



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

Prevalencia de afección miocárdica en pacientes mexicanos con amiloidosis familiar (aTTR Ser50arg, Ser52pro, Gly47Ala) y portadores asintomáticos

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A
Dr. Oscar Calvillo Argüelles

Tutores de tesis:

Dra. Alejandra González Duarte Briseño
Departamento de Neurología

Dr. José Pablo Hernández Reyes
Departamento de Cardiología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Asesores:

Dr. José Gotés Palazuelos
Dr. Alfonso Gulías Herrero
Dirección Médica

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

México D.F.

Abril, 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dra. Alejandra González Duarte Briseño

Tutor de Tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Alfonso Gullías Herrero

Profesor Titular del Curso

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su apoyo incondicional.

A mi abuelo, Dr. Mario Calvillo Juárez, por su ejemplo.

A mis tutores, el Dr. Pablo Hernández y la Dra. Alejandra González-Duarte,

por permitirme trabajar con sus pacientes.

Al Dr. José Gotés Palazuelos por su asesoría y confianza y al Dr. Marko

Antonio Vásquez Borja por su apoyo, paciencia y disponibilidad para

revisar estudios.

Al Dr. Alfonso Gulías Herrero por su valioso ejemplo y amistad.

CONTENIDO

1. Introducción:	5
2. Marco teórico:	6
2.1 Evaluación cardiovascular	9
<u>2.1.1 Strain</u>	11
3. Definición del Problema	16
4. Justificación	17
5. Hipótesis	18
5.1 Hipótesis primaria	18
5.2 Hipótesis secundarias	18
6. Objetivos	19
6.2 Objetivos específicos:	19
7. Pacientes y Métodos	20
7.1 Diseño:	20
7.2 Criterios de inclusión	20
7.3 Criterios de exclusión	20
7.4 Definiciones:	21
7.5 Variables	21
7.5.1 Generales	21
7.5.2 ECG	21
8. Análisis Estadístico	24
9. Resultados	25
9.1 Características Clínicas y Generales	25
9.2 Características electrocardiográficas	28
9.3 Características Ecocardiográficas	31
9.3.1 Dimensiones y función sistólica	31
9.3.2 Función Diastólica	32
9.3.3 Hallazgos morfológicos sugestivos de infiltración por amiloide	34
9.3.4 Deformación longitudinal (Strain)	34
10. Discusión y conclusiones	35
11. Bibliografía:	41
12. Anexo 1	45

1. Introducción:

Las amiloidosis son un grupo de patologías caracterizadas por el depósito extracelular en diferentes órganos y sistemas, de un material proteináceo conocido como amiloide (1). Estos depósitos son el resultado de un plegamiento errático de una proteína precursora; siendo las más comunes: cadenas ligeras, transtirretina y amiloide sérico A (2). La infiltración cardiaca es la causa principal de mortalidad y morbilidad especialmente en amiloidosis de cadenas ligeras (AL) y aquellas asociadas a transtirretina (aTTR). El fenotipo clínico es muy variable, de acuerdo al tipo de amiloide e inclusive la presentación cardiaca tiene un gran espectro, cuyo común denominador es una cardiomiopatía restrictiva caracterizada por disfunción diastólica progresiva y subsecuentemente disfunción sistólica biventricular y arritmias.

En fechas recientes se han descrito en México, tres mutaciones prevalentes en una zona endémica en el centro del país. El comportamiento clínico de estas mutaciones es poco conocido por su baja prevalencia a nivel mundial, por lo que el presente trabajo tiene como finalidad determinar la prevalencia de afección miocárdica en esta población, a través de la descripción de sus características clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas, para así lograr una mejor comprensión del fenotipo del padecimiento y permitir el desarrollo de mejores estrategias de diagnóstico, seguimiento y tratamiento para estos pacientes.

2. Marco teórico:

El término amiloidosis asociada a transtirretina (aTTR) hace referencia a dos entidades distintas: una enfermedad hereditaria en la que existe un plegamiento de una TTR mutada o variante (cardiomiopatía amiloide familiar (CAP, predominio de afección cardíaca) o polineuropatía amiloidótica familiar (PAF, predominio de afección neurológica)), y una forma esporádica ocasionada por la agregación de transtirretina (wild type), amiloidosis sistémica senil (ASS)

La transtirretina, antes llamada prealbúmina, es una proteína transportadora, de 127 aminoácidos, con peso molecular de 56-kDa. El gen de TTR se encuentra localizado en el cromosoma 18q12 y existen más de 100 polimorfismos de un solo nucleótido que codifican la TTR variante, con 80 mutaciones patogénicas confirmadas (3). En su estado nativo, la transtirretina circula como un homotetrámero con dos sitios de unión simétricos de tiroxina en su interface dímero-dímero. La disociación de este tetrámero es el paso limitante en el doblamiento de monómeros de transtirretina en fibrillas de amiloide. En la PAF, la sustitución de 1 aminoácido en la TTR nativa (TTR variante) desestabiliza el tetrámero, promoviendo la disociación de proteínas monoméricas.

Estas mutaciones tienden a acumularse en grupos geográficos o étnicos y presentan un patrón de herencia autosómica dominante. El fenotipo clínico de la amiloidosis por TTR variante, varía considerablemente de acuerdo a la mutación, edad de inicio, penetrancia, curso clínico y pronóstico. La mayoría de los pacientes desarrollan infiltración del sistema nervioso con o sin amiloidosis cardíaca (predominio neuropático, cardíaco o mixto). Otras manifestaciones sistémicas frecuentes son síntomas gastrointestinales (diarrea, vómito, estreñimiento) y disautonomía (impotencia, disfunción vesical, hipotensión ortostática). Las mutaciones que más se han asociado a cardiopatía son Val122Ile, Val30Met y Thr60Ala (3). Val 30Met es la mutación más prevalente y mejor descrita asociada a neuropatía, la cual afecta a pacientes predominantemente de Japón, Portugal o Suecia. Thr60Ala afecta al 1%

(cardiopatía y neuropatía) de la población del noroeste de Irlanda y según registros de UK National Amyloidosis Centre, existe casi 100% de cardiopatía en pacientes referidos con neuropatía (4). La mutación Val122Ile, es la mutación mayormente asociada a miocardiopatía (a nivel mundial) y afecta principalmente a personas de raza negra. Según censos de EUA, se estima que aproximadamente 1.5 millones de afroamericanos son portadores de Val122Ile y tienen riesgo de desarrollar amiloidosis cardiaca (3).

En el 2007 se creó el THAOS (**The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey**), un registro global, multicéntrico y observacional, destinado a describir la historia natural y características de la enfermedad (21). En este registro se han incluido hasta la fecha 885 pacientes con amiloidosis familiar (mutación confirmada), originarios de 30 centros de 15 países. En total, se detectaron 40 mutaciones TTR, siendo la más común Val30Met (en 649 pacientes). Otras mutaciones incluyen Val122Ile (4.4%), Glu89Gln (2.1%), Leu111Met (1.9%), Ile68Leu (1.7%), Thr60Ala (1.7%), Ser77Tyr (1.6%) y Phe64Leu (1.5%). Cabe destacar que 82.6% de los pacientes eran caucásicos. La edad media de inicio de signos/síntomas fue de 39 años (25.9-64.5). Las edades medias de pacientes sintomáticos y asintomáticos fueron de 46 (29.9-71.1) y 35.4 (23.8-62.4) años. Los pacientes asintomáticos reportaron tener un padre afectado más que una madre (58.2 vs 41.8%, $p=0.0116$), mientras que los pacientes sintomáticos reportaron una afección similar de padre y madre. Esto se traduce en un inicio más temprano de la enfermedad en pacientes con madre afectada (229 vs 241, $p < 0.0001$) en comparación a aquellos con padre afectado (anticipación materna). 86.1% de los pacientes presentaron signos o síntomas de neuropatía, mientras que 42.1% de los individuos tenían afección cardiaca. También se documentaron manifestaciones gastrointestinales y disautonomía en 65.5 y 50.1% respectivamente. Como era de esperarse estos datos son variables de acuerdo a la mutación. Por ejemplo, aproximadamente 92% de los pacientes con Val30Met tuvieron neuropatía sensitiva y 33% presentaron afectación cardiaca, mientras que en el grupo de pacientes con Val122Ile, 96.9% presentaron miocardiopatía y 56.3% mostraron datos sugestivos de neuropatía sensitiva.

