



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA

TÍTULO

**COMPARACIÓN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS,
HALLAZGOS DE GABINETE Y DESENLACE CLÍNICO, ENTRE PACIENTES CON
AMILOIDOSIS CARDÍACA CON Y SIN DISFUNCIÓN SISTÓLICA DEL
VENTRÍCULO DERECHO, EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
IGNACIO CHÁVEZ EN EL PERIODO 2010-2022.**

PRESENTA

LEONEL GERARDO LÓPEZ VILLASEÑOR

ASESOR DE TESIS

DR. RODRIGO GOPAR NIETO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

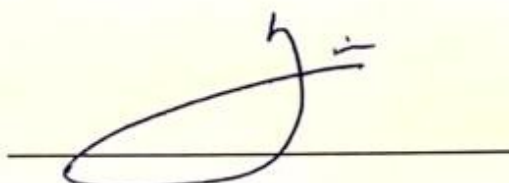
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

TÍTULO DE TESIS

COMPARACIÓN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS,
HALLAZGOS DE GABINETE Y DESENLACE CLÍNICO, ENTRE PACIENTES CON
AMILOIDOSIS CARDÍACA CON Y SIN DISFUNCIÓN SISTÓLICA DEL
VENTRÍCULO DERECHO, EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
IGNACIO CHÁVEZ EN EL PERIODO 2010-2022.



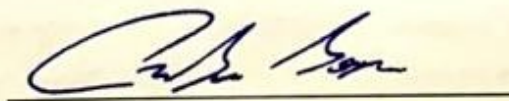
Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández

Director de enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dirección de Enseñanza



Dr. Rodrigo Gopar Nieto

Asesor de Tesis

Médico adjunto de la unidad de cuidados coronarios

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dr. Leonel Gerardo López Villaseñor

Residente de cardiología

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Renacimiento de la excelencia

Ciudad de México, 18 de agosto 2022

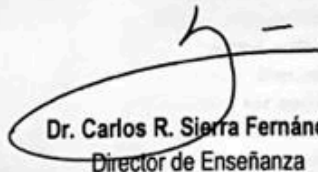
Dr. Gerhard Heinze Martin

Jefe de la Subdivisión de Especializaciones Médicas de Posgrado
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Presente.

Por medio de la presente hago constar que el Proyecto de Investigación titulado: **COMPARACIÓN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS, HALLAZGOS DE GABINETE Y DESENLACE CLÍNICO, ENTRE PACIENTES CON AMILOIDOSIS CARDÍACA CON Y SIN DISFUNCIÓN SISTÓLICA DEL VENTRÍCULO DERECHO, EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ EN EL PERIODO 2010-2022**, presentado por el Dr. Leonel Gerardo López Villaseñor, médico residente que cursa la Especialidad en Cardiología, ha sido aceptado por el Comité de Investigación de la Dirección de Enseñanza de este Instituto, cumpliendo con los requisitos para la titulación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

Atentamente



Dr. Carlos R. Sierra Fernández
Director de Enseñanza

CSF/mmhm

Juan Badiano No.1, Col. Sección XVI, CP. 14060, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.

Tel: (55) 5573 2911 www.cardiologia.org.mx



Agradecimientos

A mis padres, por su apoyo, su guía y su gran ejemplo. A ustedes les debo lo que soy y el haber llegado hasta aquí.

A Laura, por su paciencia y apoyo incondicional. Gracias por ser mi motivo y mi paz, por ser luz y calma en este tiempo de mi vida.

A todos mis maestros, en especial a mi asesor Rodrigo Gopar, por todo el apoyo y conocimiento brindado, no solo en este proyecto, sino en todos estos años de aprendizaje.

A nuestros pacientes, por su confianza, por permitirnos acercarnos, conocerlos y aprender de ellos en un momento complicado de su vida.

Finalmente, a todos y cada uno de los compañeros que hacen de este gran instituto una familia.

ÍNDICE

I.	Introducción	6
II.	Marco teórico	6
III.	Planteamiento del problema	24
IV.	Justificación	24
V.	Objetivos	25
VI.	Hipótesis	26
VII.	Material y métodos	26
VIII.	Resultados	31
IX.	Discusión	42
X.	Limitaciones	46
XI.	Conclusiones	46
XII.	Bibliografía	47

I. INTRODUCCIÓN

La amiloidosis sistémica comprende una familia de enfermedades causadas por depósito de proteínas fibrilares mal plegadas en el espacio extracelular.¹ Más de 30 proteínas precursoras diferentes pueden sufrir una sustancial transformación molecular hacia una forma de amiloide fibrilar in vivo.²

La amiloidosis cardiaca es una enfermedad del miocardio caracterizada por infiltración extracelular de amiloide, el cual presenta la propiedad histopatológica patognomónica de birrefringencia verde cuando se observa bajo luz polarizada después de teñirlo con rojo Congo.³ Son 2 los tipos de amiloide que comúnmente infiltran el corazón: Amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras (AL) y amiloidosis transtiretina (ATTR). La afección cardiaca es la principal causa de morbi-mortalidad en la amiloidosis sistémica. La infiltración miocárdica resulta en engrosamiento biventricular de la pared con remodelado ventricular concéntrico y bajo gasto cardiaco.¹

Aunque es considerada una enfermedad rara, datos recientes sugieren que la amiloidosis cardiaca es una causa subestimada de enfermedad cardiaca. Recientes avances en imagen cardiaca, estrategias diagnósticas y tratamientos han mejorado el reconocimiento y tratamiento de esta entidad.⁴

II. MARCO TEÓRICO

Definición y clasificación

Tipos de amiloidosis cardiaca

Como ya se mencionó previamente, más de 30 proteínas conocidas son capaces de formar agregados de amiloide in vivo, aunque solo 9 éstas se acumulan en el miocardio causando enfermedad significativa. A pesar de esto, más del 98% de los casos comúnmente diagnosticados son a causa de acúmulos fibrilares compuestos de cadenas ligeras (AL) de inmunoglobulina monoclonal o transtiretina (ATTR), tanto en su forma hereditaria (ATTRv) o adquirida (ATTRwt).⁴

Amiloidosis cardiaca por cadena ligeras AL

Esta entidad es consecuencia de un desorden proliferativo clonal de células plasmáticas, en el cual acúmulos de cadenas ligeras mal plegadas se depositan en múltiples órganos incluyendo el corazón hasta en el 50% de los casos. La disfunción cardíaca secundaria es debida a la infiltración extracelular del miocardio, aunque se ha evidenciado un efecto cardiopático de los agregados pre-fibrilares de las cadenas ligeras. La severidad de la disfunción cardíaca es el mayor determinante de morbilidad y mortalidad en esta entidad. ⁵

Este tipo de amiloidosis cardíaca es la más frecuentemente diagnosticada. Pueden verse afectados comúnmente otros órganos vitales como los riñones, el hígado, el sistema nervioso autónomo y periférico, así como los tejidos blandos.

