayor número de individuos se clasifica en el estadio 3. En cuanto al grupo de posible amiloidosis AL el mayor número de pacientes se encuentran en los estadios 1 y 3. Finalmente, en el grupo de amiloidosis cardiaca no filiada el mayor porcentaje de pacientes se sitúa en el estadio 3.

Los datos de supervivencia se valoraron con fecha 30/09/2021 (Tabla 11), con un tiempo de medio de seguimiento de los datos censurados de 31,42 meses (rango: 9,14 – 83,48 meses). El 60,0% de los pacientes del grupo de amiloidosis AL fallecieron con una mediana de supervivencia de 31,5 meses, seguido por el grupo de amiloidosis cardiaca no filiada con un 54,1% de mortalidad y mediana de supervivencia de 30,7 meses, el grupo de amiloidosis ATTR con un 42,1% de fallecimientos y mediana de supervivencia de 49,8 meses y el grupo de no amiloidosis con una mortalidad del 29,5% y mediana de supervivencia de 60,4 meses. A continuación, se representan dichos datos mediante las curvas de Kaplan-Meier:

— No amiloidosis cardiaca — Probable amiloidosis AL — Amiloidosis cardiaca no
 — Portadores presintomáticos — Amiloidosis por transtiretina

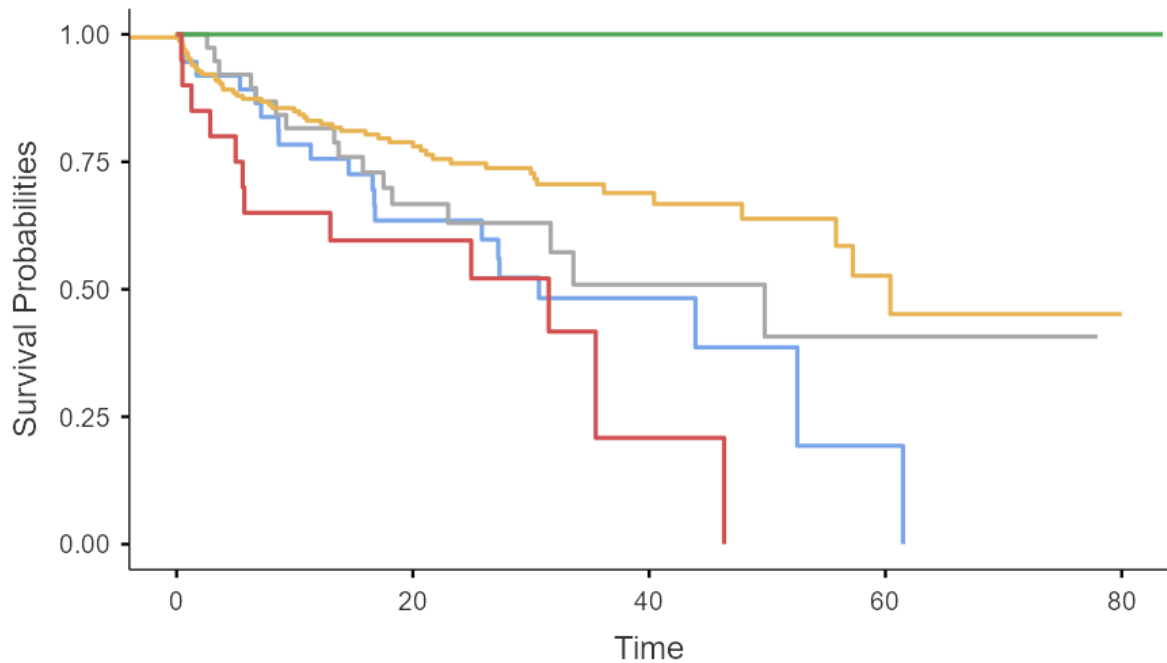


Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia según el diagnóstico.

Análisis estadístico

a) Variables cuantitativas

El propósito del análisis estadístico de las variables cuantitativas independientes es determinar si existen diferencias estadísticamente significativas de las mismas entre los diferentes diagnósticos (No amiloidosis, Portadores presintomáticos, ATTR, probable AL y amiloidosis cardiaca no filiada).

Variables cuantitativas con distribución normal

Entre las variables que siguen la distribución normal encontramos los niveles de troponina I, la frecuencia cardiaca y el grosor del septo.