De acuerdo al estudio realizado por González-Duarte *et al*, en México, se han identificado a 13 familias (80 pacientes) de portadores y afectados por amiloidosis TTR asociada a la mutación Ser50Arg, Ser52Pro y Gly47Ala, provenientes de una misma zona geográfica. Esta mutación (Ser50Arg) únicamente había sido descrita en 6 familias previamente: 2 pacientes japoneses, 1 italiano-francés, 1 familia vietnamita, una familia de España y dos pacientes portugueses (8). Las características clínicas de esta rara mutación en nuestro país, asemejan a las de la más prevalente y agresiva mutación Val30Met. Se observó una penetrancia aproximada de 60%, inicio de síntomas antes en cada generación (anticipación), tiempo de presentación 1-2 años desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, presentación media 36 años (18-54), y un tiempo de duración de la enfermedad (en pacientes que han muerto) de 1-4 años. En un estudio de seguimiento de la misma cohorte (58 pacientes: 38 Ser50Arg, 15 Ser52Pro, 5 Gly47Ala) se observó una edad media de inicio de 35 +/-10 años, siendo el síntoma inicial dolor neuropático o parestesias en 30 pacientes (51%), diarrea o constipación en 7 (12%), hipotensión ortostática en 2 (3%) y retención urinaria en 1 (1%) (22). Las características fueron similares en las 3 mutaciones: inicio en la cuarta década de la vida, alta penetrancia, un curso más agresivo en varones, presentación más temprana en generaciones subsecuentes, y afección autonómica, neuropática y cardíaca severas. En los pacientes con Gly47Ala se encontró una apariencia "pseudo-escleroderma" en la piel de las manos y tuvieron una presentación relativamente más tardía. Las principales diferencias fueron que los pacientes con mutación Ser52Pro, tuvieron mayor afección cardíaca y ocular y estudios de velocidad de conducción nerviosa menos afectados. Cabe destacar que este es el primer reporte en la literatura en el que se documenta que esta mutación es claramente patológica.

2.1 Evaluación cardiovascular

El estándar de oro diagnóstico de la cardiomiopatía por amiloide es la biopsia endomiocárdica, donde se debe de identificar la presencia de infiltración por amiloide por tinción de Rojo Congo, seguido de inmunohistoquímica para cadenas ligeras κ y λ , AA ó TTR para determinar la proteína precursora. En caso de detectarse TTR, se deberán determinar si esta proteína se asocia o no a alguna mutación (aTTR familiar vs ASS respectivamente). Por otro lado, el diagnóstico se puede establecer de forma no invasiva, con la identificación genotípica de amiloide TTR en biopsia de algún otro sitio más datos que sugieran involucro cardiaco. Por ejemplo, la biopsia de grasa periumbilical, identifica depósitos de amiloide en aproximadamente 70% de aTTR asociado a Val122Ile (5). Existen diferentes herramientas útiles para demostrar la presencia de infiltración cardiaca: ecocardiografía, electrocardiografía (ECG), biomarcadores (BNP y troponinas), resonancia magnética cardiaca y medicina nuclear. De los anteriores, la ecocardiografía, sigue siendo la modalidad más utilizada para realizar el diagnóstico no invasivo. Los datos ecocardiográficos clásicos incluyen ventrículos engrosados con apariencia espiculada (“speckle appearance”) del miocardio, volumen disminuido del ventrículo izquierdo, engrosamiento de valvas, crecimiento biatrial, signos de presiones de llenado elevadas (derrame pericárdico, derrame pleural, vena cava dilatada) ocasionados por un patrón de llenado restrictivo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada o ligeramente disminuida, entre otros (3). La disfunción diastólica es la anomalía ecocardiográfica (convencional) detectada de forma más temprana, incluso previa a la aparición de los síntomas (1). De acuerdo a un consenso internacional de expertos en amiloidosis, la presencia de un septum interventricular > 12 mm, en ausencia de enfermedad valvular aórtica o hipertensión arterial sistémica significativa, es el criterio ecocardiográfico que identifica infiltración cardiaca en pacientes con amiloidosis sistémica (6). De manera alterna, otros autores han utilizado el promedio del grosor de la pared del ventrículo izquierdo > 12 mm (la mitad de la suma del grosor del septum

interventricular y paredes posteriores) como definición de involucro cardiaco. (7,13).

Si bien algunos autores sugieren que ecocardiográficamente la amiloidosis de cadenas ligeras es indistinguible de otras formas de cardiomiopatía por amiloide; el comportamiento clínico, electrocardiográfico y hemodinámico pueden llegar a ser sumamente variables, lo cual hace pensar que la cardiomiopatía por amiloide es un desenlace similar de distintas enfermedades (10). Por ejemplo, la presencia de un bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH) se ha observado en hasta 40% de los pacientes con ASS (wild-type aTTR), pero solamente en 4% con AL; mientras que el típico bajo voltaje se observa en 25-40% de aTTR (variante y wild type) vs 46%-60% de AL (2,3,11). De igual forma la presencia de fibrilación auricular, es más común en ASS (30%) que en aTTR variante (<10%) y AL (< 20%) (3). Sin embargo, el patrón de “pseudoinfarto” es observado de forma similar en AL (47-69%) y aTTR (66-69%) (3). En 2009, Rapezzi *et al*, estudiaron las características clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y hemodinámicas de 3 grupos de pacientes con cardiomiopatía por amiloide (aTTRwt, ATTRm y AL). Estos autores encontraron que los pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL), tienen mayor disfunción diastólica y mayor compromiso hemodinámico que las asociadas a TTR, aún cuando éstas últimas tuvieron un mayor involucro morfológico (en términos de grosor de pared del ventrículo izquierdo) (11). El curso clínico y pronóstico también son sumamente variables. En ausencia de tratamiento, la amiloidosis AL tiene un curso rápidamente progresivo, con una mortalidad de > 80% en los primeros dos años. En el contexto de insuficiencia cardiaca la sobrevida media se reduce a 4-6 meses(10). En contraste, el curso de las amiloidosis asociadas a TTR es más lento y mejor tolerado. Por ello, el diagnóstico se retrasa hasta que ya hay un importante engrosamiento ventricular, disfunción sistólica severa y alteraciones de la conducción. La sobrevida de esta entidad sin tratamiento es de años a décadas, sin embargo esto depende en gran parte de la mutación asociada. En el estudio de Rapezzi, la sobrevida de aTTR variante a 2 y 5 años fue de 98 y 75% respectivamente, mientras que la sobrevida media posterior a diagnóstico en pacientes con cardiomiopatía por aTTR asociada a Val122Ile es aproximadamente de 26 meses (3,12). El curso de Ala60 parece ser más

indolente con sobrevida media de 6.6 años desde el inicio de los síntomas y 3.4 años desde el diagnóstico.

2.1.1 Strain

El término *strain* (ϵ) o *deformación* en ecocardiografía hace referencia a una técnica relativamente nueva, utilizada para detectar disfunción miocárdica regional de forma temprana (disfunción sistólica subclínica). Se define como el cambio en longitud por unidad de longitud ó expresado de otra forma el porcentaje de cambio en la longitud del músculo durante la contracción y relajación miocárdica. Se expresa como un porcentaje y por convención, el acortamiento se representa con valores negativos y el estiramiento, con valores positivos:

$$\epsilon = \Delta L / L_0 = (L_1 - L_0) / L_0 = (V_a \times t - V_b \times t) / L_0 = (V_a - V_b) \times t / L_0$$

donde L_0 es la longitud original, L_1 es la longitud final, ΔL es el cambio en longitud, $(V_a - V_b)$ es la diferencia de velocidad instantánea en puntos a y b; y t es un intervalo de tiempo. Se puede realizar la medición por dos métodos: ultrasonido doppler tisular y seguimiento de sombras acústicas (speckle tracking).

En el 2003, Koyama evaluó por ecocardiograma a 97 pacientes con amiloidosis AL; a los cuales dividió en tres grupos: 1) pacientes sin datos ecocardiográficos de amiloide, 2) pacientes con datos ecocardiográficos de amiloide sin insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y 3) pacientes con insuficiencia cardiaca. Los 3 grupos tuvieron una FEVI promedio normal, sin embargo diferían en términos de infiltración miocárdica y presencia de ICC. De forma contraria a la ecocardiografía convencional, por medio de strain, se pudieron detectar diferencias significativas en la función sistólica, conforme la infiltración cardiaca progresaba a ICC, lo que sugiere que es un método útil para detectar de forma más temprana datos de disfunción miocárdica (7).

En 2009, Porciani *et al*, realizó un estudio similar en 40 pacientes italianos (30 AL, 5 AA, 5 ATTR familiar) y controles. Dividió a los pacientes en dos grupos: con cardiopatía (grosor medio de pared > 12 mm) y sin cardiopatía. Encontró que los valores promedio de strain fueron significativamente menores en el grupo sin cardiopatía con respecto a los controles, y valores aún menores de forma significativa fueron detectados en los pacientes con cardiopatía. También observó una relación significativa no lineal entre el grosor medio de pared, strain y concentraciones séricas de la fracción N-terminal del péptido atrial natriuretico (NT-proBNP).

En un estudio de 22 pacientes con amiloidosis TTR con mutación Val30 Met y 36 controles, Lindqvist *et al*, encontraron una disminución significativa en strain basal lateral y medio septal en pacientes sin anormalidades morfológicas ecocardiográficas (grosor de septum IV < 12 mm) y sin signos o síntomas de ICC, siendo esta disminución más evidente en pacientes con datos morfológicos de infiltración (SIV > 12 mm). Observaron una relación lineal significativa entre el strain medio septal y el grosor septal en pacientes y controles. (14)

Dentro de las variables ecocardiográficas que se han observado que correlacionan con la disminución en strain se encuentran el grosor del septum interventricular, velocidad de onda E', E/e', y el tiempo de relajación isoventricular. Sin embargo en la amiloidosis AL, la elevación de biomarcadores (BNP/NTproBNP y troponinas), se ha correlacionado con grado de infiltración/disfunción ventricular, sobrevida e inclusive han sido utilizados en modelos de estadiaje (13, 15, 16).

