



Universidad de Valladolid

TRABAJO FIN DE GRADO

**HALLAZGOS CLÍNICOS,
ELECTROCARDIOGRÁFICOS, ANALÍTICOS Y
ECOCARDIOGRÁFICOS EN EL MOMENTO DEL
DIAGNÓSTICO DE LA AMILOIDOSIS CARDÍACA
POR DEPÓSITOS DE TRANSTIRRETINA**

Facultad de Medicina
Servicio de Cardiología
Curso 2023/2024



Pablo Cebrián Soria
Tutor: Javier López Díaz
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. ABREVIATURAS.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
3.1.- Definición de amiloidosis cardiaca.....	3
3.2.- Tipos de amiloidosis.....	4
3.3.- Epidemiología de la amiloidosis por depósitos de transtirretina.....	4
3.4.- Manifestaciones clínicas de amiloidosis por depósitos de transtirretina.....	5
3.5.- Diagnóstico de la amiloidosis por depósitos de transtirretina.....	6
3.6.- Pronóstico y seguimiento de la amiloidosis por depósitos de transtirretina.....	8
3.7.- Tratamiento de la amiloidosis por depósitos de transtirretina.....	9
4. HIPÓTESIS.....	11
5. OBJETIVOS.....	11
6. MÉTODOS.....	12
7. RESULTADOS.....	13
8. DISCUSIÓN.....	17
9. CONCLUSIONES.....	19
10. LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	19
11. REFERENCIAS.....	20
12. ANEXOS.....	22

1. RESUMEN.

Introducción: La amiloidosis cardíaca por depósitos de transtirretina (*ATTR*) es una patología infradiagnosticada y en numerosas ocasiones asocia un importante retraso diagnóstico que puede condicionar la efectividad del tratamiento farmacológico disponible en la actualidad. La clínica, debido al acúmulo de amiloide en los distintos órganos y sistemas, es muy poco específica. El diagnóstico puede establecerse de manera no invasiva mediante gammagrafía ^{99mTc}-DPD y tras descartar componente monoclonal de proteínas en sangre y orina.

Objetivos: Describir el perfil clínico, electrocardiográfico, analítico y ecocardiográfico de los pacientes con *ATTR* en el momento de su diagnóstico y su evolución a corto plazo.

Métodos: Estudio observacional, unicéntrico y retrospectivo en el que se han analizado 80 variables (demográficas, clínicas, radiológicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y analíticas) en todos los pacientes diagnosticados de *ATTR* en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) durante los años 2021 y 2022.

Resultados: El 30.6% de las gammagrafías ^{99mTc}-DPD fueron positivas para *ATTR*. La edad media fue 83.8 ± 5.86 y el 76% eran varones. El 64% de los pacientes tenían insuficiencia cardíaca y las manifestaciones extracardíacas, especialmente las renales, eran frecuentes. Los niveles de péptidos natriuréticos eran muy elevados (8964 ± 12356 pg/ml) y los niveles de troponina estaban incrementados en el 66.1% de los pacientes. La mayoría tenía hipertrofia ventricular izquierda y el 42.4% tenían cierto grado de disfunción sistólica ventricular izquierda. También fueron frecuentes las arritmias supraventriculares. La mortalidad en el seguimiento fue del 33.9%, especialmente debido a insuficiencia cardíaca.

Conclusiones: Los pacientes diagnosticados de *ATTR* en el HCUV tienen un importante grado de afectación cardíaca en el momento del diagnóstico.

2. ABREVIATURAS.

AC: amiloidosis cardíaca.

AL: amiloidosis por cadenas ligeras.

ATTR: amiloidosis por transtirretina.

ATTRv: amiloidosis por transtirretina hereditaria o *variant*.

ATTRwt: amiloidosis por transtirretina adquirida o *wild-type*.

EAO: estenosis aórtica.

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.

ICFSP: insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada.

TTR: transtirretina.

3. INTRODUCCIÓN.

3.1.- Definición de amiloidosis cardíaca.

La amiloidosis es el término utilizado para englobar a un grupo de enfermedades, sistémicas o localizadas, adquiridas o hereditarias, causadas por el plegamiento anómalo de proteínas y su depósito como fibrillas insolubles en tejidos y órganos. ¹ Los agregados por lo general son extracelulares y están compuestos por unidades proteínicas mal plegadas que adquieren una conformación estructural β con propiedades singulares de tinción (figura 1). Es patognomónica la birrefringencia en “manzana verde” a la microscopía con luz polarizada tras la tinción con rojo Congo (figura 2). ²

El término amiloidosis cardíaca (AC) se refiere a la afectación cardíaca secundaria al depósito de amiloide en el corazón.

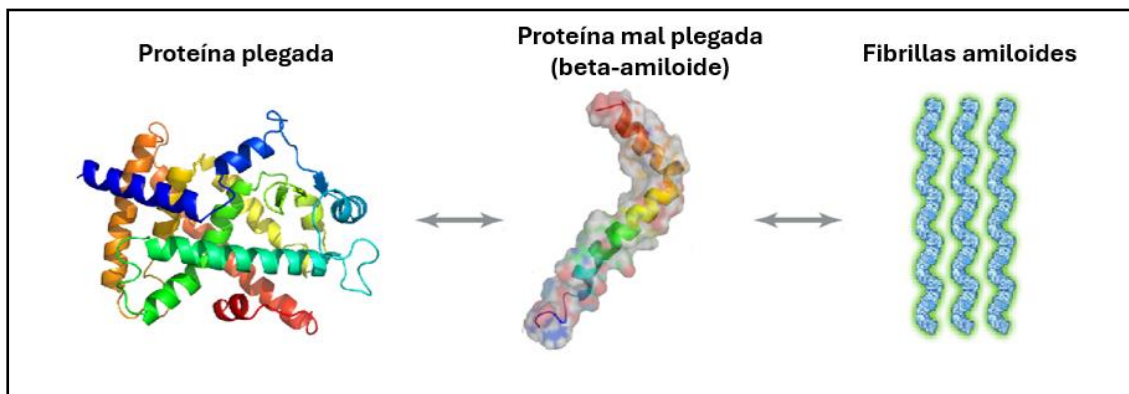


Figura 1. Fisiopatología de la ATTR.

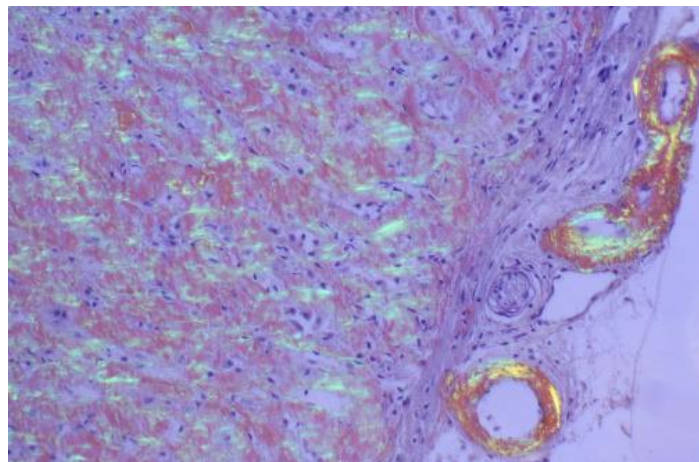


Figura 2. Tinción con Rojo Congo y observación bajo luz polarizada de muestra de ATTR.

3.2.- Tipos de amiloidosis.