Tras aplicar el test de ANOVA vemos que el grosor del septo presenta diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). El test de Levene evidencia la existencia de homocedasticidad ($p = 0,420$) y, como consecuencia, se ha aplicado la corrección de Bonferroni. Los resultados se muestran a continuación:

Tabla 12. Resultados estadísticos del test de ANOVA con corrección de Bonferroni.

Post Hoc Comparisons - Diagnóstico							
Comparison		Mean Difference	SE	df	t	Pbonferroni	
Diagnóstico	Diagnóstico						
No Ac	- Portadores	5.060	1.870	203	2.705	0.074	
	- AL	-0.285	0.805	203	-0.354	1.000	
	- ATTR	-3.700	0.632	203	-5.858	< .001	
	- AC no filiada	-3.257	0.711	203	-4.580	< .001	
Portadores	- AL	-5.344	1.997	203	-2.676	0.081	
	- ATTR	-8.759	1.934	203	-4.529	< .001	
	- AC no filiada	-8.317	1.961	203	-4.240	< .001	
AL	- ATTR	-3.415	0.944	203	-3.619	0.004	
	- AC no filiada	-2.972	0.999	203	-2.976	0.033	
ATTR	- AC no filiada	0.443	0.865	203	0.512	1.000	

Note. Comparisons are based on estimated marginal means

Sin embargo, el test de ANOVA en las variables frecuencia cardiaca y troponina I alcanza una $p = 0,266$, $p = 0,192$ y $p = 0,287$, respectivamente, indicativas de la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados.

Variabes cuantitativas sin distribución normal

Entre las variables que no siguen la distribución de la normalidad encontramos la edad, la creatinina, el filtrado glomerular, el NT-proBNP, la troponina T y el índice de cadenas ligeras. Tras aplicar el test de Kruskal-Wallis (Tabla 20) vemos que algunas de las variables presentan diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) y otras no.

Tabla 13. Resultados estadísticos del test de Kruskal-Wallis.

Kruskal-Wallis			
	χ^2	df	p
Edad	66.486	4	< .001
Creatinina	8.509	4	0.075
Filtrado glomerular	12.108	4	0.017
NT-proBNP	12.597	4	0.013
Troponina T	8.940	3	0.030
Índice de cadenas ligeras	4.760	4	0.313

Las variables en las que se ha evidenciado diferencias estadísticamente significativas se han sometido al test de U de Mann-Whitney con los siguientes resultados:

Tabla 14. Resultados estadísticos del test de U de Mann-Whitney.

	Edad	Filtrado glomerular	NT-proBNP	Troponina T_{US}
No Ac vs Portadores	0,004	0,007	0,007	-
No Ac vs Probable AL	0,074	0,601	0,398	0,375
No Ac vs ATTR	0,004	0,710	0,743	0,051
No Ac vs Ac no filiada	< 0,001	0,063	0,029	0,030
Portadores vs Probable AL	0,001	0,021	0,010	-
Portadores vs ATTR	< 0,001	0,007	< 0,001	-
Portadores vs Ac no filiada	0,005	0,006	0,008	-
Probable AL vs ATTR	< 0,001	0,864	0,556	0,083
Probable AL vs Ac no filiada	< 0,001	0,864	0,556	0,083
ATTR vs Ac no filiada	< 0,001	0,044	0,131	0,645

b) Variables cualitativas

Únicamente las variables edema, hipertrofia del ventrículo izquierdo, dilatación biauricular, disfunción diastólica, hipertensión pulmonar y éxitus cumplen las condiciones para aplicar el test de Chi cuadrado (Tabla 22). En las variables con $p < 0,05$ se han calculado los residuos tipificados corregidos de Haberman para valorar la asociación.

Tabla 15. Resultados estadísticos del test de Chi cuadrado.

	Edema	Éxitus	Hipertrofia VI	Dilatación biauricular	Disfunción diastólica	Hipertensión pulmonar
Test X² Valor "p"	0,376	0,004	< 0,001	0,118	0,025	0,247

Tabla 16. Asociación estadística de los residuos corregidos de Haberman 1.