La presentación clínica es un reflejo de la afección multiorgánica del amiloide. Los hallazgos físicos también pueden reflejar la infiltración de amiloide a nivel de pequeños vasos y tejidos blandos, estos incluyen la presencia de macroglosia, púrpura periorbitaria, crecimiento de glándulas submandibulares y distrofia ungueal. A su vez la fatiga y la pérdida de peso son comunes, puede encontrarse hepatoesplenomegalia, mientras que la afección renal manifiesta por proteinuria en rango nefrótico es común.

Las manifestaciones cardíacas típicas como datos de congestión venosa sistémica no suelen ser evidentes hasta una fase avanzada de la enfermedad, por lo que el diagnóstico en etapas iniciales puede ser un reto. Se debe tener en mente que el aumento en la presión venosa yugular, la presencia de tercer ruido, la hepatomegalia y el edema de extremidades pueden ser sutiles o incluso ausentes en pacientes con tratamiento diurético.

La neuropatía periférica es relativamente común, suele manifestarse como parestesia con distribución en “guante y calcetín”. Mientras que la neuropatía autonómica se manifiesta como hipotensión ortostática, alteraciones de la motilidad gastrointestinal y disfunción eréctil.

La inmunoglobulina monoclonal o las cadenas ligeras pueden identificarse en suero y/o orina hasta en el 95% de los pacientes. ^{1,6}

Amiloidosis Cardíaca Transtiretina

La transtiretina es una proteína plasmática producida por el hígado que en su forma "salvaje" (wt) es el amiloide causante de la forma no hereditaria de amiloidosis ATTR también llamada adquirida o amiloidosis ATTRwt. Mientras que la transtiretina en su forma mutada es causante de la forma hereditaria de amiloidosis cardiaca o amiloidosis ATTRv. En general ambas tienen mejor pronóstico que la amiloidosis AL con una media de supervivencia de 3 a 5 años del diagnóstico.

A) Amiloidosis ATTRwt

La amiloidosis relacionada con ATTR no hereditaria también es conocida como senil, ya que suele presentarse después de los 70 años. Esta tiene un predominio marcado en el sexo masculino en una relación de 25-50:1 respecto al femenino. La prevalencia real se desconoce ya que suele ser subdiagnosticada, sin embargo, esta ha aumentado gracias al envejecimiento poblacional y nuevas herramientas diagnósticas como la resonancia magnética y el uso de gammagrafía cardiaca.⁷

Aunque esta entidad es una enfermedad sistémica, el corazón suele ser el único órgano afectado clínicamente, con la excepción de la presencia de síndrome de túnel carpiano y algunos desordenes musculoesqueléticos como la estenosis de canal lumbar, la cual puede preceder a la afección cardiaca por 10 a 15 años.

Un pico clonal puede presentarse hasta en el 25% de estos pacientes, reflejando la edad avanzada, por lo que puede ser objeto de confusión y en algunos casos llega a ser necesaria la biopsia endomiocárdica para confirmar el diagnóstico.⁸

B) Amiloidosis hereditaria ATTRv

El gen de la transtiretina (TTR) se localiza en el cromosoma 18 y se han evidenciado más de 120 mutaciones en este gen, las cuales codifican variantes patogénicas con mayor potencial amiloidegénico. A pesar de esto solo unas pocas variantes son responsables de la mayoría de los casos en el mundo, notablemente Val30Met, Thr60Ala, Ser77Tyr y Val122Ile.¹ El patrón de herencia es autosómico dominante con penetrancia variable. A nivel mundial la mutación Val122Ile es particularmente importante, hasta el 4% de afroamericanos presentan esta variante de forma heterocigota con un alto aumento en el riesgo de desarrollar la patología de forma tardía.

El inicio de la enfermedad suele presentarse más comúnmente después de los 40 años. En algunos casos la neuropatía periférica y la disfunción autonómica suele predominar, con ausencia o depósito limitado de amiloide a nivel del sistema de conducción cardíaco. La presencia de engrosamiento ventricular derecho, ausencia de hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma y la presencia de insuficiencia cardíaca de predominio derecho deben hacer sospechar el diagnóstico, más si existe historia de síndrome de túnel carpiano.^{1,9}

Otros tipos de Amiloidosis cardíaca

La amiloidosis tipo AA (amiloide A), previamente conocida como amiloidosis adquirida, secundaria o reactiva, es causada por la proteína amiloide A y se puede presentar en el contexto de un proceso inflamatorio crónico o infeccioso, como padecimiento inflamatorio intestinal, artritis reumatoide, osteomielitis, fiebre familiar mediterránea, tuberculosis y endocarditis subaguda.¹⁰

La forma AAI (amiloidosis atrial aislada) es una condición de gran importancia para la fisiopatología arritmogénica que se origina en la aurícula, como fibrilación auricular, ésta es causada por acumulación de péptido natriurético atrial (PNA) en las aurículas. Parece ser el tipo más común del trastorno, que afecta el tejido cardíaco, ya que más del 90% de los enfermos mayores de 90 años presentan depósitos de PNA, su predilección por mujeres se podría explicar por el hecho de que el estradiol regula la expresión PNA en los cardiomiocitos atriales.¹¹

Epidemiología

La amiloidosis transtiretina en su forma adquirida (ATTRwt) generalmente se diagnostica entre los 70 y 75 años, con un sorprendente predominio en el sexo masculino (>90%), a menudo después de que la enfermedad ya ha alcanzado etapas avanzadas. Mientras que la prevalencia exacta de amiloidosis cardíaca ATTR se desconoce, los estudios de autopsia han revelado ATTR en el 25% de los sujetos mayores de 80–85 años. El uso de la gammagrafía nuclear ha permitido una evaluación más amplia y ha detectado ATTRwt con más frecuencia de lo esperado. La amiloidosis cardíaca ATTR se encontró en el 13% de 120 pacientes ingresados con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y hasta en el 16% de 151 pacientes con estenosis aórtica calcificada severa sometidos a reemplazo valvular aórtico transcáteter. Hasta el 5% de los pacientes con sospecha de

miocardiopatía hipertrófica en realidad tienen amiloidosis cardíaca tipo ATTR, y hasta el 3 % de los hombres adultos >75 años tienen ATTR basado en gammagrafía.