Se conocen más de 30 proteínas capaces de agregar y formar amiloide *in vivo*, pero solo nueve proteínas amiloidogénicas pueden acumularse en el miocardio y causar enfermedad cardíaca: Algunas de esas formas (*AApoAI*, *AApoAII*, *AApoAIV*, $A\beta 2M$, *AFib*, *AGel*) son extremadamente raras.³

Las amiloidosis *AA* se deben a la acumulación de proteínas séricas de amiloide *A* reactivas de fase aguda en el contexto de enfermedades inflamatorias crónicas o infecciosas. Suponen menos del 2% de las AC. El 98% restante se clasifican en amiloidosis primaria por cadenas ligeras (*AL*) y AC por depósito de transtirretina (*ATTR*).⁴

La AC por *AL* es una amiloidosis secundaria a la acumulación de fibrillas de cadenas ligeras de inmunoglobulinas monoclonales debido a la proliferación clonal de células plasmáticas. Suele relacionarse con mieloma o linfoma.¹

La *ATTR* se refiere a las amiloidosis secundarias a mutaciones en la transtirretina (*TTR*), la proteína transportadora de tiroxina y retinol. El gen que codifica la transtirretina se encuentra localizado en el cromosoma 18. La mutación en la proteína *TTR* puede ser hereditaria (*ATTRv* o *variant*) o adquirida (*ATTRwt* o *wild-type*).⁴ La ausencia de historia familiar no permite descartar amiloidosis hereditaria.⁵

3.3.- Epidemiología de la amiloidosis por depósitos de transtirretina.

Existen pocos datos epidemiológicos, por lo que es difícil estimar la incidencia de *ATTR* (históricamente de 1:100.000, lo que la hace ser considerada una enfermedad rara), aunque ésta va en aumento.⁴ Pese a que la prevalencia real de *ATTRwt* es desconocida, existe una evidencia creciente que apoya que esta forma de AC es mucho más frecuente de lo tradicionalmente considerado, y se erige a día de hoy como la causa más frecuente de AC.⁶ Hasta el 3,8% de hombres y 0,7% de mujeres mayores de 75 años presentan en la gammagrafía cardíaca un aumento de captación compatible con *ATTRwt*.⁷

Estudios de autopsias en poblaciones afroamericanas han demostrado que hasta el 25% de mayores de 80 años presentan depósito miocárdico de *TTR*.⁸ Asimismo, se ha asociado a otras patologías estructurales, siendo especialmente frecuente su asociación con estenosis aórtica (*EAO*) degenerativa en ancianos y a la insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada (*ICFSP*) del anciano, ensombreciendo su pronóstico.^{9, 10} La prevalencia de AC en pacientes con *EAO* severa varía entre el 4% (pacientes tratados con sustitución valvular aórtica) y el 29% (aquellos tratados con

prótesis aórtica transcáteter).¹¹ Por su parte, en todos los pacientes con ICFSP se debe sospechar amiloidosis si los resultados obtenidos en las pruebas de imagen son compatibles con miocardiopatía restrictiva, debido a que la *ATTRwt* puede llegar a ser la causa del 13% de las ICFSP.¹²

En España hay dos zonas geográficas con una prevalencia elevada de la enfermedad en su forma hereditaria (*ATTRv*), concretamente la asociada a la mutación Val50Met: la isla de Mallorca (quinto foco mundial) y Valverde del Camino, Huelva, con una prevalencia entre 10 y 30 veces superior a la media (se conocen más de 350 portadores endémicos). La identificación de pacientes cuya amiloidosis se debe a un defecto genético tiene gran importancia: modifica su abordaje terapéutico y es trascendental para los familiares, en los que se recomienda el estudio genético unos 10 años antes de la edad de inicio de síntomas de familiares afectados. Sin embargo, el estudio genético en menores no se recomienda, puesto que todos los fenotipos inician la sintomatología en edades adultas.⁹

3.4.- Manifestaciones clínicas de la amiloidosis por depósitos de transtirretina.

La clínica de la *ATTR* es muy variada y poco específica, debido al acúmulo de amiloide en los distintos órganos y sistemas. Estas características dificultan su diagnóstico y pueden retrasar la realización de pruebas diagnósticas enfocadas a esta patología. Las manifestaciones más frecuentes se producen a nivel cardiovascular y neurológico.

- **Clínica cardiovascular:** Hipotensión, insuficiencia cardíaca, valvulopatías.
- **Clínica neurológica:** Polineuropatía, disautonomía, sordera, túnel del carpo bilateral, estenosis del canal lumbar.
- Además, puede debutar también con ruptura del tendón del bíceps (signo de Popeye), distrofia corneal, insuficiencia renal, macroglosia, decoloración de la piel, etc.

Todos estos síntomas se agrupan bajo el nombre de “banderas rojas” o *red flags*. Actualmente, según un documento de consenso de la Sociedad Europea de Cardiología, el despistaje de AC debe ponerse en marcha tras el descubrimiento mediante ecocardiografía de hipertrofia ventricular izquierda ($\geq 12\text{mm}$) más la presencia de al menos una de las *red flags* anteriormente comentadas.⁴

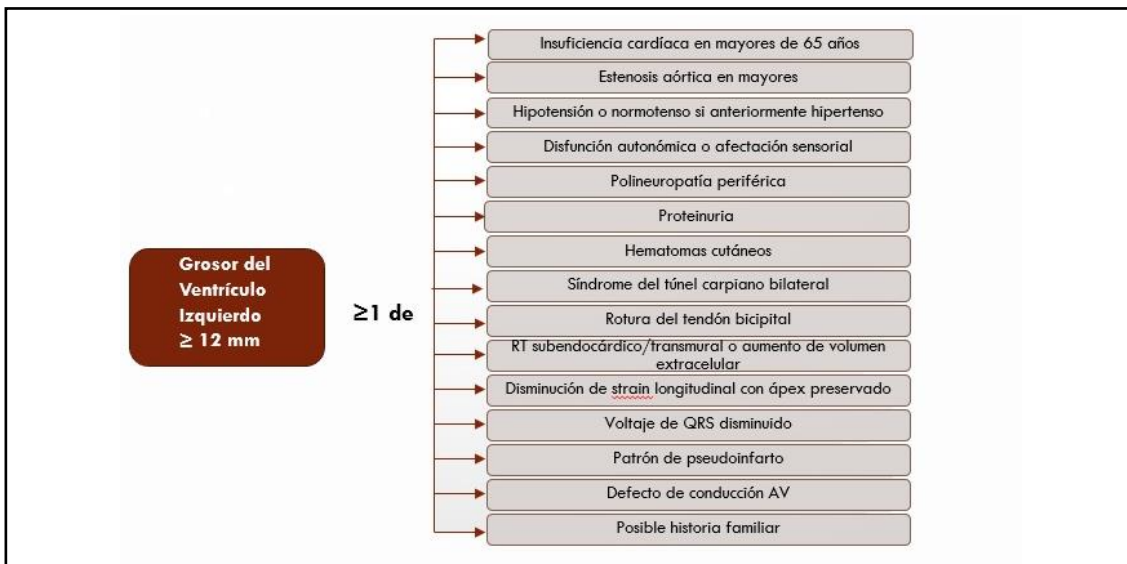


Figura 3.- Screening de AC. Adaptada de Garcia-Pavia, *et al* 2021.

3.5.- Diagnóstico de la amiloidosis por depósitos de transtirretina.

Un diagnóstico temprano es fundamental para mejorar la expectativa vital de los pacientes con *ATTR*. Sin embargo, muchos de los pacientes sufren un considerable retraso diagnóstico, con una mediana de 2 años de retraso con respecto al inicio de síntomas, debido al desconocimiento de la enfermedad tanto en atención primaria como en la especializada.¹³ Esta demora e infravaloración generan un estudio tardío y un desarrollo imparables de la enfermedad, muchas veces diagnosticándose en estadios con pronóstico infausto debido al depósito continuo de amiloide y disfunción de los órganos.