No amiloidosis cardiaca
No éxitus
No hipertrofia del ventrículo izquierdo
Portadores presintomáticos
No hipertrofia del ventrículo izquierdo
Amiloidosis cardiaca por transtiretina
Sí hipertrofia del ventrículo izquierdo
Sí disfunción diastólica
Probable amiloidosis AL
Sí éxitus
Amiloidosis cardiaca no filiada
Sí éxitus

Las variables cualitativas restantes no cumplían los criterios para la realización del test de Chi-cuadrado y, como consecuencia, se han calculado directamente los residuos tipificados corregidos de Haberman detectando las siguientes asociaciones:

Tabla 17. Asociación estadística de los residuos corregidos de Haberman 2.

No amiloidosis cardíaca
No síndrome del túnel del carpo No hipotensión ortostática No carcinoma de próstata No marcapasos No patrón ecocardiográfico de “sparkling”
Portadores presintomáticos
No disnea No fenómenos cardiológicos
Amiloidosis cardíaca por transtiretina
Sí síndrome del túnel del carpo Sí ataxia Sí hipotensión ortostática Sí carcinoma de próstata Sí patrón de pseudoinfarto Sí patrón ecocardiográfico de “sparkling”
Probable amiloidosis AL
Sí alteración de la sensibilidad Sí debilidad muscular Sí pérdida de fuerza Sí dolor neuropático No bloqueo de rama derecha
Amiloidosis cardíaca no filiada
No parestesias Sí ictus hemorrágico Sí patrón ecocardiográfico de “sparkling”

c) Análisis de supervivencia

Tras analizar si existen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia, encontramos que existen diferencias entre los siguientes grupos:

- No amiloidosis cardíaca y amiloidosis cardíaca no filiada ($p = 0,033$)
- No amiloidosis cardíaca y probable amiloidosis AL ($p = 0,005$)

7. DISCUSIÓN

El acúmulo de depósitos amiloides compuestos por transtiretina presenta dos variantes en función de si se produce como consecuencia de una mutación en el gen de la TTR (ATTR-v) o se produce por una alteración de la transtiretina asociada a la edad (ATTR-wt). En el caso de la ATTR-v se han descrito más de 100 mutaciones diferentes, que se transmiten de forma autosómica dominante, siendo las más frecuentes la mutación p.Val50Met y la p.Val142Ile. Presenta una prevalencia general de 1/100.000 habitantes, que puede alcanzar valores de 1/10.000 en zonas endémicas como Portugal o Suecia (1,34). Sin embargo, según se constata en la literatura, se trata de una entidad infradiagnosticada, sobre todo en zonas no endémicas. La ATTR-wt está implicada en un número considerable de casos de insuficiencia cardíaca con FEVI preservada, pudiendo llegar a ser tan frecuente o más que la amiloidosis cardíaca AL (17). La prevalencia estimada es del 25% en series de autopsias de pacientes mayores de 80 años (35,36). Asimismo, en una serie de estudios gammagráficos realizados a individuos mayores de 75 años sin sospecha de amiloidosis se evidenció una prevalencia de la captación miocárdica de [^{99m}Tc]Tc-difosfonatos de grado 2-3 en un 3,88% de los varones y un 0,77%, en mujeres (37).

En nuestro centro, el despistaje de amiloidosis cardíaca mediante los criterios de Gillmore, muestra que la amiloidosis cardíaca por transtiretina (AC-ATTR) es la forma más frecuente de presentación en la región. En nuestra muestra, el 28,2% de los individuos obtuvieron una captación miocárdica moderada o severa en la gammagrafía, demostrando amiloidosis cardíaca en 75 pacientes. A pesar de los nuevos algoritmos no invasivos, solo 38 de ellos (50,7%) han sido correctamente diagnosticados de AC-ATTR, dentro de los cuales tres pacientes fueron diagnosticados de ATTR-v: dos con mutación p.Val142Ile y uno con mutación p.Glu74Gln. Todos los casos fueron importados ya que Aragón no es zona endémica para amiloidosis por transtiretina. Los 37 individuos restantes (49,3%) se clasificaron como amiloidosis cardíaca no filiada ya que en 31 no se realizó el estudio hematológico y en 6 se constató la presencia de cadenas ligeras sin posterior biopsia para determinar su origen. Este hecho puede ser multifactorial: la no disponibilidad del estudio no invasivo hasta el 2016, el mal estado general de los pacientes que dificulta la realización del estudio diagnóstico, la disponibilidad de datos suficientes para poder administrar y / o ajustar el tratamiento que no se modificará a pesar de un diagnóstico más específico, la falta de conocimiento del algoritmo de diagnóstico de la amiloidosis cardíaca, etc (38). De acuerdo con la literatura una gran parte de las amiloidosis no filiadas probablemente pertenecerán al grupo ATTR (39,40). Sin embargo, deberían implementarse mecanismos de mejora, como por ejemplo Grupos de Trabajo Multidisciplinares, programa de formación, sesiones clínicas o cualquier otro mecanismo que contribuya a que estos pacientes puedan ser correctamente diagnosticados y tengan acceso a las terapias dirigidas cuando proceda.