Los pacientes con amiloidosis transtiretina en su forma adquirida (ATTRv) generalmente se diagnostican a una edad más temprana que aquellos con ATTRwt. Se han identificado más de 130 mutaciones amiloidegénicas que pueden causar un fenotipo cardiomiopático, neuropático o mixto. La mutación Val122Ile, presente en el 3,4% de afroamericanos, es la mutación más común en Estados Unidos, seguida de Thr60Ala (la mutación de los Apaches), que se encuentra en personas de ascendencia irlandesa.

La amiloidosis AL generalmente se presenta a una edad más temprana que ATTRwt y ocurre solo un poco más frecuente entre los hombres que entre las mujeres. Se desconoce su prevalencia exacta, pero es significativamente menos común que el tipo ATTR. La incidencia de amiloidosis de cadenas ligeras de inmunoglobulinas es de aproximadamente 10 a 12 por millón personas/año y alrededor del 50% de los casos tienen implicación cardíaca.¹²

En México no contamos con datos sobre la epidemiología de esta enfermedad al ser una enfermedad de baja prevalencia y complejo diagnóstico.

Tabla 1. Tipos más frecuentes de amiloidosis cardíaca.

Tipo	Proteína	Hereditaria	Afección cardíaca	Sobrevida media	Signos extracardíacos comunes
AL	Cadenas ligeras de inmunoglobulina	No	70%	24 meses	Nefropatía, proteinuria, disfunción autonómica, polineuropatía, macroglosia, sordera, afección hepática.
ATTRwt	Transtiretina	No	100%	57 meses	Síndrome de túnel carpiano, estenosis espinal lumbar, ruptura del tendón del bíceps

ATTRv	Transtiretina	Si	30 a 100% dependien do la mutación	31 meses (Val142Ile) 69 meses (no Val142Ile)	Polineuropatía, hipotensión ortostásica, opacidad vitrea, alteración gastrointestinal
--------------	---------------	----	---	--	---

Abordaje diagnóstico

Histología

El diagnóstico de amiloidosis sistémica usualmente requiere confirmación histopatológica mediante tinción con rojo Congo, produciendo la birrefringencia verde patognomónica cuando es observado mediante luz polarizada. Las biopsias de grasa abdominal son una alternativa a la biopsia cardiaca e identifican amiloide hasta en el 60-80% de los pacientes con amiloidosis AL siendo menor su rendimiento en amiloidosis ATTR.¹³

Biomarcadores séricos

Pueden ser útiles en aumentar la sospecha en aquellos pacientes conocidos con discrasias de células plasmáticas. La combinación de nt-proBNP y troponina es útil para estratificar pronóstico.¹¹

Electrocardiograma

Se encuentran comúnmente complejos de bajo voltaje, definido como <5mm en derivaciones de las extremidades, a menudo asociado a desviación extrema del eje. Esto se debe a que el engrosamiento ventricular es ocasionado por la infiltración miocárdica más que a hipertrofia del miocardio, aunque esta se puede evidencia electrocardiográficamente hasta en el 25% de amiloidosis ATTR, siendo rara en la forma de cadenas ligeras. Otros hallazgos comunes incluyen alteraciones de la repolarización y patrón de pseudoinfarto, hemibloqueo de fascículo anterior, anomalías de la onda T y alteraciones del ritmo, particularmente fibrilación auricular.¹⁴

Ecocardiograma

Suele evidenciar un engrosamiento de las paredes ventriculares con cavidad ventricular izquierda reducida, engrosamiento de las valvas, dilatación auricular con patrón de llenado restrictivo.

La medida de la mecánica y deformación ventricular, especialmente el strain longitudinal ha emergido como una útil herramienta para identificar casos de amiloidosis cardíaca y auxilia en la diferenciación de otras causas de hipertrofia de pared. El mapa polar muestra comúnmente preservación de la función apical causando el patrón de “bull-eye” el cual puede observarse tempranamente en la enfermedad siendo un dato útil para identificar tempranamente esta entidad. ^{1,15}

Dado que a menudo es difícil realizar el diagnóstico diferencial mediante el ecocardiograma de forma aislada, se recomienda realizar un abordaje multimodal.

Resonancia magnética cardíaca

La evaluación de realce tardío con gadolinio proporciona imágenes casi patognomónicas en amiloidosis cardíaca con una excelente precisión diagnóstica. Además, recientemente su utilidad ha ido más allá de su rol en el diagnóstico. Dado que la infiltración de amiloide resulta en expansión del volumen extracelular, el cual puede ser medido con mapeo T1, este provee una nueva herramienta para monitorizar la carga de amiloide en el miocardio y valorar respuesta al tratamiento. ¹⁶

Por lo tanto, la resonancia magnética es actualmente una importante herramienta para el diagnóstico y pronóstico de pacientes con amiloidosis cardíaca. El reforzamiento tardío con gadolinio tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 94% para el diagnóstico. ¹⁷

Así mismo el T1 mapping se ha relacionado con el pronóstico de forma independiente, en un estudio se encontró que la medición de volumen extracelular por este método tuvo un promedio de 44% comparado con el 25% de personas sanas, además un volumen extracelular (ECV) mayor a 45% se asoció a mayor riesgo de muerte, de igual forma la medición del T1 nativo mayor a 1044 ms aumentó la mortalidad de forma significativa. ¹⁸

Perfusión miocárdica con Tecnecio 99 y pirofosfatos (99mTcPYP)