La AC se diagnostica mediante la determinación de fibras amiloides en el tejido cardíaco. Todas las formas de amiloidosis requieren de un diagnóstico invasivo a excepción de la *ATTR*, que puede ser diagnosticada mediante métodos no invasivos.⁴

De forma invasiva, la AC se demuestra mediante biopsia endomiocárdica, observando la presencia de depósitos de amiloide tras la tinción con rojo Congo, independientemente del grosor del ventrículo izquierdo. También se puede diagnosticar mediante la determinación de proteína amiloide en una biopsia extracardíaca (generalmente de grasa abdominal, por su accesibilidad) acompañada de una ecocardiografía que demuestre una pared del ventrículo izquierdo engrosada (≥ 12 mm).

Una vez confirmado el depósito de amiloide, se procede a su clasificación mediante espectrometría de masas (*gold standard*), inmunohistoquímica o microscopía inmunoelectrónica.

El diagnóstico no invasivo de la AC por *ATTR* se confirma mediante una gammagrafía ^{99m}Tc -DPD que demuestra una captación miocárdica del radiotrazador de grado 2 o grado 3 según la clasificación propuesta por Perugini (figura 4).¹⁴



Figura 4.- Gammagrafía con DPD en paciente con *ATTR* (patrón de captación grado 3).

Simultáneamente, es necesario descartar una discrasia clonal mediante tres pruebas: estudio de cadenas ligeras libres y electroforesis proteica con inmunofijación de orina y suero. Estas pruebas permiten descartar con una sensibilidad del 99% la amiloidosis *AL*, aunque su valor pronóstico desciende en pacientes con enfermedad renal crónica y gammapatía monoclonal de significado incierto.⁴

En ausencia de proteínas monoclonales detectables, la especificidad de una gammagrafía con captación cardíaca superior o igual a grado 2 es cercana al 100%.¹⁵ Una vez confirmada la AC por *ATTR* se aconseja la realización de estudio y consejo genético, incluso en pacientes ancianos.

La naturaleza inespecífica de los síntomas y la edad elevada de los pacientes, conlleva que los pacientes sean evaluados por múltiples especialistas, resultando en retrasos diagnósticos de más de un año.¹⁶ Por desgracia, cualquier retraso en el diagnóstico, y por lo tanto en el inicio del tratamiento farmacológico, tiene un profundo impacto en el pronóstico del paciente y su expectativa de vida.⁵

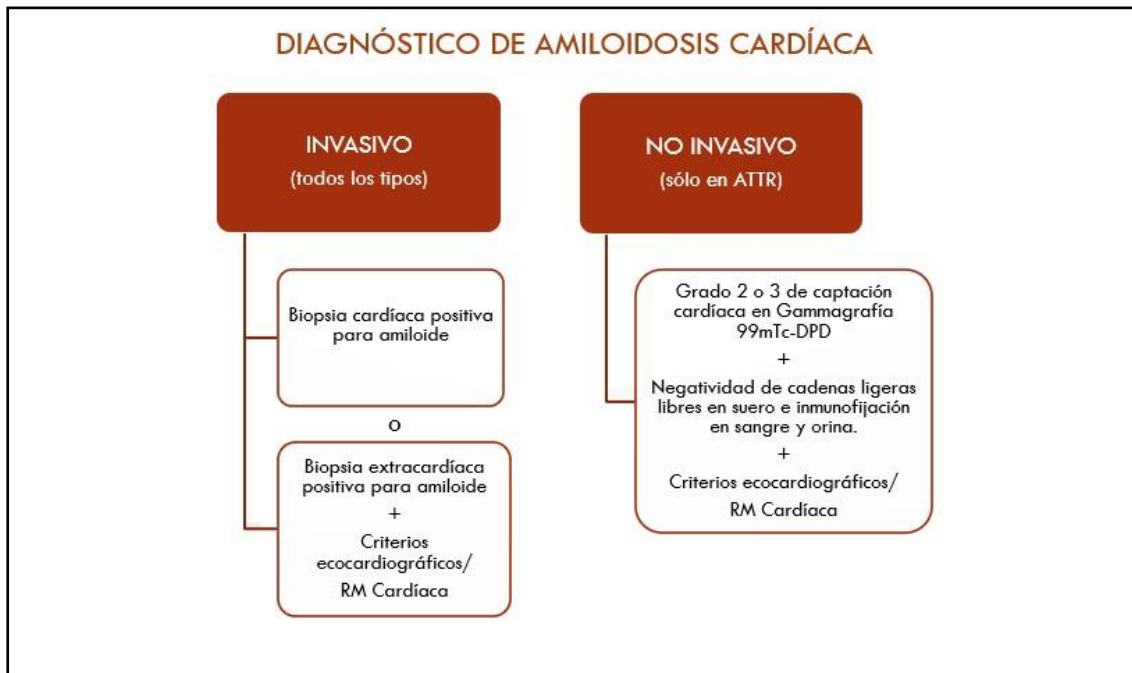


Figura 5. Diagnóstico de AC. Adaptado de Garcia-Pavia, *et al* 2021.

3.6.- Pronóstico y seguimiento de la amiloidosis por depósitos de transtirretina.

En el momento del diagnóstico, los pacientes con *ATTR* se pueden estratificar en estadios según el pronóstico de la enfermedad. Esta estratificación se basa en un estudio multiparamétrico de biomarcadores obtenidos en la presentación de la enfermedad: ⁴

- A nivel cardíaco, se valoran los niveles de troponina T y NT-proBNP.
- A nivel renal, se estudia el valor de filtración glomerular estimada y necesidad de uso de furosemda u otros diuréticos.

La utilidad de los biomarcadores cardíacos (troponina T > 0,05ng/mL; NT-proBNP >3000 pg/mL) está demostrada en la valoración pronóstica de la AC. ⁶ La elevación de ambos (estadio III) se ha relacionado directamente con un aumento de mortalidad, con una mediana de supervivencia de 20 meses, significativamente menor que en estadios I (no cumple ningún parámetro) y II (cumple sólo uno de ellos).⁶