Este trabajo describe las características de una cohorte amplia de pacientes sometidos a una gammagrafía ósea por sospecha de amiloidosis cardiaca. Cabe destacar que en nuestro estudio no hemos interferido en los criterios clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos por los que se sospecha una amiloidosis cardiaca, ni en el manejo posterior de los pacientes por sus médicos habituales.

La amiloidosis cardiaca, tanto del subtipo de ATTR como el de AL, afecta predominantemente a varones de avanzada edad. Sin embargo, varios autores señalan un mayor porcentaje de hombres y de edad más avanzada en el grupo de AC-ATTR por su predominio de la variante senil. Acorde con lo descrito en la literatura, en nuestra muestra observamos que el 81,6% de los individuos del grupo AC-ATTR son hombres y con una edad de 82,9 años, mientras que el grupo de probable amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras (AC-AL) dispone de un 65% de hombres y una edad de 74,6 años.

En cuanto a la clínica, en los pacientes con AC-ATTR se objetiva la presencia de manifestaciones cardiacas, seguidas de fenómenos compresivos, disautonomía y sintomatología neurológica. Estos datos se justifican ya que la mayoría de pacientes AC-ATTR son de la variante senil y, por ende, concuerdan con los resultados de trabajos previos (10,19,36). En la literatura se ha descrito que los pacientes con AC-AL además de las manifestaciones cardiológicas, padecen disautonomía, síntomas neurológicos y digestivos. En nuestra muestra observamos una menor frecuencia de manifestaciones cardiológicas; sin embargo, la proporción de pacientes con clase III-IV de la NYHA es similar.

El depósito de amiloide en tejidos blandos (ligamentos y tendones) es frecuente en pacientes con amiloidosis cardiaca, especialmente en el subtipo ATTR y provoca fenómenos compresivos como el síndrome del túnel carpiano y la estenosis de canal lumbar (41). El síndrome del túnel carpiano, consecuencia de la infiltración amiloidea del ligamento transversal del carpo y de las vainas sinoviales de los tendones flexores de los dedos se considera una “Red flag” (42). En nuestro estudio, y al igual que en otros trabajos, la presencia de síndrome de túnel del carpo se asocia estadísticamente a AC-ATTR ($p < 0,05$). Algunos autores indican que la rotura del tendón proximal de la porción larga del bíceps braquial cuya expresión clínica es el signo de Popeye o la contractura de Dupuytren también puedan deberse en estos pacientes a patología infiltrativa.

Aunque los accidentes cerebrovasculares sean más prevalentes en la población de AC-AL que en la de AC-ATTR, en nuestra muestra no hemos encontrado esta tendencia y podría estar motivado por la baja cifra de pacientes que se han incluido en el grupo de probable AC-AL. Otra justificación es que nos hallamos ante un estudio transversal en el cual se han recopilado los datos

clínicos previos a la realización de la gammagrafía ósea. Por ello, no podemos descartar que los pacientes con AC-AL hayan podido sufrir accidentes cerebrovasculares en su curso evolutivo.

El electrocardiograma es una prueba fundamental para orientar la sospecha diagnóstica de la AC. En nuestra serie, al igual que en la literatura, el hallazgo electrocardiográfico más frecuente fue la alteración del ritmo cardíaco, siendo la más frecuente la fibrilación auricular (47,4% en AC-ATTR y 30% en probable AC-AL). Aunque el patrón de bajos voltajes y el patrón de pseudoinfarto fueron menos frecuentes que lo descrito por otros autores, hallamos asociación estadística ($p < 0,05$) entre el patrón de pseudoinfarto y el grupo de AC-ATTR. Además, el patrón clásico de bajos voltajes está presente en el 10% de los pacientes con AC, con un claro predominio en el subtipo probable AC-AL. Acorde con la literatura, observamos un mayor número de bloqueos de rama entre los pacientes con AC-ATTR en comparación con los probable AC-AL, siendo más frecuente el bloqueo de rama derecha (13,35,43).