La perfusión miocárdica por gammagrafía utilizando el trazador óseo ^{99m}Tc -DPD entre otros, ha emergido como una herramienta sensible para la identificación de amiloidosis ATTR, incluso en estadios presintomáticos de la enfermedad, aunque no del todo específica. Se utiliza la escala de Perugini para la valoración en la cual en el grado 0 no existe captación cardíaca y la captación ósea es normal; en el grado 1: la captación miocárdica es menor a la ósea; en el grado 2: la captación miocárdica es similar a la ósea y en el grado 3: la captación miocárdica es mayor que la ósea, con ausencia o reducción de la captación en este último nivel.^{15,19}

Criterios diagnósticos

Recientemente se han propuesto criterios invasivos y no invasivos para realizar el diagnóstico (Figura 1)⁴. Mientras que los criterios invasivos aplican para todas las formas de amiloidosis, los no invasivos son aceptados solo para la forma ATTR.

Criterios diagnósticos invasivos

Como ya se mencionó el diagnóstico se confirma cuando la biopsia endomiocárdica demuestra el depósito amiloide. Posteriormente se debe clasificar el tipo de amiloide siendo el estándar de oro la espectrometría de masa, la inmunohistoquímica o la microscopia microelectrónica, las cuales son rutinariamente usadas en centros especializados.^{4,20}

El diagnóstico también se confirma si los depósitos de amiloide se confirman en biopsias extracardíacas acompañados de manifestaciones características ecocardiográficas o por hallazgos típicos en resonancia magnética, en ausencia de un diagnóstico alternativo para hipertrofia ventricular,

Recientemente se ha propuesto un score ecocardiográfico para facilitar el diagnóstico de amiloidosis cardíaca tanto AL como ATTR en presencia de pared del ventrículo izquierdo engrosada. Aunque no ha sido externamente validada, una puntuación de 8 o más en presencia de un grosor de la pared del ventrículo izquierdo mayor o igual a 12 mm en combinación con depósitos de amiloide extracardíacos podría ser considerado diagnóstico.²¹

Criterios diagnósticos no invasivos

La amiloidosis cardíaca por ATTR puede ser diagnosticada en ausencia de histopatología en el contexto de hallazgos ecocardiográficos o por resonancia magnética típicos (Tabla 2)⁴, cuando el gammagrama con pirofosfatos (PYP) o bifosfonatos (HMDP, DPD) muestra una captación grado 2 o 3 del radiotrazador y es excluida la presencia de una patología monoclonal por todas las siguientes pruebas: cadenas ligeras en suero y electroforesis de proteínas en suero y orina con inmunofijación. Esta combinación tiene una sensibilidad del 99% para identificar precursores pro-amiloide anormales en caso de amiloidosis por AL. En pacientes con enfermedad renal crónica dado que puede observarse elevaciones leves de proteína monoclonal, se ha propuesto el uso de índice kappa: lambda con valores de corte de 0.37-3.1.

En ausencia de proteína monoclonal detectable y de un índice kappa-lambda anormal, la especificidad del grado 2 o 3 del gammagrama para amiloidosis ATTR aumenta hasta casi el 100%.²²

Una vez confirmado el diagnóstico de amiloidosis ATTR, se debe realizar consejo genético y pruebas para valorar la presencia de mutaciones en el gen TTR y así diferenciar entre la forma hereditaria y no hereditaria.

Diagnóstico de amiloidosis cardíaca

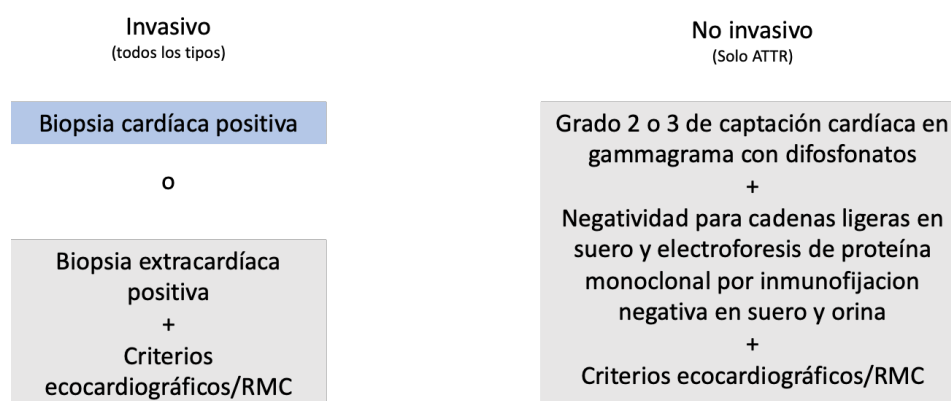


Figura 1. Criterios diagnósticos invasivos y no invasivos para amiloidosis cardíaca.

Tabla 2. Criterios ecocardiográficos y por resonancia magnética para el diagnóstico invasivo y no invasivo de amiloidosis cardíaca.

Ecocardiográficos	Resonancia magnética
Engrosamiento del VI inexplicado ≥ 12 mm + 1 o 2:	Hallazgos característicos (a y b deben estar presentes):
1. Hallazgos característicos (≥ 2 de a, b y c deben estar presentes):	a. Realce tardío con gadolinio difuso subendocárdico o transmural.
a. Disfunción diastólica grado 2 o más	b. Cinética anormal de gadolinio (anulación del miocardio que precede o coincide con el pool de sangre)
c. Velocidad disminuida de ondas s', e' y á en Doppler tisular (<5 cm/s)	d. ECV 40% o más (no esencial para diagnóstico).
e. Disminución del strain global longitudinal (valor absoluto $<-15\%$)	
2. Puntaje multiparamétrico 8 puntos o más	
a. Grosor relativo $>0.6 = 3$ puntos	
b. Relación E/e' $>11 = 1$ punto	
c. TAPSE 19 mm o menor = 2 puntos	
d. Strain longitudinal global -13% o menor = 1 punto	
e. Strain longitudinal sistólico del ápex a la base $>2.9 = 3$ puntos.	