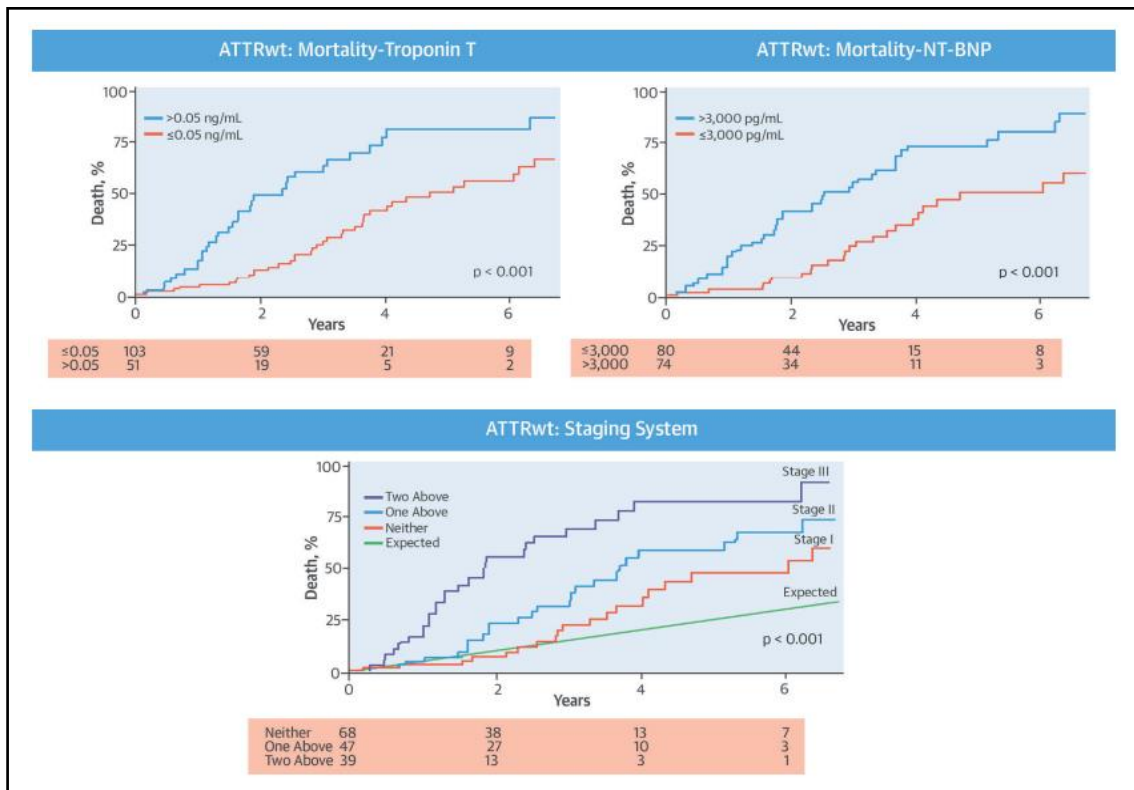


Figura 6. Historia natural de *ATTRwt*: mortalidad y biomarcadores cardíacos. Extraído de Grogan M, *et al.* 2016.

Para la optimización del seguimiento cardiológico de la enfermedad, pese a no existir un procedimiento estandarizado como en la estratificación pronóstica,¹⁷ se ha llegado a un consenso para la realización de un electrocardiograma y un estudio analítico de NT-proBNP y troponinas cada 6 meses, asociado a un ecocardiograma y un Holter-ECG de 24 horas anual.⁴

Debido a la naturaleza sistémica de la enfermedad y las complicaciones que eventualmente pueden aparecer en otros aparatos y sistemas (polineuropatía, insuficiencia renal, túnel carpiano), se recomienda un enfoque holístico y multidisciplinar del paciente con seguimiento por diferentes especialidades.¹⁸

3.7.- Tratamiento de la amiloidosis por depósitos de transtirretina.

El tratamiento de la *ATTR* se basa en disminuir la acumulación de amiloide en los tejidos. Para ello, se puede intervenir en distintas etapas del proceso de formación y depósito de TTR mutada.

Actualmente existen tres tipos de enfoque terapéutico:

- **Fármacos estabilizadores:** estabilizan la molécula circulante de TTR y previenen la formación de material amiloide (Tafamidis, Diflunisal).¹⁹

- **Fármacos silenciadores genéticos:** reducen la síntesis y depósito de TTR mutada. Degradan de forma específica el mRNA de TTR en el núcleo (Inotersen, Eplontersen)²⁰ o en el citoplasma (Patisiran).
- **Trasplante hepático:** esta estrategia terapéutica, utilizada hace años, ha sido prácticamente desbancada por la opción farmacológica.²¹

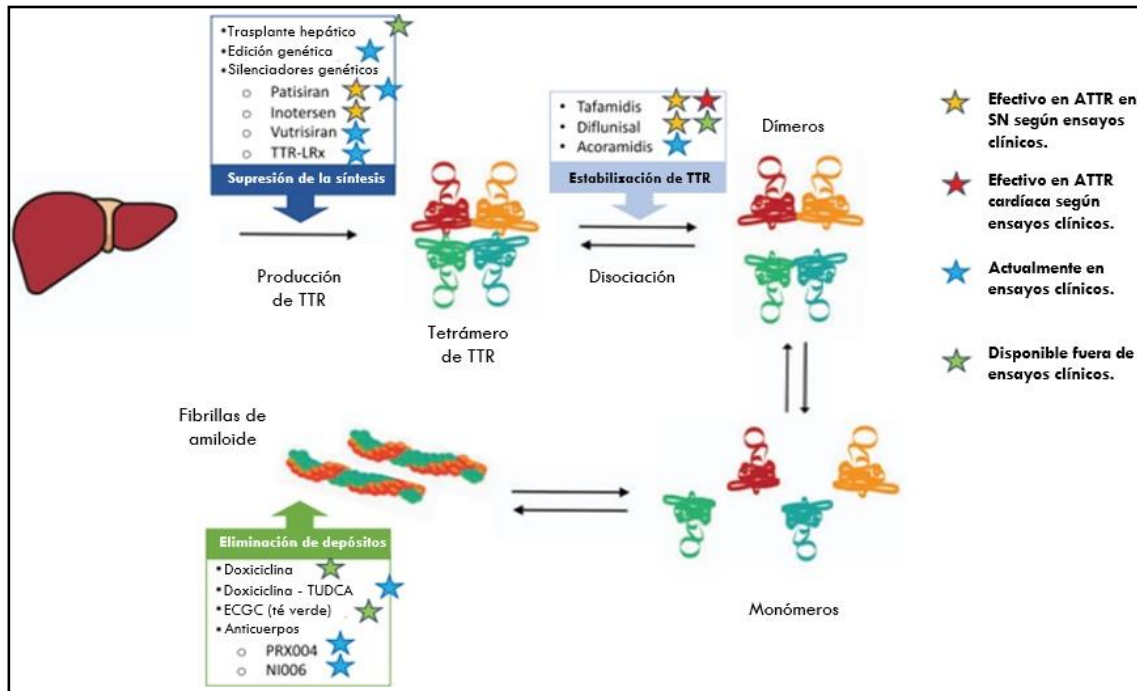


Figura 7. Tratamientos modificadores de la enfermedad (disponibles actualmente y en estudio). Extraído de Garcia-Pavia *et al* 2021.

En el caso de la *ATTRv*, el tratamiento de elección dependerá de la presencia o no de sintomatología cardiovascular o polineuropática. Los tratamientos existentes aprobados para la *ATTRv* incluyen el trasplante hepático, Tafamidis, Patisiran e Inotersen. Se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico cuando se identifiquen los primeros signos y síntomas neurológicos.