El ecocardiograma es la primera prueba que a menudo lleva a la sospecha clínica de amiloidosis cardíaca (44). El engrosamiento del tabique interventricular y la dilatación biauricular son los hallazgos más frecuentes en estos pacientes (45). La disfunción diastólica también está presente desde las primeras etapas de la enfermedad. Sin embargo, estas alteraciones también se encuentran en un gran número de pacientes con insuficiencia cardíaca de otras etiologías (46). Los resultados de nuestro trabajo muestran una mayor frecuencia de hipertrofia del septo interventricular en el grupo de AC-ATTR en comparación con el probable AC-AL y no AC. El análisis estadístico muestra una asociación estadísticamente significativa entre la hipertrofia del ventrículo izquierdo y el grupo de AC-ATTR, así como entre la ausencia de engrosamiento del septo interventricular y el grupo no AC, incluyendo el grupo de portadores presintomáticos. Además, ambos subtipos de AC presentan una mayor prevalencia de disfunción diastólica en comparación con el grupo de no AC. Además, siguiendo esta tendencia, en el presente trabajo se evidencia la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de disfunción diastólica y el grupo de AC-ATTR. Sin embargo, a diferencia de lo descrito en la literatura, la dilatación biauricular una distribución similar en estos tres grupos. Este último hecho podría justificarse si la patología que sufren los individuos del grupo de no AC cursase con dilatación biauricular. El patrón de sparkling en el miocardio y el engrosamiento valvular, parámetros más específicos para amiloidosis cardíaca, no suelen aparecer hasta estadios avanzados de la enfermedad (47). En este estudio se objetiva la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de un patrón de sparkling y el grupo de AC-ATTR. Este hallazgo estaba presente casi en el 30% de los individuos con AC-ATTR, indicando que los integrantes de dicho grupo se hallan en un estadio avanzado de la enfermedad.

Si bien no existen biomarcadores patognomónicos de la amiloidosis, varias moléculas permiten detectar la afectación y disfunción de órganos. En diferentes trabajos, la gravedad de la infiltración de amiloide miocárdico en AC-ATTR y el riesgo clínico subyacente han sido clasificados en función de biomarcadores séricos o de imagen (48). Entre los biomarcadores séricos destacan el péptido natriurético tipo N-terminal pro-B (NT-proBNP), la troponina T ultrasensible y la creatinina.

En nuestra muestra, la mediana de las cifras de NT-proBNP en el grupo de probable AC-AL es de 4269 pg / ml, considerablemente inferior a los datos de pacientes AC-AL de otros centros de referencia. El menor valor de NT-proBNP en el grupo de probable AC-AL podría estar motivado porque los pacientes se encuentren en una fase precoz y estable de la enfermedad cardiaca. El grupo de amiloidosis cardiaca no filiada, al igual que el grupo de probable AC-AL, muestra unos valores de NT-proBNP marcadamente superior al grupo de no AC. Por el contrario, el grupo de AC-ATTR presenta unas cifras de NT-proBNP notablemente inferior a los dos grupos previamente descritos, así como a los descritos por otros autores. No solo el número de pacientes en nuestro estudio es pequeño, sino que al tratarse de un estudio sin intervención no se disponen de una analítica sanguínea el mismo día de la gammagrafía ósea. En su lugar, disponemos de los datos de la analítica sanguínea más reciente a la realización de la gammagrafía (intervalo de un mes previo o posterior a la misma), hecho que provoca sesgos de información en nuestros resultados. Durante el periodo de recogida de los datos no se tuvo en consideración la situación clínica, es decir, las descompensaciones cardiológicas de los pacientes en el momento de la exploración, lo que sin duda podría introducir un sesgo sobre todo en el grupo de no amiloidosis cardiaca (sesgo de Berkson).