Sospecha clínica

La amiloidosis cardíaca suele aparecer junto con una constelación de signos y síntomas extracardíacos que nos deben hacer sospechar en la enfermedad en presencia de hallazgos compatibles por imagen cardíaca (Tabla 3). A estos hallazgos se las denominan como “banderas rojas”. Así mismo a nivel cardíaco también se han identificado varios hallazgos que nos orientan hacia esta entidad.⁴

Tabla 3. Banderas rojas cardíacas y extracardíacas en amiloidosis.

Tipo	Bandera Roja
-------------	---------------------

Extracardiaca

Clínicas

Polineuropatía
Disautonomía
Lesiones purpúricas
Descoloración en piel
Cutis laxa
Macroglosia
Sordera
Síndrome de túnel carpiano bilateral
Rotura tendón bíceps
Estenosis espinal lumbar
Depósitos vitreos
Distrofia corneal
Historia familiar
Insuficiencia renal
Proteinuria

Laboratorio

Cardiacas

Clínica

Hipotensión, disminución de presión arterial

ECG

Patrón de pseudoinfarto
Bajo voltaje
Alteraciones de conducción AV

Laboratorio

nt-proBNP desproporcionalmente elevado
Troponinas persistentemente elevadas

Ecocardiograma

Miocardio granular
Engrosamiento ventricular derecho
Engrosamiento de valvas
Derrame pericárdico
Strain longitudinal global reducido

RMC

Reforzamiento tardío subendocárdico
Valores de mapeo T1 levados
Cinética anormal del gadolinio

En adición a las banderas rojas previamente comentadas, existen situaciones clínicas en las cuales la amiloidosis cardiaca debe ser siempre considerada.

En caso de enfermedad cardíaca en presencia de una discrasia de células plasmáticas, síndrome nefrótico, neuropatía periférica o un escenario de inflamación crónica, debemos considerar el diagnóstico de amiloidosis, especialmente si hallazgos compatibles imagenológicos están presentes.⁴

En el contexto de un engrosamiento de la pared ventricular en un ventrículo izquierdo no dilatado, debería propiciar una mayor evaluación cuando se encuentra en pacientes ancianos con datos de insuficiencia cardíaca de fracción de eyección preservada, cardiomiopatía hipertrófica o estenosis aórtica severa, particularmente en aquellos sometidos a TAVI (Implante valvular aórtico percutáneo por sus siglas en inglés).²³

Dado que en estos contextos se ha encontrado una prevalencia del 7-19% de Amiloidosis ATTR, la sociedad europea de cardiología hace la recomendación de considerar evaluar este diagnóstico en pacientes con engrosamiento de la pared ventricular >12 mm, asociado a insuficiencia cardíaca, estenosis aórtica o presencia de banderas rojas, en especial si son mayores de 65 años.

Una vez que se tiene la sospecha diagnóstica, debemos buscar obtener el diagnóstico definitivo lo antes posible ya que los resultados clínicos están fuertemente asociados al inicio temprano del tratamiento en especial en amiloidosis AL.

La sociedad europea de cardiología en su documento de posicionamiento sobre el diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardíaca propone un algoritmo diagnóstico enfocado en identificar los tipos ATTR y AL por medio del uso inicial de gammagrafía a base de ^{99m}Tc-PYP, DPD, o HMDP en conjunto con la valoración de proteínas monoclonales por electroforesis en orina y suero, así como medición de cadenas ligeras séricas.

En base a los resultados de estos ensayos nos encontraremos ante 4 escenarios probables:

1. El gammagrama no muestra captación cardíaca y la determinación de proteínas monoclonales son negativas. En este contexto es muy poco probable el diagnóstico de amiloidosis, por lo que se debe considerar otro diagnóstico. Aunque si la sospecha persiste se puede considerar una resonancia magnética, así como una biopsia extracardiaca o cardiaca.

2. La gammagrafía muestra captación cardiaca y la determinación de proteínas monoclonal es negativa. Si la captación es grado 2 o 3, el diagnóstico de amiloidosis ATTR puede realizarse. Se debe proceder con la prueba genética para diferenciar entre ATTRwt y ATTRv. Si la captación es grado 1, el diagnóstico requiere confirmación por histopatológica.
3. El gammagrama no muestra captación y al menos una de las pruebas muestra una proteína monoclonal anormal. Se debe evaluar el diagnóstico de amiloidosis AL por medio de resonancia magnética para confirmar involucro cardiaco. Si esta no apoya el diagnóstico, este es muy poco probable. Si los datos por resonancia magnética (RM) apoyan el diagnóstico o son inconclusos es necesaria la demostración histológica de depósito de amiloide a nivel cardiaco o extracardiaco. Si la RM no puede realizarse hay que proceder al estudio histopatológico directamente.
4. El gammagrama muestra captación y al menos una prueba positiva para proteína monoclonal anormal. En este contexto la amiloidosis ATTR concomitante con una gammapatía monoclonal de significado incierto o alguna otra discrasia hematológica, amiloidosis AL, o coexistencia de ambos tipos ATTR y AL pueden ser escenarios posibles. En estos casos el diagnóstico requiere de histopatología con tipificación de amiloide usualmente vía biopsia endocárdica. ⁴

Pronóstico

Diferentes métodos para valorar el pronóstico en amiloidosis cardiaca se han propuesto (Tabla 4)⁴, con un enfoque multiparamétrico basado en biomarcadores y sistemas de clasificación. ²⁴ Los scores disponibles proveen estratificación pronostica inicial al momento de la presentación. El impacto del cambio en las puntuaciones durante el seguimiento no ha sido validado, aunque se han evidenciado resultados promisorios. ^{4,25}

Tabla 4. Scores de estadificación pronóstica en amiloidosis cardíaca.