La eficacia del tratamiento es proporcional a la precocidad con la que se inicie. Se ha demostrado que el tratamiento con Tafamidis reduce la mortalidad, las hospitalizaciones y la velocidad de progresión de la enfermedad en ambos subtipos de la enfermedad (*ATTRv* y *ATTRwt*),²² si bien el subtipo *ATTRv* tiene un peor pronóstico.⁴

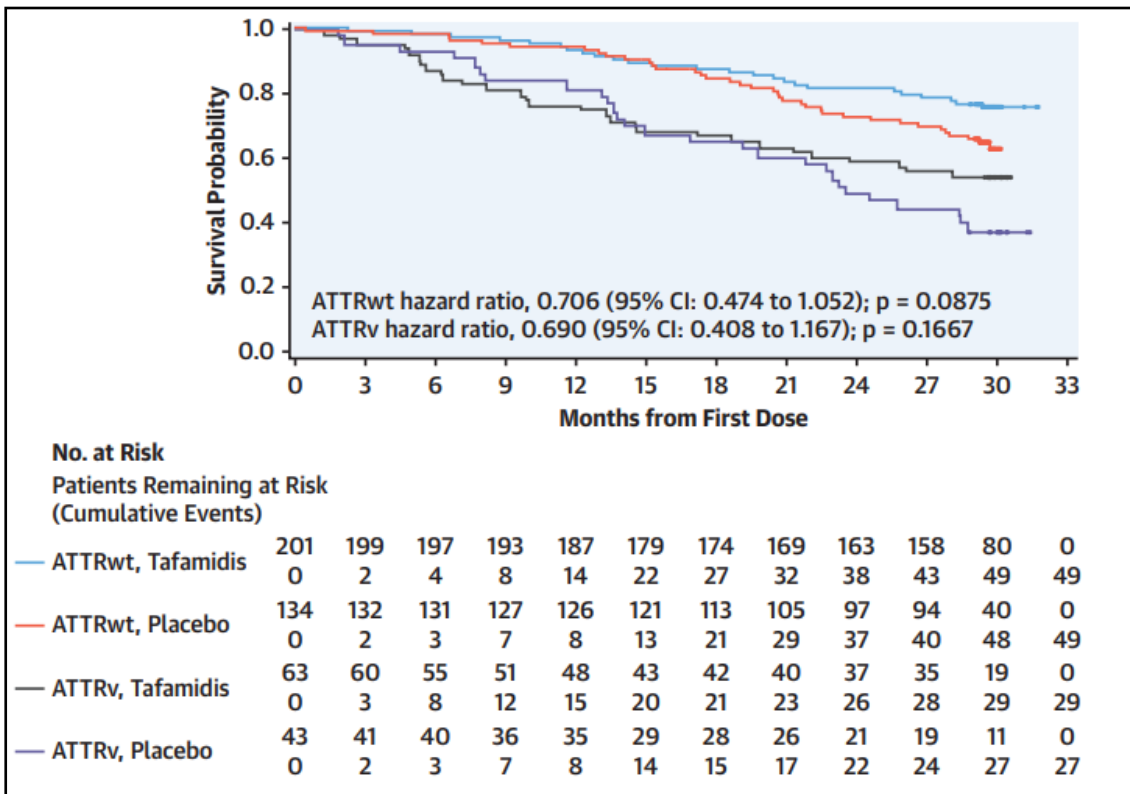


Figura 8.- Mortalidad de pacientes en tratamiento con Tafamidis vs placebo en pacientes con ATTRwt y ATTRv. Extraído de Rapezzi C, *et al.* 2021

4. HIPÓTESIS

El diagnóstico de amiloidosis cardiaca por depósitos de transtirretina se realiza con retraso, cuando los pacientes presentan un estadio avanzado de la enfermedad cardiaca.

5. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es describir el perfil clínico, electrocardiográfico, analítico y ecocardiográfico de los pacientes con ATTR en el momento de su diagnóstico, así como su evolución inicial.

6. MÉTODOS

Tipo de estudio y pacientes incluidos.

Se trata de un estudio observacional, unicéntrico y retrospectivo. Se han incluido todos los pacientes diagnosticados de *ATTR* en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid durante los años 2021 y 2022.

Definición de términos

Se ha considerado como fecha de diagnóstico la fecha de realización de la gammagrafía ^{99m}Tc-DPD en la que se estableció el diagnóstico de *ATTR*. Consideramos como positivas a *ATTR* aquellas gammagrafías con un grado 2 y 3 de captación del radioisótopo según la clasificación de Perugini.¹⁴

Se ha considerado como retraso en el diagnóstico el tiempo transcurrido desde que apareció la primera *red flag* junto con la hipertrofia ventricular izquierda en el ecocardiograma, hasta la fecha en la que se estableció el diagnóstico definitivo de *ATTR*.

Variables analizadas

Se han analizado un total de 80 variables en cada uno de los pacientes incluidos en nuestro estudio:

- **Demográficas:** edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, insuficiencia cardíaca previa e historia familiar de AC.
- **Clínicas:** Polineuropatía, disautonomía, macroglosia, hipoacusia, depósitos vítreos de amiloide, distrofia corneal tipo I, síndrome del túnel del carpo y bilateralidad, rotura del tendón del bíceps, estenosis del canal lumbar, proteinuria, insuficiencia renal, hipotensión, ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca, estadio evolutivo de la clínica Mayo, afectación extracardíaca por amiloidosis y órganos afectados.
- **Radiológicas:** Grado de captación en gammagrafía.
- **Electrocardiográficas:** Alteración en el electrocardiograma, fibrilación auricular, flutter auricular, defecto de conducción aurículo-ventricular, bloqueo de rama derecha, bloqueo de rama izquierda, hemibloqueo anterior izquierdo, patrón de pseudoinfarto, derrame pericárdico, QRS disminuido comparado con grosor de ventrículo izquierdo.
- **Ecocardiográficas:** Hipertrofia de ventrículo derecho, hipertrofia de ventrículo izquierdo, estenosis aórtica y grado, insuficiencia mitral y grado,

derrame pericárdico, dilatación de aurícula izquierda, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, presión sistólica arterial pulmonar.

- **Analíticas:** niveles plasmáticos de NT-proBNP y de troponina T ultrasensible.
- **Evolutivas:** Implante de marcapasos, indicación del implante de marcapasos, realización de test genético, muerte y causa de muerte.

Las definiciones de las variables analizadas se recogen en el anexo 1. Los datos se han recogido de manera retrospectiva mediante la revisión de las historias clínicas electrónicas de dichos pacientes.

Seguimiento

Se ha realizado un seguimiento a todos los pacientes del estudio hasta el 1/3/2024 mediante la revisión de las historias clínicas electrónicas. El seguimiento medio fue de 25.2 ± 6.7 meses.

Métodos estadísticos

Se ha realizado un análisis descriptivo de las principales variables recogidas en los pacientes con *ATTR*. Las variables continuas se expresan como media \pm desviación típica y las variables categóricas como valor absoluto y porcentaje.

7. RESULTADOS

En los años 2021 y 2022 se realizaron un total de 193 gammagrafías ^{99m}Tc -DPD en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. De ellas, 59 fueron positivas para el diagnóstico de *ATTR* y constituyen nuestro grupo de estudio (30.6%).

Las variables demográficas de los pacientes de nuestra serie se exponen en la tabla 1. El perfil más típico es el de un paciente varón, anciano, con factores de riesgo cardiovascular que ya ha sido previamente diagnosticado de insuficiencia cardíaca. Ninguno de los 59 pacientes tenía historia familiar de AC.

Variable	N=59
Edad al diagnóstico (años)	83.8 ± 5.86
Varones	45 (76.3%)
Hipertensión arterial	53 (89.8%)
Diabetes mellitus	16 (27.1%)
Dislipemia	23 (39%)
Insuficiencia cardíaca	38 (64.4%)
Historia familiar de amiloidosis	0%

Tabla 1. Variables demográficas de los pacientes con AC por depósitos de TTR.

Las manifestaciones clínicas más relevantes se exponen en la tabla 2. Casi la mitad de los pacientes habían tenido ingresos previos por insuficiencia cardíaca. La afectación extracardíaca por la amiloidosis aparece en un elevado porcentaje de los pacientes (44.1%), la afectación renal fue la más prevalente (33.9%).