Los niveles de NT-proBNP aumentan antes de que la ecocardiografía objetive compromiso cardíaco o del desarrollo de síntomas, pudiendo así predecir la progresión a AC clínicamente manifiesta (49-51). Sin embargo, no se puede despreciar que los péptidos natriuréticos séricos están influenciados por función renal, en particular el NT-proBNP, debido a su completa eliminación renal (52). Palladini et al. (53) demostraron que estos biomarcadores conservan una buena precisión diagnóstica para AC a pesar de que la tasa de filtrado glomerular disminuya, estableciendo en estos casos mayores puntos de corte de NT-proBNP. Las cifras de péptidos natriuréticos plasmáticos y troponinas cardíacas I y T, especialmente de troponinas ultrasensibles, son significativamente más bajas en los pacientes AC-ATTR que en los AC-AL debido a una menor citotoxicidad de los precursores amiloides y a efectos hemodinámicos más leves (12,54). Además, se ha descrito que estos valores son mayores en la AC-ATTR variante senil que en la variante hereditaria, posiblemente atribuible a diferencias en la edad y en la función renal (54,55). Los estudios que investigan el rendimiento diagnóstico de las troponinas han arrojado resultados

contradictorios, probablemente debido a diferencias en ensayos de troponina y criterios de diagnóstico para AC (56,57).

La AC es una entidad con un pronóstico sombrío, especialmente el subtipo AC-AL y nuestra serie no constituye una excepción (12). Los pacientes con probable AC-AL presentaron una supervivencia media de 31,5 meses con un 60% de fallecimientos, mientras que la supervivencia media de los pacientes con AC-ATTR fue aproximadamente de 50 meses y 42% de fallecimientos. El grupo de probable AC-AL consta de una supervivencia media inferior a la de AC-ATTR, concordando con las descritas por otros autores. Aunque nuestro trabajo no se trate de un estudio prospectivo, hemos recopilado los datos de mortalidad con fecha 30 de septiembre de 2021 con el objetivo de llevar a cabo este análisis de supervivencia.

Grogan y col. (58) desarrollaron un sistema de estadificación de supervivencia para pacientes con ATTR-wt basado en los niveles de troponina T ultrasensible y NT-proBNP, que divide a los pacientes en tres grupos. La mediana de supervivencia general para los pacientes con enfermedad en estadio III es de solo 20 meses en comparación con 66 meses y 40 meses para los pacientes en estadio I y II, respectivamente. Posteriormente, Gillmore et al. (59) presentó un nuevo sistema de estadificación de tres categorías que indica la historia natural de la enfermedad, basado en los niveles de NT-proBNP y la filtración glomerular, aplicable a pacientes con ATTR-wt y ATTR-v. Este sistema de clasificación informó que la mediana de supervivencia de los pacientes en estadio I (40%), estadio II (40%) y estadio III (20%) es de 6, 4 y 2 años, respectivamente. Ambos sistemas, basados en biomarcadores analíticos, son fácilmente accesibles y económicos y pueden orientar la toma de decisiones clínicas. En nuestra serie, la mediana de supervivencia de pacientes con ATTR diagnosticados en estadio I, estadio II y estadio III fue de > 80 meses, 16,1 meses, 13,3 meses, respectivamente, siguiendo la clasificación de Gillmore. Los datos obtenidos son inferiores a los previamente mencionados, pudiendo estar motivado por el diagnóstico tardío de nuestros pacientes con respecto a centros con más experiencia, pero también a la edad media de los pacientes de nuestra media y a la comorbilidad de los mismos.

Este trabajo presenta algunas limitaciones. Dada su naturaleza observacional y retrospectiva, puede estar sujeto a sesgos típicos de información y de Berkson, previamente descritos. Además, su carácter unicéntrico y su baja potencia estadística conlleva las obligadas reservas de cara a la extrapolación de resultados a otras poblaciones. Finalmente, al tratarse de un estudio transversal no es posible hacer inferencias de causalidad por la ambigüedad temporal.

8. CONCLUSIÓN

En nuestra muestra, el 28,2% de los individuos obtuvieron una captación miocárdica moderada o severa en la gammagrafía, demostrando amiloidosis cardiaca.

Aunque la medicina nuclear desempeña un papel importante en el diagnóstico no invasivo de la amiloidosis cardiaca, en el 49,3% de las gammagrafías positivas no se completa el algoritmo diagnóstico y, como consecuencia, no se alcanza el diagnóstico correcto de estos pacientes (amiloidosis no filiadas).