Score pronóstico clínica Mayo	Score clínica Mayo	Score Centro Nacional de amiloidosis de Reino Unido
Amiloidosis AL	ATTRwt	ATTRv y ATTRwt

Parámetros	Parámetros	Parámetros
Diferencia entre cadenas ligeras anormales y no afectadas. 18 mg/dl o más.	Troponina T: 0.05 ng/ml o más	TFG: <45 ml/min/1.73m ²
Troponina T o.025ng/ml o más	NT-probnp: 3000 pg/ml o más	NT-probnp >3000 pg/ml
NT-probnp 1800 pg/ml o más		
Estadio = Supervivencia 5 años.	Estadio = supervivencia a 4 años/ mediana de sobrevida	Estadio = Mediana de sobrevida
I (0 parámetros) = 68%.	I (0 parámetros) = 57%/ 66 meses.	I (0 parámetros) = 69.2 meses
II (1 parámetro) = 60%.	II (1 parámetro) = 42%/ 40 meses	II (1 parámetro) = 46.7 meses
III (2 parámetros) = 28%.	III (2 parámetros) = 18%/20 meses	III (2 parámetros) = 24.1 meses
IV (3 parámetros) = 14 %		

Implicación pronóstica de la disfunción sistólica del ventrículo derecho

Es conocido que la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo se asocia a un pobre pronóstico, sin embargo, debemos considerar que la amiloidosis cardíaca es una enfermedad biventricular y existen pocos estudios sobre la asociación entre la función sistólica derecha y la supervivencia en estos pacientes. Recientemente se realizó un estudio por parte de C. Tjahjadi y cols. Donde evaluaron las implicaciones pronósticas de la disfunción sistólica del ventrículo derecho en pacientes con amiloidosis cardíaca. Un total de 93 pacientes diagnosticados con amiloidosis cardíaca, se sometieron a un estudio ecocardiográfico con valoración de mecánica ventricular. Durante una mediana de seguimiento de 17 (5 a 38) meses, 42 pacientes (45 %) fallecieron. Los no sobrevivientes tenían más probabilidades de presentar amiloidosis AL y síntomas de insuficiencia cardíaca de clase III a IV de la New York Heart Association, con respecto a las características ecocardiográficas, los no sobrevivientes tenían una relación apical del ventrículo izquierdo (VI) más alta, peor función diastólica del VI y peor función sistólica del Ventrículo derecho (VD) (evaluada con la excursión sistólica

del anillo tricúspideo (TAPSE) y strain de la pared libre del VD). El strain de la pared libre de VD se asoció de forma independiente con la mortalidad por todas las causas. Un valor del 16% para el strain de la pared libre del VD se identificó como el punto de corte óptimo para predecir el resultado y los pacientes con un valor <16 % tuvieron una supervivencia significativamente peor a corto y largo plazo durante el seguimiento (1- y 3- años de supervivencia acumulada: 81% vs 31% y 67% vs 20%, respectivamente, $p < 0,001$). Por lo que se concluyó que la disfunción sistólica del VD se asocia de forma independiente con un mal resultado en pacientes con amiloidosis cardíaca y el uso de parámetros ecocardiográficos avanzados, como strain de la pared del VD, puede ser de ayuda para una mejor estratificación del riesgo.²⁶ Estos datos concuerdan con el estudio realizado en 2011 por Capelli y cols. Quienes demostraron un peor pronóstico en pacientes con amiloidosis cardíaca tipo AL y disfunción sistólica del ventrículo derecho. Ellos concluyeron que en pacientes con amiloidosis tipo AL, la afección de la función ventricular se desarrolló de forma más tardía que el depósito de amiloide en el VI, pero cuando esta ocurre, el pronóstico empeora dramáticamente, encontraron que el strain longitudinal del VD fue el único predictor pronóstico ecocardiográfico de mortalidad a largo plazo en el seguimiento.²⁷

Tratamiento

El tratamiento de la amiloidosis cardíaca consiste en 2 objetivos:

1. tratamiento y prevención de complicaciones y comorbilidades.
2. Retrasar o detener el depósito amiloide con tratamiento específico.

Tratamiento de complicaciones y comorbilidades

1. Falla cardíaca: requiere un control adecuado de fluidos, uso de diuréticos, retirar beta-bloqueadores, evitar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) considerar trasplante para casos seleccionados.
2. Arritmias ventriculares: Considerar un desfibrilador automático implantable (DAI) como prevención secundaria, usualmente no es recomendado como prevención primaria, se prefiere DAI transvenoso a subcutáneo.

3. Alteraciones de la conducción: estimulación cardíaca de acuerdo con indicaciones estándar. Considerar terapia de resincronización cardíaca (TRC) si se espera alta carga de estimulación.
4. Fibrilación auricular: la amiodarona se considera el antiarrítmico preferido, mientras que la digoxina se recomienda usar con precaución. La cardioversión eléctrica tiene riesgo importante de complicaciones y alto riesgo de recurrencia mientras que respecto a la ablación los datos son escasos y controversiales.
5. Tromboembolismo: Alto riesgo de presentar eventos tromboembólicos, hay que anticoagular si existe fibrilación auricular independientemente del CHADS-VASC score y en casos seleccionados aún en ritmo sinusal.
6. Estenosis aortica severa: la presencia de esta confiere un peor pronóstico. En presencia de amiloidosis ATTRwt existe mayor riesgo de bloqueo AV periprocedimiento. La TAVI mejora los resultados en estos pacientes.^{4,28}

Tratamiento específico

Amiloidosis AL

El tratamiento en esta condición debe ser de forma multidisciplinaria en conjunto con onco-hematología y cardiología. El rol del cardiólogo incluye la valoración cardiológica inicial, evaluación de trasplante cardíaco y monitoreo durante tratamiento quimioterapéutico. El bortezomib un inhibidor de proteasoma, solo o en combinación con otros agentes ha emergido como el tratamiento más ampliamente utilizado en primera línea, asociado con una respuesta de hasta el 90%, con 60% de respuesta completa o casi completa.²⁹ Altas dosis de melfalán en conjunto con trasplante autólogo de células madre se ha asociado a remisiones más duraderas, pero se requiere una selección estricta de pacientes dado el riesgo de mortalidad relacionada al tratamiento.³⁰

Amiloidosis ATTR

En los últimos años ha incrementado la disponibilidad de nuevas, efectivas y dirigidas opciones terapéuticas tanto para ATTRv y ATTRwt. Siendo esencial un diagnóstico temprano ya que el tratamiento es más efectivo en etapas tempranas de la enfermedad.³¹

Las terapias efectivas reducen la producción de TTR mutada (Trasplante hepático) o de forma generalizada (silenciadores genéticos), así mismo existen estabilizadores de la molécula de TTR circulante, previniendo su disociación o escisión en fragmentos amiloides como el tafamidis.