Suhr *et al*, publicaron en 2007 un estudio de 28 pacientes con amiloidosis (ATTR Val30Met) y 1 paciente con ATTR His88Arg. El BNP se encontró elevado en 22 pacientes (76%) y correlacionó significativamente con el grosor del septum IV y strain basal septal. La troponina I sólo se encontró elevada en 24% de los pacientes, sin correlacionar con el grosor del septum o strain. Los autores argumentan que este hallazgo puede relacionarse a la

ausencia de necrosis de miocitos, la cual si ocurre en pacientes con amiloidosis AL por toxicidad celular directa de las cadenas ligeras.

La disminución en el strain global sistólico también se ha observado en pacientes con hipertrofia secundaria a hipertensión arterial y miocardiopatía hipertrófica. Sin embargo existen patrones que pueden ayudar a distinguir la miocardiopatía por amiloide de estas entidades. En un estudio realizado en Cleveland Clinic se compararon 30 pacientes con amiloidosis cardiaca con un grupo control (pacientes con miocardiopatía hipertrófica y estenosis aórtica severa) (23). En todos los grupos se observó una disminución en los valores de strain longitudinal, sin embargo esta fue mayor en los pacientes con amiloidosis cardiaca en comparación con los de miocardiopatía hipertrófica y estenosis aórtica ($p < 0.001$). Además se observó un gradiente apical-basal (relative apical sparing) en los pacientes con amiloidosis cardiaca. Esto quiere decir que hay una disminución progresiva regional en el strain sistólico en los segmentos basales y medios en comparación con los apicales. Calculado como un cociente, esto se traduce de la siguiente manera:

Gradiente Apical-Basal= Strain longitudinal promedio apical/ (Strain longitudinal promedio basal + Strain longitudinal promedio medio)

En el estudio, el gradiente apical-basal fue significativamente mayor en los pacientes con amiloidosis cardiaca que en los otros grupos ($P = 0.001$). Se utilizó un punto de corte de 1 para el gradiente apical-basal, para diferenciar amiloidosis cardiaca de miocardiopatía hipertrófica, estenosis aórtica e hipertrofia ventricular izquierda (sensibilidad 93%, especificidad 82%). La elevación del gradiente apical-basal es una característica compartida de amiloidosis por cadenas ligeras y aTTR, con gradientes similares ($p = 0.9$).

Otra de las aplicaciones de la deformación longitudinal en la miocardiopatía por amiloide es su posible utilidad pronóstica. En un estudio de seguimiento de 119 pacientes, de la serie de Koyama, *et. al*, con amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras, 32 pacientes murieron en un periodo de 285 +/- 136 días y 22 de las 32 muertes (68.8%) fueron por muerte súbita o

insuficiencia cardiaca congestiva. Se encontró que la disminución en el strain basal fue el único predictor de muerte por cualquier causa, con un punto de corte de -13.0% para predecir mortalidad por cualquier causa y -12.0% para predecir mortalidad por causa cardiovascular (24).

De igual forma, Dan Liu et. al, observaron una asociación pronóstica del strain basal en 44 pacientes con amiloidosis por cadenas ligeras. Compararon dos grupos de pacientes: aquellos con insuficiencia cardiaca descompensada (n=26) y compensada (n=18). El strain longitudinal en los segmentos apicales (relativamente normales) fueron similar en ambos grupos. Lo mismo sucedió en los segmentos basales, donde se encontraba significativamente disminuido en las dos poblaciones, sin embargo se observó una disminución significativa en los segmentos medios de los pacientes del grupo con ICC descompensada. De igual forma se observó un gradiente apical-basal patológico en 50% de los pacientes con ICC compensada vs 88% de los pacientes con ICC descompensada ($p < 0.05$). Los pacientes fueron seguidos por un periodo medio de 345 días, con 45% de muertes. La probabilidad de sobrevida en curvas de Kaplan-Meier fue significativamente menor en el grupo descompensado (35% vs 78%). Al clasificar a los pacientes de acuerdo al grado de afección regional en cuatro grupos, esta relación se mantuvo: normal (sin disminución de strain en ningún segmento), mortalidad 14 %; leve (disminución de segmento basal únicamente), mortalidad 27%; intermedia (disminución en segmentos basales y medios), mortalidad 67% y severa (disminución de strain en todos los segmentos), mortalidad 64% ($p = 0.005$). En otras palabras, los pacientes con disminución de strain en segmentos medios tuvieron una peor sobrevida en comparación con aquellos con deformación conservada a este nivel (35% vs 78%, $p = 0.005$), con un riesgo de muerte 4.8 veces mayor en pacientes con strain sistólico medio a nivel de septum $< -11\%$ (25).

2.2 Tratamiento

El tratamiento definitivo de la amiloidosis TTR familiar es el trasplante hepático ortotópico (THO), ya que el hígado es la principal fuente de

transtirretina. Desde 1990 hasta la fecha se han registrado 1844 THOs en el FAP (Familial Amyloid Polyneuropathy) Transplant Registry, la gran mayoría de ellos en pacientes con Val30Met (94.3%) y sólo 5.7% de la población trasplantada con ATTR no-Val30Met (46 genotipos diferentes).

El trasplante hepático elimina exitosamente los niveles circulantes de transtirretina variante. Sin embargo aproximadamente 6 años después del primer THO en Estados Unidos de América, comenzaron a circular reportes de infiltración cardíaca progresiva, en los que se identificó a los pacientes no-Val30Met como población de riesgo. Las biopsias de corazón de estos pacientes mostraron fibrillas de TTR wild-type depositadas en una matriz rica en amiloide TTR variante, un fenómeno posteriormente descrito en pacientes con neuropatía progresiva posterior a THO. Lo cual hace suponer que la existencia de infiltración cardíaca pre-trasplante es un factor de riesgo para el desarrollo de miocardiopatía por amiloide post-THO. Actualmente se han registrado 26 trasplantes combinados de hígado y corazón, en este tipo de pacientes. En 2004, Herlenius *et al*/ publicaron un reporte sobre la supervivencia de 449 pacientes con V30M ATTR y 62 pacientes no-V30M ATTR; siendo de 85 y 60% a 5 años.

3. Definición del Problema

Debido a la gran heterogeneidad en las cardiomiopatías por amiloide, y a los pequeños reportes de amiloidosis asociada a TTR Ser50Arg, Ser52Pro, Gly47Ala; es poco lo que se conoce sobre el curso clínico de esta entidad, particularmente sobre las manifestaciones cardiovasculares. Si bien la prevalencia de miocardiopatía es variable dependiendo de cada mutación, es ésta la principal causa de mortalidad a la cual contribuyen factores como retraso en diagnóstico, ausencia de predictores de desarrollo de cardiopatía (principalmente por la penetrancia incompleta) y estandarización de seguimiento y poca accesibilidad a un tratamiento definitivo efectivo (trasplante hepático/trasplante hígado-corazón).

4. Justificación

El análisis de las características electrocardiográficas y ecocardiográficas y comparación de las mismas en diferentes grupos, de acuerdo a los datos clínicos, permitirá definir la prevalencia y curso natural de la afección miocárdica, así como caracterizar el fenotipo de una enfermedad poco conocida a nivel mundial (< de 10 casos por mutación) con predilección geográfica en el centro de nuestro país.

Es importante tomar en cuenta también que debido a la mayor prevalencia de amiloidosis AL, la gran mayoría de los estudios de manifestaciones cardiovasculares en cardiopatía por amiloide, son realizados en este grupo de pacientes, y estos hallazgos generalmente son traspolados en la literatura, quizá erróneamente, al resto de las cardiomiopatías por amiloide. Tanto así, que los criterios ecocardiográficos utilizados para definir infiltración miocárdica por amiloide se basan en un consenso de expertos en amiloidosis AL.

En un país en vías de desarrollo, y con recursos limitados como el nuestro, la realización de dobles trasplantes hígado-corazón, pudiera ser una gran limitante. Por lo tanto, el uso de herramientas novedosas para identificar pacientes de forma temprana, como por ejemplo, strain, puede ser un método costo-efectivo para eliminar la necesidad de un doble trasplante. De igual forma el conocimiento de las características clínicas y ecocardiográficas de estos pacientes permitirá determinar qué variables pueden ser más útiles para el seguimiento y pronóstico de los mismos.

5. Hipótesis

5.1 *Hipótesis primaria*

En los pacientes portadores de mutaciones Ser50Arg, Ser52Pro y Gly47Ala, la prevalencia de miocardiopatía por amiloide (Definición septum interventricular mayor a 12 mm) es superior al 35 %

5.2 *Hipótesis secundarias*

- Más del 50% de los pacientes con biopsia positiva para amiloide, es decir con criterios diagnósticos de amiloidosis familiar, tendrán afección miocárdica.

- La presencia ecocardiográfica de septum engrosado (septum interventricular mayor a 12 mm) en pacientes con amiloidosis familiar se asocia a múltiples alteraciones clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas comparado con pacientes con septum no engrosado (menor a 12 mm).

6. Objetivos

6.1 Objetivo general:

Determinar la prevalencia de miocardiopatía en pacientes con amiloidosis familiar (Ser50arg, Ser52pro, Gly47Ala) en una zona endémica de acuerdo a los estándares ecocardiográficos y electrocardiográficos.

6.2 Objetivos específicos:

- Describir las características ecocardiográficas y electrocardiográficas de pacientes con las mutaciones confirmadas
- Valorar la asociación entre el parámetro ecocardiográfico de septum engrosado con alteraciones en mediciones ecocardiográficas, electrocardiográficas e indicadores clínicos.
- Determinar la utilidad de strain longitudinal (Global, segmentario, gradiente) para detección temprana de miocardiopatía por amiloide .