El 72,3% de las amiloidosis no filiadas son debidas a la no realización del estudio hematológico para la detección de cadenas ligeras.

Existen diferencias en las características demográficas, clínicas, analíticas y de pruebas de imagen de los grupos descritos, siendo la más relevante la diferencia en la supervivencia entre AC-ATTR y AC-AL.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641–54.
2. Álvarez-Ruiz SB, García-Río I, Daudén E. Systemic amyloidosis. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96(2):69–82.
3. Knowles TPJ, Vendruscolo M, Dobson CM. The amyloid state and its association with protein misfolding diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(6):384–96.
4. Sipe JD, Cohen AS. Review: History of the amyloid fibril. *J Struct Biol*. 2000;130(23):88–98.
5. Ozawa D, Nomura R, Mangione PP, Hasegawa K, Okoshi T, Porcari R, et al. Multifaceted anti-amyloidogenic and pro-amyloidogenic effects of C-reactive protein and serum amyloid P component in vitro. *Sci Rep*. 2016;6(July):1–15.
6. Hazenberg BPC. Amyloidosis. A clinical overview. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(2):323–45.
7. Gallo G, Wisniewski T, Choi-Miura NH, Ghiso J, Frangione B. Potential role of apolipoprotein-E in fibrillogenesis. *Am J Pathol*. 1994;145(3):526–30.
8. MacRaid CA, Stewart CR, Mok YF, Gunzburg MJ, Perugini MA, Lawrence LJ, et al. Non-fibrillar components of amyloid deposits mediate the self-association and tangling of amyloid fibrils. *J Biol Chem*. 2004;279(20):21038–45.
9. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*. 2012;19(4):167–70.
10. 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.
11. Yoshiki Sekijima, Shigeharu Uchiyama, Kana Tojo, Kenji Sano, Yusaku Shimizu, Toshihiko Imaeda, Yoshihiko 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.
12. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Banypersad SM, Sattianayagam P, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):1–12.
 13. Mankad AK, Shah KB. Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(10).
 14. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol.* 2005;95(4):535–7.
 15. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, Kruger J, Longhi S, Ferlito M, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2014;129(18):1840–9.
 16. 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.
 17. González-López E, López-Sainz Á, Garcia-Pavia P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(11):991–1004.
 18. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99m Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):1076–84.
 19. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation.* 2016;133(24):2404–12.
 20. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: Clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(9):1036–43.
 21. Finsterer J, Iglseider S, Wanschitz J, Topakian R, Löscher WN, Grisold W. Hereditary transthyretin-related amyloidosis. *Acta Neurol Scand.* 2019;139(2):92–105.
 22. 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(16):1554–68
 23. Marcus A, Sadimin E, Richardson M, Goodell L, Fyfe B. Fluorescence microscopy is superior to polarized microscopy for detecting amyloid deposits in congo red-stained trephine bone marrow biopsy specimens. *Am J Clin Pathol.* 2012;138(4):590–3.
 24. Linke RP. Highly sensitive diagnosis of amyloid and various amyloid syndromes using Congo red fluorescence. *Virchows Arch.* 2000;436(5):439–48.
 25. Howie AJ. “Green (or apple-green) birefringence” of Congo red-stained amyloid. *Amyloid.* 2015;22(3):205–6.
 26. George G, Glenner, MD. and William D. Terry M. Characterization of amyloid. 1974;(10):131–5.
 27. Adams D, Théaudin M, Cauquil C, Algalarrondo V, Slama M. FAP neuropathy and emerging treatments. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(3).
 28. Vrana JA, Theis JD, Dasari S, Mereuta OM, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, et al. Clinical diagnosis and typing of systemic amyloidosis in subcutaneous fat aspirates by mass spectrometry-based proteomics. *Haematologica.* 2014;99(7):1239–47.
 29. Gertz MA, Dispenzieri A, Sher T. Pathophysiology and treatment of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(2):91–102.
 30. Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Curr Opin Neurol.* 2016;29:S27–35.
 31. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):1076–84.