Las alternativas terapéuticas actuales distinguen entre ATTRv y ATTRwt y en el caso de ATTRv de acuerdo con la presencia de cardiomiopatía, polineuropatía o ambos (Figura 2).⁴

En general el tafamidis debería ser considerado el agente de elección en pacientes con amiloidosis cardíaca ATTR con una expectativa de vida razonable ya que es el único fármaco que ha demostrado eficacia en estudios aleatorizado en pacientes con ATTRv y ATTRwt. Mientras que el patisirán el cual es un silenciador genético, puede considerarse en ATTRv con enfermedad neurológica sintomática.^{4,31}

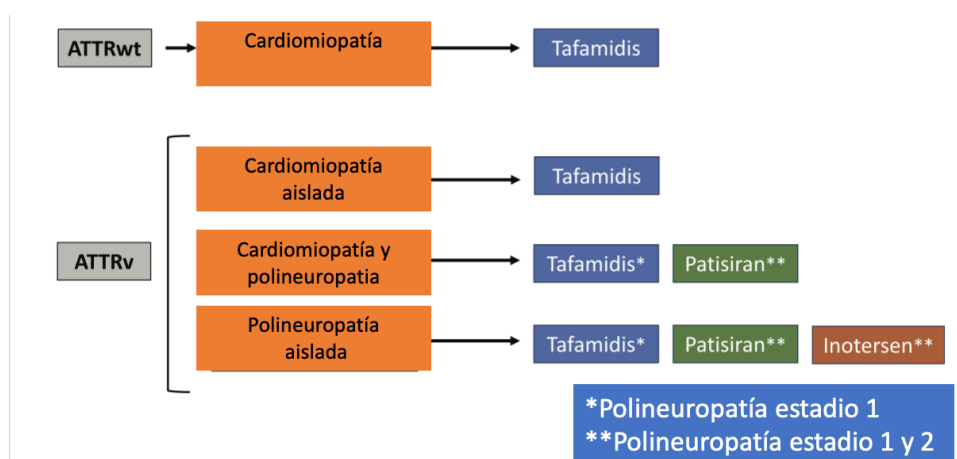


Figura 2: Alternativas terapéuticas propuestas en amiloidosis ATTR.

Seguimiento

No hay estudios a cerca de un esquema óptimo de seguimiento, en general consiste en visitas cada 6 meses con electrocardiograma, pruebas sanguíneas completas incluido el nt-proBNP y troponinas, así como holter y ecocardiograma anual.⁴

Panorama Internacional

En el estudio de Tjahjadi C. y cols. Realizado en 2 centros hospitalarios en Países bajos y Bélgica respectivamente. Estudiaron un total de 93 pacientes con diagnóstico

de amiloidosis cardiaca. En general, la mediana de edad fue de 73 (63 a 80) años, el 73% eran masculino y el 27% se presentaron en clase funcional III-IV de la New York Heart Association (NYHA), así mismo el 55% tenían enfermedad renal crónica. En el análisis por grupo, los sobrevivientes tenían similar edad, enfermedades cardiovasculares, factores de riesgo y comorbilidades en comparación con el grupo de no sobrevivientes. Sin embargo, en comparación con los sobrevivientes, los pacientes que fallecieron durante el seguimiento tenían más probabilidades de ser diagnosticados con amiloidosis AL, tenían síntomas de insuficiencia cardíaca más grave (es decir, NYHA clase III a IV) y menor uso de IECAS y ARA II. En cuanto a los hallazgos ecocardiográficos en general, la media de la masa del VI y el grosor de la pared libre del VD estaban incrementados, los volúmenes medios de la aurícula izquierda de igual forma se encontraron aumentados, las presiones de llenado del VI estaban incrementadas (media E/e' > 14) en el 51% de los pacientes y la media presiones pulmonares estaban ligeramente por encima del rango superior normal. La mediana de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se conservó dentro de lo normal, mientras que más parámetros de la función sistólica del VI, como la media strain longitudinal global (SGL), se encontró disminuida. En el análisis por grupos, los no sobrevivientes tenían volúmenes auriculares izquierdo y derechos más pequeños, menor volumen sistólico, relación apical del VI más alta y mayor deterioro en los índices de función diastólica del VI que los supervivientes. Además, los pacientes que fallecieron durante el seguimiento tenían una función sistólica del VD más deteriorada. El strain de la pared libre del VD se encontró asociado de forma independiente con todas las causas de mortalidad en todos ellos, así mismo en las curvas de Kaplan-Meier se mostraron tasas de supervivencia a corto y largo plazo significativamente más bajas en pacientes con disfunción sistólica del VD. (supervivencia acumulada a 1 y 3 años: 81 % frente a 31 % y 67% vs 20%, respectivamente (p<0,001)).²⁶

En España el Dr. Povar y cols. Realizaron un estudio de casos y controles unicéntrico, de pacientes con diagnóstico de amiloidosis cardiaca en un periodo del 2006 hasta 2016. Se revisaron los datos clínicos de los pacientes, así como las pruebas de imagen (electrocardiograma, ecocardiograma, gammagrafía cardiaca, resonancia magnética cardiaca). Se analizaron un total de 30 pacientes (20 varones) con media de 65 años. Los principales datos ecocardiográficos fueron dilatación biauricular,

disfunción diastólica e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en un 97%. Sólo el 6.7% cumplía criterios de HVI en el electrocardiograma y hasta un 33% tenía disfunción sistólica.³²

Mientras que en Perú de igual forma se realizó un estudio de serie de casos donde se evaluaron las características clínicas, exámenes complementarios y supervivencia de pacientes con amiloidosis cardíaca en un centro de referencia nacional. Ellos encontraron 8 pacientes con diagnóstico de amiloidosis cardíaca. La mediana de la edad fue 64.5 años y el 75% de sexo masculino. La etiología fue amiloidosis cardíaca no especificada (25%), amiloidosis cardíaca transtiretina (37.5%) y amiloidosis cardíaca de cadenas ligeras (37.5%). La insuficiencia cardíaca sintomática (NYHA II-III) fue la presentación inicial más común (87.5%). Mientras que las manifestaciones extracardíacas más frecuentes fueron: neuropatía sensitivo-motora (62.5%), musculoesqueléticas (37.5%), nefropatía (25%), síndrome de túnel carpiano bilateral (25%), gammapatías monoclonales (25%) y efusión pleural refractaria (25%). La sobrevida al año fue del 75% y la causa de muerte en los 2 fallecidos fue muerte súbita.³³