Manifestaciones clínicas	N=59
Cardiológicas	
Ingresos por insuficiencia cardíaca	26 (44.1%)
Nefrológicas	
Insuficiencia renal	17 (28.8%)
Proteinuria	10 (17%)
Neurológicas	
Síndrome del túnel del carpo	7 (11.8%)
Síndrome del túnel del carpo bilateral	5 (8.5%)
Polineuropatía	4 (6.8%)
Hipoacusia neurosensorial	3 (5%)
Disautonomía	1 (1.7%)
Estenosis del canal lumbar	0
Oftalmológicas	
Distrofia corneal tipo I	1 (1.7%)
Depósitos vítreos	0
Dermatológicas y musculares	
Rotura del tendón del bíceps (signo de Popeye)	1 (1.7%)
Macroglosia	0

Tabla 2. Variables clínicas de los pacientes con AC por depósitos de TTR

Las variables electrocardiográficas se exponen en la tabla 3. La mayoría de los pacientes presenta alguna alteración electrocardiográfica, principalmente fibrilación auricular y defectos en la conducción aurículo-ventricular.

Hallazgo electrocardiográfico	N=59
Electrocardiograma patológico	53 (89.8%)
Fibrilación auricular	38 (64.4%)
Flutter auricular	2 (3.4%)
Defecto de conducción	20 (33.9%)
Bloqueo aurículo-ventricular primer grado	12 (20.3%)
Bloqueo aurículo-ventricular de segundo grado	5 (8.5%)
Bloqueo aurículo-ventricular de tercer grado	3 (5.1%)
Bloqueo de rama derecha	13 (22%)
Bloqueo de rama izquierda	11 (18.6%)
Hemibloqueo anterior izquierdo	6 (10.2%)
Patrón de pseudoinfarto	17 (28.8%)
QRS disminuido	15 (25.4%)

Tabla 3. Variables electrocardiográficas de los pacientes con AC por depósitos de TTR.

Desde el punto de vista analítico, la mayoría de los pacientes tenían niveles persistentemente elevados de troponina T ultrasensible (n=39; 66.1%). Los niveles de la primera medición de NT-proBNP fueron 8964 ± 12356 pg/ml, mientras que los niveles de la última medición fueron 13593 ± 14645 pg/ml. Atendiendo a los niveles de marcadores cardíacos, agrupamos a los pacientes de este estudio según el índice pronóstico propuesto por autores de la Clínica Mayo en tres estadios: ⁶

Estadio	N=59
Estadio I	9 (15.2%)
Estadio II	19 (32.2%)
Estadio III	31 (52.5%)

Tabla 4. Estadificación pronóstica de los pacientes con AC por depósitos de TTR.

En todos los pacientes del estudio se realizó al menos un ecocardiograma transtorácico, cuyos resultados más relevantes se exponen en la tabla 5. Las principales alteraciones encontradas son la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la dilatación de la

aurícula izquierda. El 45.7% tenían al menos una valvulopatía moderada o severa. El 42.4% de los pacientes tenían cierto grado de disfunción sistólica ventricular izquierda en el momento del diagnóstico de la *ATTR*.

Hallazgos ecocardiográficos	N=59
Hipertrofia de ventrículo derecho	18 (30.5%)
Hipertrofia de ventrículo izquierdo (≥ 12 mm)	54 (91.5%)
Estenosis aórtica moderada	8 (13.6%)
Estenosis aórtica severa	5 (8.5%)
Insuficiencia mitral moderada	11 (18.6%)
Insuficiencia mitral severa	3 (5.1%)
Derrame pericárdico	7 (11.9%)
Aurícula izquierda dilatada (>45 mm)	55 (93.2%)
Presión sistólica de la arteria pulmonar (mmHg)	39.3 \pm 14.2
Fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) (%)	50 \pm 11.5
FEVI preservada ($\geq 50\%$)	34 (57.6%)
FEVI ligeramente deprimida (41-49%)	13 (22.1%)
FEVI deprimida ($\leq 40\%$)	12 (20.3%)
Grosor del septo interventricular (mm)	17.2 \pm 3

Tabla 5. Variables ecocardiográficas de los pacientes con AC por depósitos de TTR.

Se realizó el seguimiento del 100% de los pacientes. El seguimiento medio fue de 25.2 \pm 6.7 meses. Una cuarta parte de los pacientes precisaron implante de marcapasos definitivo durante el seguimiento. En todos los pacientes se descartó la presencia de cadenas ligeras mediante electroforesis con inmunofijación de orina y suero. Solamente en un paciente se obtuvo un resultado positivo del test genético de *ATTR*. La mortalidad durante el seguimiento fue del 33.9% (n=20), más de la mitad de los fallecimientos se produjeron en pacientes en estadio III (55%). Las causas de muerte fueron: insuficiencia cardíaca (n=6), accidente cerebrovascular (n=2), traumatismo craneoencefálico (n=2), sepsis (n=1), coledocolitiasis (n=1), tromboembolismo pulmonar (n=1), cáncer renal (n=1) e insuficiencia respiratoria (n=1). Cinco pacientes fallecieron por causas no conocidas.

Variable	N=59
Implante de marcapasos	14 (23.7%)
Indicación de marcapasos	
Bloqueo aurículo-ventricular (BAV)	11 (18.6%)
Bloqueo aurículo-ventricular de tercer grado	6 (10.2%)
Bloqueo aurículo-ventricular de segundo grado	5 (8.4%)
Fibrilación auricular crónica asociado a bradicardia	3 (5%)
Muerte	20 (33.9%)

Tabla 6. Variables evolutivas de los pacientes con AC por depósitos de TTR.

Retraso en el diagnóstico

El 39% de los pacientes (n=23) tenía hipertrofia ventricular izquierda y al menos una *red flag* previa a la realización de la gammagrafía en la que se diagnosticó la *ATTR*.

El tiempo medio transcurrido desde la aparición de la primera *red flag* y la hipertrofia ventricular y el momento del diagnóstico de la *ATTR* fue de 21 ± 36 meses.

8. DISCUSIÓN

Los dos principales hallazgos de nuestro estudio son los siguientes: 1) El 30.6% de las gammagrafías ^{99m}Tc -DPD realizadas en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid durante 2021 y 2022 fueron positivas para *ATTR* y 2) La situación clínica cardiológica de los pacientes en el momento del diagnóstico de la *ATTR* era muy avanzada. Cada uno de ellos merece un comentario.

La gammagrafía ^{99m}Tc -DPD se ha erigido como prueba diagnóstica fundamental en el diagnóstico de *ATTR*. Es barata, está exenta de riesgos y permite realizar el diagnóstico de forma no invasiva de esta entidad, con una sensibilidad y especificidad muy elevadas (97% y 100% respectivamente).²³ Desde el punto de vista práctico, en paciente con sospecha clínica de AC en el que la gammagrafía ^{99m}Tc -DPD muestre un grado de captación cardiaco igual o mayor a 2 según la clasificación de Perugini, que es la más utilizada, asociado a ausencia de proteínas monoclonales, permite realizar el diagnóstico inequívoco de *ATTR*. Por tanto, evita la realización de una biopsia endomiocárdica para demostrar los depósitos de amiloide en el tejido cardiaco. La biopsia cardiaca es una prueba invasiva, no exenta de riesgos como trombos, sangrados, perforación cardiaca, arritmias cardiacas, regurgitación tricúspide,

neumotórax o reacciones vagales, aunque la tasa de complicaciones en operadores experimentados es muy baja. ²⁴

En el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, a diferencia de otros hospitales de la Comunidad, existe disponibilidad para la realización de gammagrafía ^{99mTc}-DPD. En nuestro estudio hemos observado que alrededor del 30% de los pacientes sometidos a esta prueba para el despistaje de *ATTR* tenían captación grado 2 o 3 de la escala de Perugini. La disponibilidad de esta prueba con la consiguiente simplificación del proceso diagnóstico, sin duda es una de las causas que ha permitido aumentar y adelantar el diagnóstico de esta enfermedad. ²⁵