7. Pacientes y Métodos

7.1 Diseño:

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo.

Se revisarán los expedientes clínicos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) de todos los pacientes con mutaciones confirmadas para amiloidosis TTR (Ser50arg, Ser52pro, Gly47Ala). Se dividirá a la población en dos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de amiloidosis cardiaca (ver definiciones) para posteriormente realizar una comparación de las características clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas entre ambos grupos.

7.2 Criterios de inclusión

Pacientes con registro en el INNSZ, con mutación confirmada para amiloidosis TTR, que cuenten con ecocardiograma completo (incluyendo strain sistólico pico longitudinal y con imágenes disponibles para revisión), ECG, y datos clínicos en el expediente

7.3 Criterios de exclusión

- Pacientes con amiloidosis AL/AA
- Pacientes con cardiopatía isquémica documentada
- Pacientes con hipertensión arterial sistémica (>140/90 mmHg)
- Pacientes con valvulopatía severa
- Pacientes con expediente incompleto

7.4 Definiciones:

7.4.1 Amiloidosis Cardíaca: Cuando presenten los siguientes parámetros:

- SIV mayor a 12mm
- Ausencia de hipertensión, valvulopatía ó criterios electrocardiográficos para hipertrofia ventricular

7.4.2 ICC: Cuando presente los siguientes datos:

Disnea de esfuerzo + (cualquiera)

- DPN
- Ingurgitación yugular
- Edema periférico
- Historia de falla cardíaca aguda
- Radiografía de tórax congestiva

Ó

Clase Funcional NYHA > II

7.5 Variables

7.5.1 Generales

- EDAD
- SEXO
- MUTACION
- BIOPSIA (positiva, negativa, ausente)
- Síntomas insuficiencia cardíaca.

7.5.2 ECG

- BAJO VOLTAJE (amplitud de QRS < 5 mm en derivaciones de extremidades y/o < 10 mm en precordiales)
- PSEUDOINFARTO (presencia de QS en dos derivaciones consecutivas)
- POBRE PROGRESION ONDA R (RV3 ó RV4 < 2 mm)

- CONDUCCION ANORMAL
(BAV, BRDHH (completo/incompleto),
BRIHH (completo/incompleto), HBFA, HBFP,
Retraso inespecífico de conducción intraventricular)

7.5.3 Ecocardiograma (Ver anexo 1 para valores de referencia)

Dimensiones/Función sistólica

- Diámetro diastólico VI, mm
- Volumen aurícula izquierda/superficie corporal, ml/m²
- Masa VI/ SC, gr/m²
- Pared posterior, mm
- Grosor medio, mm
- FEVI, %
- TAPSE, mm
- RV onda s', cm/seg
- PSAP, mmHG

Función diastólica

- Velocidad de onda E, cm/seg
- Velocidad de onda A, cm/seg
- E/A
- Tiempo de desaceleración de onda E, mseg
- E/e'septal
- E/e'lateral
- E/e'promedio

Hallazgos morfológicos (presencia de)

- Engrosamiento de valvas
- Derrame pericárdico
- Patrón espiculado
- Hipocinesia
- Engrosamiento septum interauricular

- Engrosamiento pared auricular

Strain

- Global, %
- Basal promedio, %
- Medio promedio, %
- Apical promedio, %
- Gradiente apical-basal

8. Análisis Estadístico

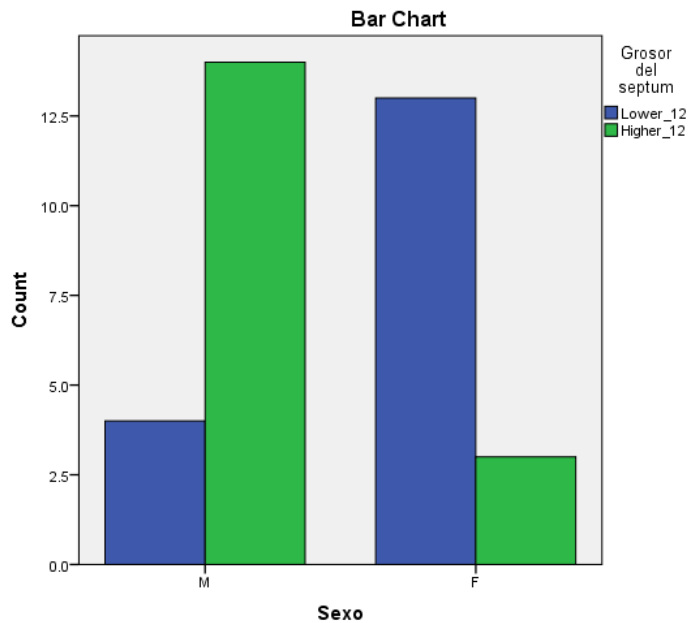
Para el análisis descriptivo de las variables numéricas se utilizará media y desviación estándar. Para las variables categóricas se utilizarán frecuencias y porcentajes y en casos que lo ameriten, se utilizarán tablas de contingencia. Para la comparación entre los grupos con amiloidosis cardiaca y sin amiloidosis cardiaca, se utilizará prueba T de Student para las variables numéricas y prueba de Chi-cuadrada para las variables categóricas. Se considerara un nivel estadísticamente significativo de $P < 0.05$.

9. Resultados

Se revisaron los expedientes clínicos de 62 pacientes con registro en el Instituto con la presencia de mutaciones positivas para amiloidosis familiar (Ser50Arg, Ser52Pro, Gly47Ala). De éstos, 51 pacientes tenían al menos un reporte de ecocardiograma en su expediente. Se revisaron los ecocardiogramas de estos pacientes y sólo 34 pacientes contaban con al menos un ecocardiograma disponible para revisión en software (EchoPAC: GE Healthcare, Waukesha, WI), con medición de todas las variables (incluyendo strain). Dos de estos pacientes no contaban con electrocardiograma en el expediente. El grupo de pacientes sin infiltración fue conformado por 17 pacientes, al igual que el grupo de pacientes con infiltración. En el grupo sin infiltración, se encontró un grosor de septum medio de 8.12 ± 1.22 mm (media \pm DE) vs 17.35 ± 3.69 (IC 95% , -11.20 a -7.27; $p < 0.001$) en el grupo con infiltración cardiaca.

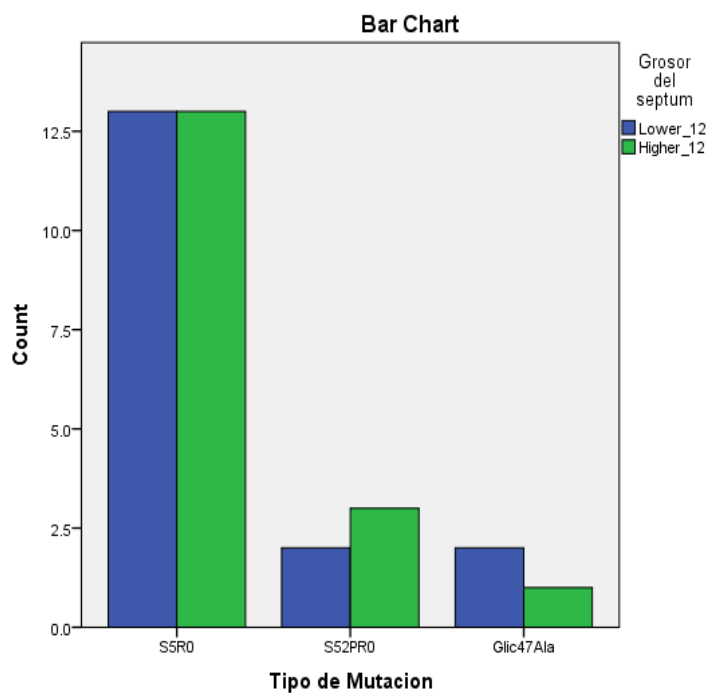
9.1 Características Clínicas y Generales

Cuatro de 17 pacientes (23.5%) en el grupo sin infiltración son hombres vs 14 de 17(82.4%) en el grupo con infiltración. Así mismo, 13 pacientes (76.5%) del grupo sin infiltración son mujeres vs solamente 3 (17.6%) en el grupo con infiltración. Estas diferencias en sexo entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas ($p = 0.001$, ver gráfica 1).



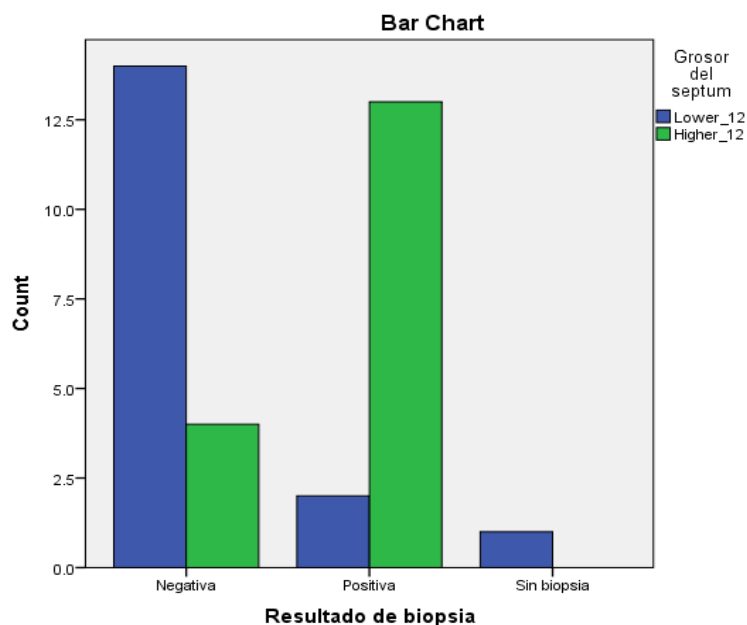
Gráfica 1. Distribución de hombres y mujeres en cada grupo.