32. Kourelis T V., Gertz MA. Improving strategies for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(8):945–61.
33. 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; Apr;23(4):512-526.
34. Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guerguelcheva V, Suhr OB, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: Where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol.* 2016;29:S3–11.
35. Liu PP, Smyth D. Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Missed Cause of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction with Evolving Treatment Implications. *Circulation.* 2016;133(3):245–7.
36. Cornwell GG 3rd, Murdoch WL, Kyle RA, Westermarck P PP. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med.* 1983;Oct;75(4):618-23.
37. Mohamed-Salem L, Santos-Mateo JJ, Sanchez-Serna J, Hernández-Vicente Á, Reyes-Marle R, Castellón Sánchez MI, et al. Prevalence of wild type ATTR assessed as myocardial uptake in bone scan in the elderly population. *Int J Cardiol.* 2018;270(2017):192–6.
38. Roteta Unceta Barrenechea A, Aibar Arregui MA, Nogueira Souto D, Melero Polo J, Moreno Gázquez I, Tardin Cardoso L, et al. Cardiac Transthyretin Amyloidosis: A Nuclear Medicine Leading Role. Situation in a Spanish Center and “state of the Art” in Nuclear Medicine. *Clin Nucl Med.* 2021;46(6):456–64.
39. Geller HI, Singh A, Mirto TM, Padera R, Mitchell R, Laubach JP, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy in Wild-Type Transthyretin Amyloidosis. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(12):1800–5.
40. Phull P, Sanchorawala V, Connors LH, Doros G, Ruberg FL, Berk JL, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). *Amyloid.* 2018;25(1):62–7.
41. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2017;135(14):1357–77.
42. Kyle RA, Gertz MA, Linke RP. Amyloid localized to tenosynovium at carpal tunnel release. Immunohistochemical identification of amyloid type. *Am J Clin Pathol.* 1992;97(2):250–3.
43. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2017;84:12–26.
44. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, De Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36(38):2585–94.
45. Damy T, Costes B, Hagège AA, Donal E, Eicher JC, Slama M, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J.* 2016;37(23):1826–34.
46. Chacko L, Martone R, Bandera F, Lane T, Martinez-Naharro A, Boldrini M, et al. Echocardiographic phenotype and prognosis in transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur Heart J.* 2020;41(14):1439-1447a.
47. Di Nunzio D, Recupero A, de Gregorio C, Zito C, Carerj S, Di Bella G. Echocardiographic Findings in Cardiac Amyloidosis: Inside Two-Dimensional, Doppler, and Strain Imaging. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(2):1–9.
48. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(6):1368–83.
49. Palladini G, Campana C, Klersy C, Balduino A, Vadacca G, Perfetti V, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation.* 2003;107(19):2440–5.

50. Wechalekar AD, Gillmore JD, Wassef N, Lachmann HJ, Whelan C, Hawkins PN. Abnormal N-terminal fragment of brain natriuretic peptide in patients with light chain amyloidosis without cardiac involvement at presentation is a risk factor for development of cardiac amyloidosis. *Haematologica*. 2011;96(7):1079–80.
51. Sharpley FA, Fontana M, Martinez-Naharro A, Manwani R, Mahmood S, Sachchithanatham S, et al. Cardiac biomarkers are prognostic in systemic light chain amyloidosis with no cardiac involvement by standard criteria. *Haematologica*. 2020;105(5):1405–13.
52. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715–31.
53. Palladini G, Foli A, Milani P, Russo P, Albertini R, Lavatelli F, et al. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol*. 2012;87(5):465–71.
54. Perfetto F, Bergesio F, Grifoni E, Fabbri A, Ciuti G, Frusconi S, et al. Different NT-proBNP circulating levels for different types of cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Med*. 2016;17(11):810–7.
55. Usuku H, Obayashi K, Shono M, Oshima T, Tasaki M, Yasuda H, et al. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide as a prognostic marker of cardiac function in senile systemic amyloidosis and in familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid*. 2013;20(4):251–5.
56. Kimishima Y, Yoshihisa A, Kiko T, Yokokawa T, Miyata-Tatsumi M, Misaka T, et al. Utility of B-type natriuretic peptide for detecting cardiac involvement in immunoglobulin amyloidosis. *Int Heart J*. 2019;60(5):1106–12.
57. Nicol M, Baudet M, Brun S, Harel S, Royer B, Vignon M, et al. Diagnostic score of cardiac involvement in AL amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(5):542–8.
58. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1014–20.
59. Plante-Bordeneuve V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2014;261(6):1227–33.