El perfil clínico de los pacientes diagnosticados de *ATTR* en nuestro estudio es similar al de otras series nacionales ^{13, 26} e internacionales. ^{25, 27, 28} Se trata mayoritariamente de pacientes ancianos y principalmente varones. Los síntomas más frecuentes son los cardiológicos, con predominio de la insuficiencia cardiaca y las arritmias supraventriculares, pero muchos pacientes ya tienen manifestaciones extracardíacas en el momento del diagnóstico. Dichas manifestaciones muchas veces preceden a las cardiológicas y podrían servir para elevar el grado de sospecha de la *ATTR*. Cabe destacar que la situación clínica desde el punto de vista cardiológico de los pacientes en el momento del diagnóstico es bastante avanzada en nuestro estudio, como lo demuestran varios hallazgos: los niveles de péptidos natriuréticos estaban muy elevados, muchos pacientes tenían niveles altos de troponina T, la mitad ya habían tenido ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca y el 40% tenían cierto grado de disfunción sistólica ventricular izquierda. Los niveles elevados de biomarcadores cardiacos permiten clasificar a más del 50% de nuestros pacientes en estadio III según la clasificación de la Clínica Mayo, siendo el estadio de peor pronóstico de la enfermedad, tal y como se ve también reflejado en nuestra serie.

A pesar del interés creciente por la *ATTR* debido fundamentalmente a la aparición de tratamientos farmacológicos capaces de cambiar la historia natural de la enfermedad, se siguen produciendo hoy en día retrasos importantes en el diagnóstico, debido al tiempo que se tarda en referir a los pacientes. ²⁷ A este respecto, el documento de consenso de la Sociedad Europea de Cardiología incide en la recomendación de pensar en el diagnóstico de la *ATTR* en caso de aparición de hipertrofia ventricular izquierda (≥ 12 mm en el ecocardiograma) y al menos una de las *red flags* características de la enfermedad.

Respecto a la evolución clínica, hay que destacar la alta prevalencia de necesidad de implante de marcapasos definitivo, que se produce por afectación del sistema de

conducción debido al depósito de material amiloide, que provoca la aparición de nuevos bloqueos y arritmias. Es frecuente en la práctica clínica, tener que retirar los fármacos bloqueadores del nodo aurículo-ventricular por este motivo. La indicación de marcapasos en estos pacientes debe seguir las recomendaciones generales. Sin embargo, el umbral para su implante suele ser más bajo debido a la baja tolerancia a episodios de bajo gasto cardíaco que presentan los pacientes.

La mortalidad durante el seguimiento fue muy elevada (33.9%). La causa más frecuente fue la insuficiencia cardíaca, al igual que en otras series.²⁶

9. CONCLUSIONES

Los pacientes diagnosticados de *ATTR* en el Hospital Clínico de Valladolid tienen un importante grado de afectación cardíaca en el momento del diagnóstico. Su mortalidad precoz es elevada y la insuficiencia cardíaca es la principal causa de muerte.

10. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Nuestro trabajo carece de importantes limitaciones. Es un trabajo retrospectivo y unicéntrico, con todos los sesgos asociados a este tipo de estudios. Desconocemos la indicación por la que solicitaron las gammagrafías. No hemos analizado variables obtenidas de la resonancia cardíaca ni del strain ecocardiográfico. Además, el seguimiento se realizó revisando las historias clínicas electrónicas de los pacientes y en 5 pacientes no se pudo determinar la causa de muerte.

Por el contrario, presenta fortalezas, como que se han revisado todas las gammagrafías ^{99m}Tc-DPD realizadas en el Hospital Clínico de Valladolid durante 2021 y 2022, prueba incluida en el algoritmo diagnóstico de esta enfermedad en nuestro centro, por lo que con gran seguridad hemos incluido todos los pacientes diagnosticados de *ATTR* en ese período. El seguimiento se completó en el 100% de los mismos y se ha hecho una interpretación minuciosa de las pruebas complementarias (electrocardiogramas, ecocardiogramas, analíticas) y de la historia clínica de cada uno de ellos.

11. REFERENCIAS.

1. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo J, Jameson L, Loscalzo J. HARRISON Principios de Medicina Interna. 19th ed. España. McGrawHill Interamericana Editores; 2016. p. 719-724.
2. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, *et al.* Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation* 2017;135(14):1357–77.
3. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, *et al.* Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2020;27(4):217–22.
4. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, *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.
5. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, *et al.* Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med* 2021;289(3):268–92.
6. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, *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.
7. González-Robledo G, Buitrago A, González-López E. Amiloidosis cardiaca. *Rev Colomb Cardiol* 2024;31(2):122-4.
8. Rosenblum H, Masri A, Narotsky DL, *et al.* Unveiling outcomes in coexisting severe aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2021;23(2):250–8.
9. Ripoll-Vera T, Buades J, Cisneros E, *et al.* Cardiac involvement in a patient cohort with Val30Met mutation transthyretin amyloidosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019;72(1):92–4.
10. Dingu JN, Papadopoulou SA, Wykes K, *et al.* Afro-Caribbean heart failure in the United Kingdom: Cause, outcomes, and ATTR V122I cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2016;9(9):33-52.
11. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, *et al.* Aortic stenosis and cardiac amyloidosis: Review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(21):2638–51.
12. González-López 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(38):2585–94.
13. López-Sainz Á, Hernandez-Hernandez A, Gonzalez-Lopez E, *et al.* Clinical profile and outcome of cardiac amyloidosis in a Spanish referral center. *Rev Esp Cardiol (Eng Ed)* 2021;74(2):149-58.
14. Perugini, E., Salvi, F., Guidalotti, P.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.
15. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, *et al.* ASNC / AHA / ASE / EANM / HFSA / ISA / SCMR / SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac

- amyloidosis: Part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol* 2019;26(6):2065–123.
16. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, *et al*. Light chain amyloidosis: Patient experience survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther* 2015;32(10):920–8.
 17. Law S, Petrie A, Chacko L, *et al*. Disease progression in cardiac transthyretin amyloidosis is indicated by serial calculation of National Amyloidosis Centre transthyretin amyloidosis stage. *ESC Heart Fail* 2020;7(6):3942–9.
 18. Adams D, Ando Y, Beirão JM, *et al*. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol* 2021;268(6):2109–22.
 19. Ibrahim M, Saint Croix GR, Lacy S, *et al*. The use of diflunisal for transthyretin cardiac amyloidosis: a review. *Heart Fail Rev* 2022;27(2):517–24.
 20. Coelho T, Marques W, Dasgupta NR, *et al*. Eplontersen for hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *JAMA* 2023;330(15):1448–58.
 21. Rubert FL, Grogan M, Hanna M, *et al*. Transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(22):2872-91.
 22. Rapezzi C, Elliott P, Damy T, *et al*. Efficacy of Tafamidis in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy: Further analyses from ATTR-ACT. *JACC Heart Fail* 2021;9(2):115–23.
 23. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, *et al*. ^{99m}Tc-Pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(2):195–201.
 24. Veinot JP. Endomyocardial biopsy—when and how? *Cardiovasc. Pathol.* 2011;20(1):291-6.
 25. Carretero M, Villanueva E, Perez de Arezana D, *et al*. Evolución de los subtipos, características clínicas y métodos diagnósticos de la amiloidosis en un registro institucional. *REC Cardio Clinics* 2024;59(1):7-13.
 26. Barge-Caballero G, Barge-Caballero E, López-Pérez M, *et al*. Amiloidosis cardiaca: descripción de una serie de 143 casos. *Med Clin (Barc)* 2022;159(5):207-13.
 27. Achten A, van Empel VPM, Weerts J, *et al*. Changes in the diagnostic trajectory of transthyretin cardiac amyloidosis over six years. *Heart Vessels* 2024. doi: 10.1007/s00380-024-02408-3. Online ahead of print.
 28. Westin O, Butt JH, Gustaffson F, *et al*. Two decades of cardiac amyloidosis: a Danish nationwide study. *J Am Coll Cardiol CardioOnc* 2021;3(4):522-33.