La edad media del grupo sin amiloidosis cardiaca (AC) fue de 33.71 años \pm 11.99 vs 45.88 \pm 9.53. La proporción de las diferentes mutaciones en ambos grupos fue similar, siendo la más prevalente Ser50Arg: 13 de 17 pacientes (76.5%) en cada grupo con Ser50Arg, 2 (11.8%) con Ser52Pro en el grupo sin infiltración vs 3 (17.6%) en el grupo con infiltración y 2 (11.8%) vs 1 (5.9%) con mutación Gly47Ala respectivamente ($p= 0.766$, ver gráfica 2).



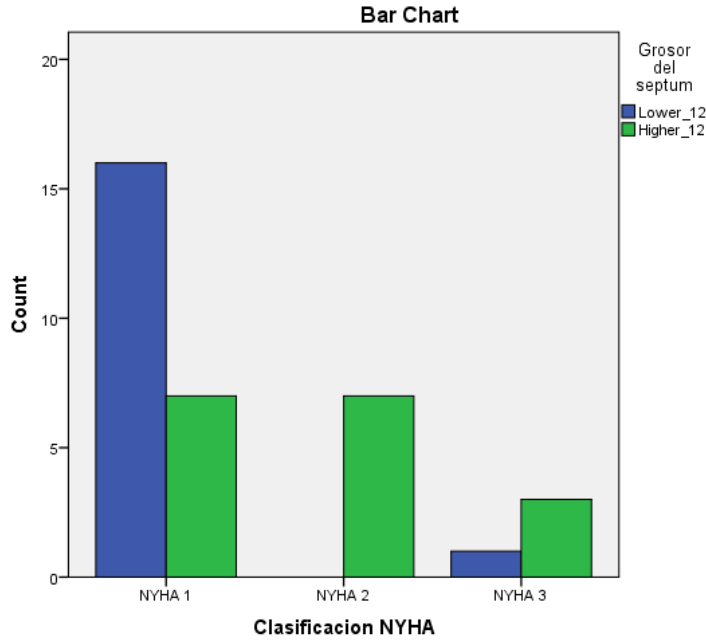
Grafica 2. Frecuencias de mutaciones Ser50Arg, Ser52Pro y Gly47Ala respectivamente, en grupo sin AC y con AC.

Únicamente 2 (11.8%) pacientes sin AC contaban con biopsia positiva (1 paciente (5.9%) sin biopsia realizada) vs 13 (76.5 %) con biopsia positiva en el grupo de amiloidosis cardiaca ($p=0.001$, ver grafica 3).



Grafica 3. Biopsias negativas, positivas y sin biopsia en grupo sin infiltración y con infiltración respectivamente.

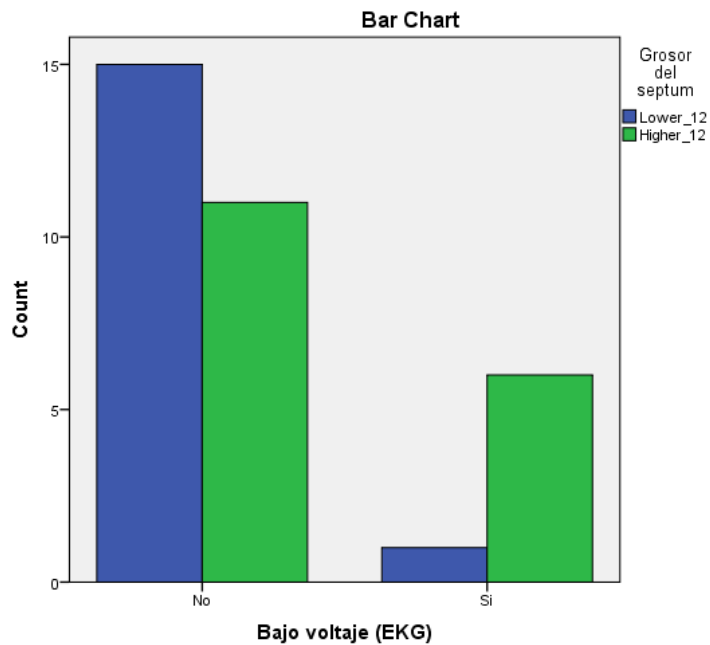
Cabe destacar que 4 (23.5%) de los pacientes con infiltración tuvieron biopsias negativas. Solo 2 (11.8%) de los pacientes con septum < 12 mm cursaban con síntomas compatibles con insuficiencia cardiaca vs 8 (47.1%) de los pacientes con septum > 12 mm ($p= 0.024$). Siete (41.2%) pacientes en el grupo de infiltración cardiaca fueron clasificados como NYHA I, otros 7 (41.2%) como NYHA II y 3 (17.6%) como NYHA III; vs 16 (94.1%) NYHA I y 1 (5.9%) NYHA III en el grupo sin infiltración ($p = 0.003$, ver gráfica 4). No hubo pacientes clasificados como NYHA IV en ninguno de los dos grupos. La paciente clasificada como NYHA III en el grupo sin infiltración, no tenía cardiopatía estructural, su FEVI fue 70% y no tenía algún otro síntoma o signo además de disnea de esfuerzo, sugestivo de insuficiencia cardiaca. Además contaba con biopsia de recto negativa para infiltración para amiloide.



Gráfica 4. Clasificación de NYHA por grupos.

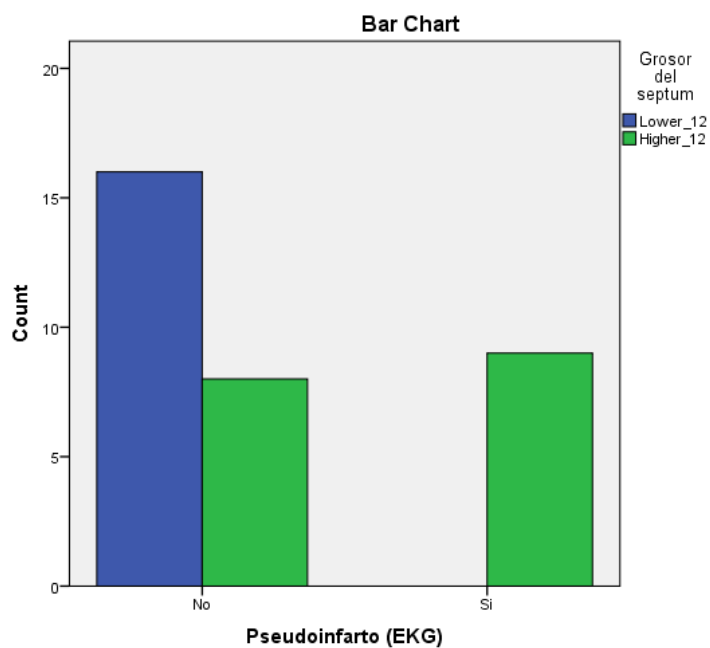
9.2 Características electrocardiográficas

De los 34 pacientes de la cohorte, 32 pacientes contaban con electrocardiograma en el expediente clínico (1 paciente de cada grupo sin electrocardiograma). Un (6.25%) paciente del grupo con infiltración era portador de marcapasos bicameral. El resto de los pacientes se encontró en ritmo sinusal. Ninguno de los pacientes tenía fibrilación auricular, flutter auricular, taquicardia atrial, extrasístoles ventriculares ó ritmo de la unión. Un paciente (6.25%) del grupo sin infiltración presentó extrasístoles auriculares vs 2 (12.5%) del grupo con infiltración. Solo 1 (6.25%) paciente del grupo con septum < 12 mm tenía conducción anormal (retraso inespecífico de la conducción intraventricular). De los pacientes con amiloidosis cardíaca 7 (43.75%) tuvieron conducción anormal: 4 (25%) BAV 1º, 1 (6.25%) BAV 2º Mobitz II; 3 (18.75%) BRDHH, 1 (6.25%) retraso inespecífico de conducción intraventricular (2 pacientes tuvieron dos alteraciones). Seis (35.3%) pacientes en el grupo con infiltración presentaban bajo voltaje vs 1 (6.25%) de los pacientes sin infiltración ($p=0.041$, ver gráfica 5).

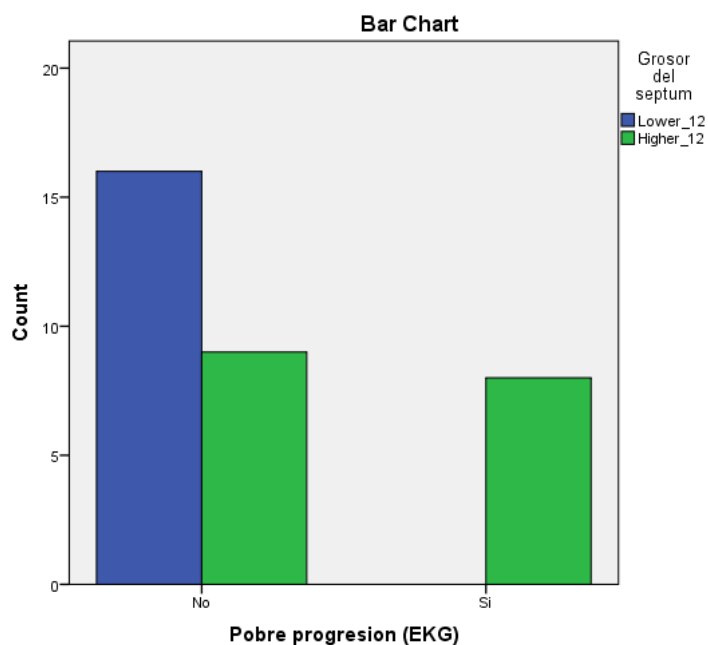


Gráfica 5. Ausencia y presencia de bajo voltaje en cada grupo.

Ninguno de los pacientes en el grupo sin AC presentó patrón de pseudoinfarto ni pobre progresión de onda R vs 9 (52.9%, $p = 0.001$) y 8 (47.1%, $p = 0.002$) respectivamente (ver gráfica 6 y 7).



Gráfica 6. Ausencia de patrón de pseudoinfarto en cada grupo y presencia de pseudoinfarto en grupo con AC.



Gráfica 7. Ausencia de pobre progresión de onda R en cada grupo y presencia de pobre progresión de onda R en grupo con septum engrosado.

Variable		Septum ≤12 n(%)	Septum >12 n(%)	p
Sexo	Hombres	4 (23.5%)	14 (82.4%)	0.001
	Mujeres	13 (76.5%)	3 (17.6%)	
Mutación	Ser50Arg	13 (76.5%)	13 (76.5%)	0.766
	Ser52Pro	2 (11.8%)	3 (17.6%)	
	Glic47Ala	2 (11.8%)	1 (5.9%)	
Biopsia	Negativa	14 (82.4%)	4 (23.5%)	0.001
	Positiva	2 (11.8%)	13 (76.5%)	
	Sin Biopsia	1 (5.9%)	0	
Bajo voltaje	No	15 (93.8%)	11 (64.7%)	0.041
	Si	1 (6.2%)	6 (35.3%)	
Pseudoinfarto	No	16 (100%)	8 (47.1%)	0.001
	Si	0	9 (52.9%)	

Pobre progresión onda R NYHA	No	16 (100%)	9 (52.9%)	0.002
	Si	0	8 (47.1%)	
	I	16 (94.1%)	7 (41.2%)	0.003
	II	0	7 (41.2%)	
	III	1 (5.9%)	3 (17.6%)	
Insuficiencia Cardiaca	SIN IC	15 (88.2%)	9 (52.9%)	0.024
	IC	2 (11.8%)	8 (47.1%)	

Tabla 1. Resumen de variables categóricas (prueba de Chi-cuadrada)

9.3 Características Ecocardiográficas

9.3.1 Dimensiones y función sistólica

La media de diámetro diastólico del ventrículo izquierdo fue de 43.12 mm \pm 5.31 en el grupo sin infiltración vs 37.65 mm \pm 6.86 en el grupo con infiltración ($p = 0.014$, IC 95% 1.18 a 9.76). Los rangos de referencia considerados normales para esta medición son de 42 a 59 mm en hombres y 39 a 53 mm en mujeres (27). El volumen auricular indexado medio fue de 17.04 ml/m² \pm 5.29 en los pacientes sin AC vs 23.58 ml/m² \pm 10.79 en los pacientes con AC ($p = 0.035$, IC 95% -12.57 a -0.52). Aun cuando estas diferencias en volumen auricular reflejan una significancia estadística, el valor medio del grupo de pacientes con amiloidosis cardiaca se encuentra dentro de los límites normales: 22 \pm 6 ml/m² tanto para hombres como para mujeres (27). Las diferencias en masa del ventrículo izquierdo (gr/m²), grosor de pared posterior y grosor de pared medio (grosor de septum + grosor de pared posterior/2) también fueron estadísticamente significativas entre ambos grupos, siendo éstas mediciones mayores en el grupo con septum engrosado ($p < 0.001$, ver tabla 2). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (método de Simpson biplanar) fue menor en el grupo con infiltración, 57.76% \pm 12.32 vs 66.18% \pm 1.45 ($p = 0.018$, IC 95% 1.55 a 15.8). Al igual que con el volumen auricular, esa diferencia no es clínicamente significativa tomando en cuenta una FEVI menor a 55% como criterio ecocardiográfico de disfunción sistólica. Sólo 5 pacientes (29.41%) tuvieron una FEVI menor a 50%, siendo el valor más bajo de 40% en

un paciente. En cuanto a la función sistólica del ventrículo derecho, hubo una diferencia significativa en TAPSE (Tricuspid Annulus Plane Systolic Excursion) $22.25 \text{ mm} \pm 3.47$ en los pacientes sin AC vs $18.47 \text{ mm} \pm 3.47$ en los pacientes con AC, ($p=0.004$, IC 95% 1.31 a 6.24) (valor normal $\geq 16 \text{ mm}$). No se observaron diferencias relevantes en función sistólica del ventrículo derecho determinada por doppler tisular con velocidad pico de onda S ni en presión sistólica de la arteria pulmonar.

	Septum ≤ 12 (n=17) Media \pmDE	Septum >12 (n=17) Media \pmDE	P < 0.05	IC 95%
DDVI (mm)	43.12 \pm 5.31	37.65 \pm 6.86	0.014	(1.18, 9.76)
Vol. AI/SC (mL/m²)	17.04 \pm 5.29	23.58 \pm 10.79	0.035	(-12.57, -0.52)
Masa VI/SC (gr/m²)	68.24 \pm 11.32	148.00 \pm 50.79	<0.001	(-106.32, -53.21)
Pared posterior (mm)	8.24 \pm 1.56	15.35 \pm 3.12	<0.001	(-8.87, -5.37)
Grosor medio (mm)	8.18 \pm 1.20	16.32 \pm 3.16	<0.001	(-9.86, -6.44)
FEVI (%)	66.18 \pm 1.45	57.76 \pm 12.32	0.018	(1.55, 15.8)
TAPSE (mm)	22.25 \pm 3.47	18.47 \pm 3.47	0.004	(1.31, 6.24)
Onda S'VD (cm/s)	12.27 \pm 1.16	11 \pm 2.69	0.092	(-0.22, 2.76)
PSAP (mmHg)	31.44 \pm 4.95	37.07 \pm 10.19 (n=16)	0.067	(-11.69, 0.44)

Tabla 2. Dimensiones y función sistólica

9.3.2 Función Diastólica

En la evaluación Doppler del flujo transmitral, no hubo diferencia estadísticamente significativa en las mediciones correspondientes a media de velocidad de onda E, velocidad de onda A, relación E/A y tiempo de desaceleración de onda E (ver tabla 3). Sin embargo con respecto a las tres mediciones derivadas de Doppler tisular, es decir relación E/e' se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos: Relación E/e' septal de 7.93 ± 2.15 en los pacientes sin AC vs 16.69 ± 8.67 en los pacientes con AC ($p = 0.001$, IC 95% -13.31 a -4.21); relación E/e' lateral de 5.85 ± 2.35 en el grupo sin infiltración vs 14.61 ± 8.24 en el grupo con infiltración ($p < 0.001$, IC 95% -13.12 a -1.41); relación E/e' promedio de 6.70 ± 2.28 en los pacientes sin septum engrosado vs 15.32 ± 8.14 en los pacientes con septum engrosado ($p = 0.001$, IC 95% -12.92 a -4.32). Esto refleja la presencia de mayores presiones de llenado del ventrículo izquierdo, tomando en cuenta que una $E/e' > 15$ se asocia a una presión en cuña pulmonar estimada mayor a 20 mmHG (26).

	Septum ≤12 (n=17) Media±DE	Septum >12 (n=17) Media±DE	P < 0.05	IC 95%
Velocidad onda E (cm/s)	81.06 ± 14.25	79.15 ± 25.91	0.792	(-12.70, 16.52)
Velocidad onda A (cm/s)	60.47 ± 16.23	61.94 ± 26.11	0.845	(-16.66, 13.72)
Relación E/A	1.40 ± 0.30	1.36 ± 0.85 (n=16)	0.871	(-0.43,0.51)
Tiempo desaceleraci ón-E (cm/s)	189.29 ± 43.20	187.44 ± 61.86 (n=16)	0.921	(-35.83,39.55)
E/e' septal	7.93 ± 2.15	16.69 ± 8.67	0.001	(-13.31,-4.21)
E/e' lateral	5.85 ± 2.35	14.61 ± 8.24	<0.001	(-13.12, -4.41)
E/e promedio	6.70 ± 2.28	15.32 ± 8.14	0.001	(-12.92,-4.32)

Tabla 3. Función diastólica

9.3.3 Hallazgos morfológicos sugestivos de infiltración por amiloide

Dentro del grupo de los pacientes con septum engrosado (n=17), 15 (88.2%) de los pacientes se encontraron con engrosamiento de valvas, principalmente mitral y tricuspídea. Sólo 6 (35.3%) pacientes tenían derrame pericárdico, mínimo en su mayoría y sin compromiso hemodinámico. 15 (88.2%) pacientes mostraron un patrón espiculado (ó vidrio despulido) en la ecogenicidad del miocardio. Únicamente en 5 (29.4%) pacientes se observó hipocinesia, mientras que 11 (64.7%) y 6 (35.3%) pacientes tuvieron engrosamiento del septum interauricular y de la pared auricular respectivamente.