12. ANEXOS

Anexo 1. Variables analizadas y definiciones.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

Hipertensión arterial	Presencia de tensiones arteriales superiores a 140/90mmHg en dos o más mediciones.
Diabetes mellitus	Presencia en dos análisis de al menos un criterio: <ul style="list-style-type: none">• Glucemia plasmática en ayunas \geq 126 mg/dl.• HbA1c \geq 6.5%• Glucemia plasmática a las 2 horas del test de sobrecarga oral a la glucosa \geq 200 mg/dl.• Glucemia plasmática \geq200 mg/dl en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia.
Dislipemia	Presencia de al menos uno de: <ul style="list-style-type: none">• Colesterol $>$200mg/dl.• Triglicéridos $>$150mg/dl.• c-HDL $<$40 mg/dl.
Insuficiencia cardiaca	Incapacidad del corazón para suplir los requerimientos metabólicos o si es capaz de hacerlo sufriendo una sobrecarga de presión.

VARIABLES RADIOLÓGICAS:

- Grado de captación en gammagrafía 99mTc DPD. Se han utilizado los grados de captación de Perugini. ¹⁴

VARIABLES ELECTROCARDIOGRÁFICAS:

Alteraciones en electrocardiograma asociadas a su fecha de diagnóstico.

Bloqueo aurículo-ventricular de primer grado	Alargamiento del segmento PR $>$ 0,12 segundos.
Bloqueo aurículo-ventricular de segundo grado	Ausencia intermitente de la conducción aurículo-ventricular, no todas las ondas P son seguidas de un complejo QRS
Bloqueo aurículo-ventricular de tercer grado	Interrupción total de la conducción aurículo-ventricular, generando una desconexión eléctrica entre aurículas y ventrículos.
Bloqueo de rama derecha	QRS ancho asociado a patrón de rsr', rsR' o rSR' en las derivaciones V1 o V2.
Bloqueo de rama izquierda	QRS ancho asociado a R ancha con muesca en las derivaciones I, aVL, V5 y V6.
Patrón de pseudoinfarto	Ondas Q en ausencia de infarto de miocardio.
QRS disminuido comparado con grosor de ventrículo izquierdo	Voltajes disminuidos en comparación con la masa miocárdica.

VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS:

Hipertrofia de ventrículo derecho	Grosor de pared libre de ventrículo derecho >5mm
Hipertrofia de ventrículo izquierdo	Grosor de pared de ventrículo izquierdo >12mm o grosor relativo incrementado (>0,42)
Estenosis aórtica	Moderada si área valvular 1-1,5cm ² . Grave si <1cm ²
Dilatación de aurícula izquierda	Diámetro de aurícula izquierda ≥45mm
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada	FEVI ≥ 50%
FEVI ligeramente deprimida	FEVI 41-49%
FEVI deprimida	FEVI ≤ 40%

VARIABLES ANALÍTICAS:

- Valor del primer NT-proBNP medido.
- Valor del último NT-proBNP medido.
- Presencia de niveles de troponina persistentemente elevados (troponina T ultrasensible ≥ 14 ng/l).

VARIABLES EVOLUTIVAS:

- Implante de marcapasos y fecha.
- Indicación de marcapasos.
- Positividad del test genético de la *ATTR*.
- Mortalidad
- Causa de muerte

1 INTRODUCCIÓN

La amiloidosis cardíaca (AC) por depósitos de transtirretina es una patología infradiagnosticada y en numerosas ocasiones asocia un importante retraso diagnóstico que puede condicionar la efectividad del tratamiento farmacológico disponible en la actualidad.

La clínica es muy poco específica y el diagnóstico puede establecerse de manera no invasiva mediante gammagrafía 99mTc-DPD.

2 OBJETIVO

Describir el perfil clínico, electrocardiográfico, analítico y ecocardiográfico de los pacientes con amiloidosis por transtirretina (ATTR) en el momento de su diagnóstico y su evolución inicial.

3 MÉTODOS

Estudio **observacional, unicéntrico y retrospectivo**.

- Cohorte: 59 pacientes diagnosticados de ATTR.
- Período: enero de 2021 - diciembre de 2022.
- Seguimiento: hasta el 1 de marzo de 2024.

Se han analizado un total de 80 variables en cada uno de los pacientes, agrupadas en:

- Demográficas.
- Clínicas.
- Radiológicas.
- Electrocardiográficas.
- Ecocardiográficas.
- Analíticas.

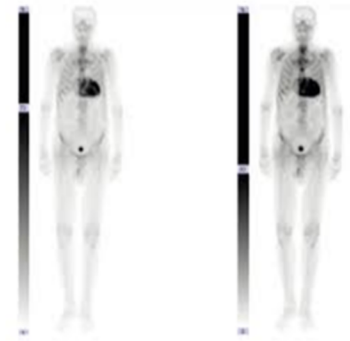


Figura 1.- Gammagrafía con DPD en paciente con ATTR (patrón de captación grado 3)

4 RESULTADOS

De las 193 gammagrafías realizadas en 2021 y 2022, 59 fueron positivas para ATTR (30.6%).

Variable	N=59
Edad al diagnóstico (años)	83.8 ± 5.86
Varones	45 (76.3%)
Insuficiencia cardíaca	38 (64.4%)
Insuficiencia renal	17 (28.8%)
Proteinuria	10 (17%)
Síndrome del túnel del carpo	7 (11.8%)
Polineuropatía	4 (6.8%)

Tabla 1. Variables demográficas y clínicas de interés.

Estadio	N=59
Estadio I	9 (15.2%)
Estadio II	19 (32.2%)
Estadio III	31 (52.5%)

Tabla 2. Estadificación pronóstica de los pacientes según la Clínica Mayo.



Variable	N=59
Implante de marcapasos	14 (23.7%)
Niveles de NT-proBNP	8964 ± 12356 pg/ml
Troponina T ultrasensible persistentemente elevada	39 (66.1%)
Fibrilación auricular	38 (64.4%)
Ingresos por insuficiencia cardíaca	26 (44.1%)
FEVI ligeramente deprimida (41-49%)	13 (22.1%)
FEVI deprimida (≤ 40%)	12 (20.3%)
Muerte	20 (33.9%)

Tabla 3. Variables evolutivas de interés.

Retraso en el diagnóstico

El 39% de los pacientes (n=23) tenía hipertrofia ventricular izquierda y al menos una red flag previa a la gammagrafía en la que se diagnosticó la ATTR.

Mortalidad

La mortalidad durante el seguimiento fue del 33.9%, más de la mitad de los fallecimientos se produjeron en pacientes en estadio III (55%). La principal causa de muerte fue la insuficiencia cardíaca (30%).

5 CONCLUSIONES

- Los pacientes diagnosticados de ATTR en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid tienen un importante grado de afectación cardíaca en el momento del diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA PRINCIPAL

- García-Pavía P, Rapezzi C, Adler Y, 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.
- Grogan M, Scott CG, Kyle RA, 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.