9.3.4 Deformación longitudinal (Strain)

El strain sistólico pico longitudinal global (promedio de 16 segmentos) se encontró significativamente reducido en el grupo con septum engrosado en comparación con el de septum no engrosado: $-12.47 \% \pm 5.43$ vs $-20.79 \% \pm 2.17$ respectivamente ($p < 0.001$, IC 95% -11.27 a -5.37). Esta diferencia es a expensas de una mayor afección en las porciones basales y en menor proporción a las regiones medias, respetando los segmentos apicales. Esto se refleja en los siguientes resultados: La media del strain basal (promedio) del grupo con AC es considerablemente menor que en los pacientes sin AC, $-5.94 \% \pm 6.87$ vs $-20 \% \pm 2.94$ ($p < 0.001$, IC 95% -17.82 a -10.30). La comparación del strain medio (promedio) también muestra una diferencia significativa aunque no tan pronunciada como en las regiones basales: $-10.11 \% \pm 5.86$ vs $-20.83 \% \pm 2.05$ en el grupo con infiltración y sin infiltración respectivamente ($p < 0.001$, IC 95% -13.87 a -7.56). No hubo diferencia significativa entre las mediciones del strain de los segmentos apicales ($p = 0.112$) ni entre el gradiente apical-basal ($p = 0.135$).

Variable	Septum ≤ 12 (n=17) Media \pm DE	Septum > 12 (n=17) Media \pm DE	P ES < 0.05	IC 95%
Strain Global (%)	-20.79 ± 2.17	-12.47 ± 5.43	< 0.001	$(-11.27, -5.37)$
Strain	-20 ± 2.94	-5.94 ± 6.87	< 0.001	$(-17.82, -10.30)$

Basal Promedio (%)				
Strain	-20.83 ± 2.05	-10.11 ± 5.86	<0.001	(-13.87, -7.56)
Medio Promedio (%)				
Strain	-22.56 ± 2.55	-19.62 ± 6.79	0.112	(-6.59, 0.74)
Apical Promedio (%)				
Gradiente	0.56±/- 0.07	1.07 ± 1.34	0.135	(-1.20, 0.18)

Tabla 4. *Strain*

10. Discusión y conclusiones

De acuerdo a los resultados de este estudio la prevalencia de afección miocárdica en pacientes con las mutaciones Ser50Arg, Ser52Pro y Gly47Ala es de 50%, ya que la mitad de los pacientes de la cohorte tienen infiltración por criterio de septum > 12 mm. Con esto se rechaza la hipótesis nula de que la prevalencia de miocardiopatía en este grupo de pacientes es menor a 35%. Se utilizó este valor como referencia ya que aproximadamente 33% de los pacientes con la mutación Val30Met, la más prevalente a nivel mundial, se asocia con cardiopatía, de acuerdo al registro global THAOS (21). De acuerdo a la serie de Gonzalez-Duarte *et. al.*, estas mutaciones se asocian a un fenotipo similar a la mutación Val30Met, ya que la prevalencia de neuropatía es relativamente alta y se asocian a una penetrancia importante. No obstante los hallazgos de éste estudio muestran que estas mutaciones endémicas en nuestro país pudieran asociarse a un curso clínico más agresivo por su mayor afección cardíaca. Es importante destacar que en este trabajo se analizaron tanto portadores de las mutaciones como pacientes con diagnóstico establecido de amiloidosis por biopsia. Sólo 15 pacientes del total de la cohorte contaban con biopsia positiva, de los cuales 13 (86.67%) tenían infiltración cardíaca, por lo que considerando únicamente a los pacientes con diagnóstico confirmado de amiloidosis familiar, la prevalencia podría ser mucho mayor, ya

que al analizar el total de la población se toma en cuenta a un grupo de pacientes, que quizá nunca desarrollarán la enfermedad, a pesar de la alta penetrancia. De forma contraria, el tener biopsias negativas no implica que la enfermedad esté ausente, ya que en éste estudio 4 (23.53%) pacientes del grupo con amiloidosis cardíaca contaban con al menos una biopsia negativa. Los 4 pacientes presentaban además alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas como incremento de masa, aumento de presiones de llenado y disminución en strain, sólo 1 tenía FEVI disminuida (42%), dos de ellos tenían síntomas de IC (NYHA II y NYHA III). Desafortunadamente el llevar a estos pacientes a una biopsia endomiocárdica confirmatoria generalmente no es posible en ocasiones por la falta de disponibilidad, pero generalmente por la falta de recursos de los pacientes mismos. Por lo que bajo este contexto herramientas no invasivas como electrocardiograma y ecocardiograma deben ser considerados en la clasificación, seguimiento y decisiones clínicas en relación a estos pacientes.

La diferencia en sexo y edad entre ambos grupos puede ser considerada como una limitante en la interpretación de estos resultados, no obstante es posible que ésta sea un reflejo del comportamiento clínico-demográfico de la enfermedad, ya que como se señaló anteriormente, en el estudio de Gonzalez-Duarte et al también se observó un curso clínico más agresivo en varones en relación a polineuropatía. Por lo anterior, un modelo de regresión (análisis multivariado) podría ser de utilidad para realizar un ajuste en relación a estas variables.

En este estudio se están considerando a las tres mutaciones (Ser50Arg, Ser52Pro y Gly47ala) como un mismo grupo, sin embargo debido al mayor número de pacientes portadores de Ser50Arg en comparación con las otras dos es difícil establecer si hubiera diferencias clínico-fenotípicas entre ellas o si el comportamiento clínico uniforme pudiera ser propio de un factor étnico-geográfico, como por ejemplo el hecho de que estas mutaciones sean poco prevalentes en otros países y que las mutaciones más frecuentes a nivel mundial sean reportadas en caucásicos, asiáticos y raza negra y no en población latinoamericana.

Dentro de la evaluación cardiovascular, el electrocardiograma, aunque poco sensible, tiene un papel importante, ya que existe una fuerte asociación entre las alteraciones electrocardiográficas más frecuentes y la presencia de un septum engrosado: Patrón de pseudoinfarto (52.9%), pobre progresión de onda R (47.1%), alteraciones de la conducción (43.75%) y bajo voltaje (35.3%). La presencia de estas alteraciones en pacientes con mutaciones positivas, historia familiar de amiloidosis o en estudio por polineuropatía debe de hacer sospechar de esta entidad clínica y amerita una mayor valoración, ya que 13 (81.25%) de 16 pacientes presentaron al menos una de estas cuatro alteraciones.

Aun cuando no es un estándar de oro diagnóstico y a pesar de ser un parámetro simple utilizado en ensayos clínicos por consenso de expertos, el grosor del septum interventricular es una medida que guarda una relación significativa con múltiples características típicamente descritas en pacientes con amiloidosis cardiaca. Se comprobó que en estos pacientes existen alteraciones en las dimensiones, como por ejemplo disminución en el tamaño ventricular y dilatación auricular, que si bien el volumen/m² medio se mantiene dentro de rangos normales, es significativamente mayor que en pacientes sin infiltración. La masa del ventrículo izquierdo también se encuentra considerablemente aumentada, con un patrón de hipertrofia concéntrica lo cual es característico, aunque no patognomónico de la miocardiopatía amiloide, ya que este es un hallazgo relativamente frecuente en otras patologías como hipertensión arterial sistémica, miocardiopatía hipertrófica y estenosis aórtica. Cabe destacar que ninguno de estos pacientes era hipertenso ni tenía valvulopatía aórtica. Tanto en la función sistólica del ventrículo izquierdo como del ventrículo derecho (estimadas por FEVI por Simpson biplanar y TAPSE respectivamente) se observó una disminución en relación al grupo control (sin infiltración), lo cual es compatible con la descripción clásica de la literatura: una afección biventricular con ligera disminución en la función sistólica, tal como lo señala Ruberg en su revisión del 2012 (3). Considerándose en este caso “ligera” ya que a pesar de tener significancia estadística la media indica una

función sistólica conservada, con sólo 29.1% de los pacientes con fracción de eyección menor a 50%.

Clásicamente, como lo describe Falk, la disfunción diastólica es una de las primeras alteraciones ecocardiográficas en aparecer, sin embargo, en el presente estudio el único dato indirecto de disfunción diastólica fue la presencia de elevadas presiones de llenado del ventrículo izquierdo derivada de la relación E/e' (1). Esto puede deberse a la relativa complejidad para establecer el diagnóstico de disfunción diastólica, el cual depende de diferentes parámetros hemodinámicos y características del paciente como la presencia o ausencia de FEVI conservada, ritmo sinusal y taquicardia. Además cada una de las mediciones puede ser sugestiva de disfunción diastólica con un espectro de valores mínimos y máximos determinando la severidad de la misma. Por ejemplo, un paciente con disfunción diastólica grado I ó relajación lenta tiene una relación E/A disminuida con un tiempo de desaceleración de onda E prolongado, mientras que otro con disfunción diastólica grado III (patrón restrictivo) tiene una relación E/A elevada con un tiempo de desaceleración de onda E acortado. De esta forma, al incluirse pacientes con distintos grados de disfunción diastólica, los valores promedio de cada variable individual puede ser normal. Por si fuera poco, los límites y rangos de referencia varían dependiendo del sexo y edad. Es por esto, que a pesar de no tener diferencias significativas en relación a estas variables individualmente, la mayor presión de llenado del ventrículo izquierdo pudiera ser considerada como un dato indirecto del carácter restrictivo de esta patología.

Sin duda, uno de los hallazgos más importantes de este trabajo fue la confirmación del uso de strain longitudinal para determinación de infiltración, ya que se encontró una fuerte asociación entre la disminución de los valores de strain global, strain basal promedio y strain medio promedio y el engrosamiento del septum, con una $p < 0.001$ en comparación con los de septum no engrosado. Así mismo, se documentó que la afección es mayor en los segmentos basales que en los medios, y en los medios que en los apicales, es decir con una distribución basal a apical, característica de infiltración por amiloide. Por lo anterior se puede decir que la deformación longitudinal por

speckle-tracking puede ser utilizada como herramienta diagnóstica en estos pacientes. Llama la atención que no fue posible establecer una diferencia significativa entre el gradiente apical-basal utilizado en otros estudios aún cuando la diferencia entre los segmentos es clara. Esto puede deberse a que en estudios como el de Phelan, *et al* se utilizaron pacientes con hipertrofia concéntrica como grupo control, por lo que la utilidad verdadera de este parámetro pudiera ser distinguir entre amiloidosis cardiaca y otras miocardiopatías hipertróficas. Adicionalmente los pacientes incluidos en este estudio fueron en su mayoría con cardiopatía asociada a amiloidosis AL y no aTTR y los mismos autores hacen una observación en relación a una disminución en el strain apical en aquellos con amiloidosis asociada a transtirretina en comparación a AL (23). Además debido al escaso número de pacientes con biopsia positiva (diagnóstico de amiloidosis) y sin infiltración (septum no engrosado) es difícil establecer su utilidad como herramienta diagnóstica temprana. Esto puede ser secundario al comportamiento agresivo de estas mutaciones (prácticamente todos los pacientes con biopsias positivas tienen ya infiltración por criterio de septum engrosado) o retraso en el diagnóstico, lo cual es difícil de determinar por el carácter retrospectivo del estudio. Un dato que llama la atención es que los 5 pacientes con FEVI menor a 50% tuvieron un promedio de strain basal $< -5\%$, por lo que sería útil determinar si existe una relación lineal entre la disminución de la fracción de eyección y del strain. El seguimiento a mediano y largo plazo de la cohorte permitirá conocer el valor pronóstico de esta herramienta, el cual ya ha sido comprobado en pacientes con amiloidosis por cadenas ligeras (24,25).

Las principales debilidades del estudio son el carácter retrospectivo del mismo, la ausencia de confirmación de amiloidosis cardiaca por biopsia endomiocárdica (estándar de oro diagnóstico) y que no es posible determinar con certeza hasta qué punto los pacientes en el grupo control son pacientes con amiloidosis totalmente asintomáticos o únicamente portadores de la mutación. La principal fortaleza es que se trata del único estudio en analizar las características cardiovasculares de pacientes con estas mutaciones y específicamente en esta población. Así mismo, se podría considerar a este

trabajo como la base para el seguimiento a mediano y largo plazo y determinar factores pronósticos y análisis de sobrevida.

En conclusión, a pesar de que existe una similitud entre el fenotipo de las mutaciones Ser50Arg, Ser52Pro y Gly47Ala y el de Val30Met, estas tres mutaciones pudieran tener un comportamiento clínico más agresivo debido a una mayor prevalencia de afección miocárdica. Si bien, se determinó esta prevalencia por el número de pacientes con septum interventricular engrosado, esta aseveración es válida, ya que también se comprobó que existe una fuerte asociación entre el grosor del septum interventricular y la presencia de características clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas.

11. Bibliografía:

- 1) Falk, Rodney: Cardiac Amyloidosis: A Treatable Disease, Often overlooked. *Circulation* 2011; 124: 1079-1085.
- 2) Sanjay, Banyersad, Moon, et al Updates in Cardiac Amyloidosis: A Review *J Am Heart Assoc.* 2012; 1
- 3) Ruberg, Berk: Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2012; 126: 1286-1300
- 4) Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol.* 2010; 7: 398-408
- 5) Connors LH, Prokaeva T, Lim A Theberge R, Falk RH, Doros G, et al. Cardiac amyloidosis in African Americans. Comparison of clinical and laboratory features of transthyretin V122I amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis. *Am Heart J.* 2009; 158: 607-614.
- 6) Gertz M, Comenzo R, Falk R, Fernand J, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the international symposium on amyloid and amyloidosis. *Am J Hematol.* 2005; 79: 319-328.
- 7) Koyama J, et al: Longitudinal Myocardial Function Assesed by Tissue Velocity, Strain, and Strain Rate Tissue Doppler echocardiography in Patients With AL (Primary) Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2003; 107: 2446-2452)

- 8) González Duarte, Alejandra, et al: Familial amyloidosis with polyneuropathy associated with TTR Ser50Arg mutation. *Amyloid*, 2012; 19 (4): 171-176
- 9) Sun JP, Popovic ZB Greenberg NL, et al: Noninvasive quantification of regional myocardial function using Doppler-derived velocity, displacement, strain rate and strain in healthy volunteers: Effects of aging. *J am Soc Echocardiogr* 17:132, 2004.
- 10) R.H. Falk, et al: Amyloid Heart Disease. *Progress in Cardiovascular Diseases* 52 (2010) 347-361
- 11) Rapezzi C., Merlini G., et al systemic Cardiac Amyloidoses: Disease Profiles and Clinical Courses of the 3 Main Types. *Circulation*, 2009; 120: 1203-1212
- 12) Ruberg FI, Falk RH, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J*. 2012; 64:222-228
- 13) Porciani, et al: Tissue Doppler and strain imaging: a new tool for early detection of cardiac amyloidosis. *Amyloid*, June 2009; 16 (2):63-70
- 14) Lindqvist, Olifsson, Backman, Suhr, Waldenström. Pulsed tissue Doppler and strain imaging discloses early signs of infiltrative cardiac disease: A study on patients with familial amyloidotic polyneuropathy.
- 15) Dispenzieri, et al: Serum Cardiac Troponins and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide: A Staging system for Primary Systemic Amyloidosis. *J Clin Oncol* 22: 3751-3757

- 16) Dispenzieri, et al: Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet* 2003; 361: 1787-89
- 17) Suhr, et al: Do troponin and B-natriuretic peptide detect cardiomyopathy in transthyretin amyloidosis? *J Intern Med* 2008; 263: 294-301
- 18) Herlenius, et al: Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation*. 2004; 77: 64-71
- 19) Rahman, et al: Noninvasive Diagnosis of Biopsy-Proven Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 410-5
- 20) Murtagh, et al: Electrocardiographic Findings in Primary Systemic Amyloidosis and Biopsy-Proven Cardiac Involvement. *Am J Cardiol* 2005;95:535-537
- 21) Teresa Coelho, Mathew S. Maurer, Ole B. Suhr. THAOS-The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Current Medical Research and Opinion* Vol 29, No.1 2013, 63-76
- 22) Alejandra González-Duarte, Mónica Lem-Carrillo, Karla Cárdenas-Soto. Description of transthyretin S50A, S52P and G47A mutations in familial amyloidosis polyneuropathy. *Amyloid*, Early online 1-5.
- 23) Dermot Phelan, Patrick Collier, Paaladinesh Thavendiranathan, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012;98:1442-1448

- 24) Jun Koyama, Rodney Falk. Prognostic Significance of Strain Doppler Imaging in Light-Chain Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. Vol. 3, No 4, 2010.
- 25) Dan Liu, et. al. Impact of Regional Left Ventricular Function on Outcome for Patients with AL Amyloidosis. *Plos One*. March 2013, Vol 8, issue 3.
- 26) Heidi M. Connolly, et al. Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine. 9th edition. Chap. 15 Echocardiography; 215-224.
- 27) Roberto M. Lang, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-1463.
- 28) Sherif F. Nagueh, MD, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22: 107-133.
- 29) Lawrence G. Rudski, MD, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23: 685-713.

12. Anexo 1

Valores ecocardiográficos de referencia (26-29)

	Hombres	Mujeres
Diámetro diastólico VI (mm)	42-59	39-53
Volumen auricular/SC (ml/m²)	22 +/-6	22 +/-6
Masa ventrículo izquierdo (gr/m²)	49-115	43-95
Grosor de septum interventricular (mm)	6-10	6-9
Grosor de pared posterior (mm)	6-10	6-9
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo(%)	≥55	≥55

	16-20 años	21-40 años	41-60 años	>60 años
E/A	0.98-2.78	0.73-2.33	0.78-1.78	0.6-1.32
Tiempo de desaceleración de onda E (mseg)	104-180	138-194	143-219	142-258

TAPSE (mm)	≥16
Velocidad sistólica pico onda S VD (cm/seg)	≥10
Presión sistólica de arteria pulmonar (mmHG)	< 36
Strain longitudinal sistólico pico (%)	-15.9 - -22.1
Gradiente apical-basal	<1