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La amiloidosis cardíaca es una enfermedad infiltrativa del miocardio, la cual es de baja prevalencia por lo que se tienen pocos registros clínicos y epidemiológicos de la misma. Es una entidad progresiva en la que generalmente se llega al diagnóstico de forma tardía cuando la enfermedad es avanzada y ya ha condicionado un síndrome de insuficiencia cardíaca incluso con afección biventricular, por lo que el pronóstico en general suele ser malo. Es esencial tener un alto índice de sospecha clínica con el fin de realizar el diagnóstico de forma temprana.

IV. JUSTIFICACIÓN

Se realizó esta revisión dado que nuestro Instituto es centro de referencia nacional, por lo que se debe conocer a profundidad esta entidad y como es que se presenta en nuestra población. Esto con el fin de identificar características que brinden información diagnóstica y pronóstica con el propósito de instaurar herramientas que

nos ayuden a reducir el retraso diagnóstico, identificando de forma oportuna pacientes con datos sugestivos de esta enfermedad, así como aquellos con mayor riesgo de desenlaces adversos, para posteriormente confirmar el diagnóstico e instaurar un tratamiento tempranamente con el objetivo de mejorar su pronóstico.

V. OBJETIVOS

General: Identificar a los pacientes con diagnóstico de amiloidosis cardíaca con y sin disfunción sistólica del ventrículo derecho, que se encontraron ingresados en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en el periodo del 2010 al 2022, describir y comparar sus características clínicas, factores de riesgo, factores pronósticos, tratamiento y desenlace clínico.

Específicos:

- Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de amiloidosis cardíaca con y sin disfunción sistólica del ventrículo derecho.
- Comparar las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de amiloidosis cardíaca con disfunción sistólica del ventrículo derecho con aquellos que no presentaron disfunción.
- Identificar factores de riesgo presentes en nuestra población para presentar amiloidosis cardíaca.
- Determinar las diferencias entre los factores de riesgo en pacientes con amiloidosis cardíaca con disfunción del ventrículo derecho con aquellos que no presentaron esta característica.
- Describir la presentación clínica de los pacientes ingresados con diagnóstico de amiloidosis cardíaca con y sin disfunción del ventrículo derecho.
- Comparar hallazgos ecocardiográficos, por resonancia magnética y bioquímicos en pacientes con diagnóstico de amiloidosis cardíaca con disfunción del ventrículo derecho respecto a los que no presentaron disfunción.
- Describir el tipo de tratamiento empleado en pacientes con diagnóstico de amiloidosis cardíaca con y sin disfunción sistólica del ventrículo derecho.
- Conocer la mortalidad a corto plazo en pacientes con diagnóstico de amiloidosis cardíaca en pacientes con y sin disfunción del ventrículo derecho.

VI. HIPÓTESIS

Aquellos pacientes con diagnóstico de amiloidosis cardíaca y afección de la función sistólica del ventrículo derecho presentan mayor comorbilidad, peor desenlace a corto plazo, mayor deterioro de clase funcional, mayor alteración en biomarcadores cardíacos, así como en los parámetros ecocardiográficos y por resonancia magnética, respecto a los que no presentaron disfunción sistólica del ventrículo derecho.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

1) Diseño de estudio

Cohorte retrospectiva.

2) Población y muestra

Se seleccionaron aquellos pacientes de los 18 a los 95 años, de ambos sexos, con diagnóstico registrado en el expediente de amiloidosis cardíaca en el periodo comprendido des 01 de enero del 2010 al 31 de Mayo del 2022.

3) Criterios de inclusión

Pacientes con amiloidosis con afección cardíaca demostrada, que cumplieran tanto criterios diagnósticos invasivos como no invasivos para amiloidosis cardíaca.

4) Criterios de no inclusión

Pacientes en los que no se evidenció afección cardíaca o no cumplieran tanto criterios diagnósticos invasivos como no invasivos para amiloidosis cardíaca.

5) Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico de amiloidosis cardíaca en quienes en el expediente no se encontrara con información completa necesaria.

6) Métodos:

Se realizó una búsqueda en el archivo de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Cardiología, donde se recabaron los registros de pacientes con diagnóstico de amiloidosis. De estos, se analizó la información para encontrar a aquellos con afección cardíaca que cumplieran criterios diagnósticos. Posteriormente se recabaron datos clínicos, bioquímicos, resultados de gabinete, tratamiento empleado y desenlace hospitalario, de los cuales se obtuvieron las variables analizadas. Para fines de este estudio se realizaron 2 grupos de pacientes para su análisis, en base a la presencia o ausencia de disfunción sistólica del ventrículo derecho la cual se definió en base a la fracción de eyección del ventrículo derecho (FEVD) como criterio principal.

7) Variables analizadas:

Tabla 1. Variables recopiladas y analizadas de pacientes con amiloidosis cardíaca		
Características demográficas		
Variable	Tipo de variable y escala	Unidades
Fecha de ingreso	Nominal	Día/mes/ años
Fecha último seguimiento	Nominal	Día/mes/ años
Sexo	Cualitativa dicotómica	0= hombre, 1= mujer
Edad	Cuantitativa continua	años
Peso	Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla	Cuantitativa continua	Cm
IMC	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Tabaquismo	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Diabetes Mellitus 2	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Hipertensión arterial	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Enfermedad renal crónica	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Dislipidemia	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si

Enfermedad monoclonal	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Enfermedad autoinmune	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Tipo Amiloidosis		
Tipo Amiloide	Cualitativa categórica	0= inespecífica, 1= AL, 2= ATTR
Presentación clínica		
Variable	Tipo de variable y escala	Unidades
Disnea	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Edema inferior	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Clase funcional NYHA	Cualitativa categórica	Ordinal 1=I, 2=II, 3=III, 4=IV
Ascitis	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Macroglosia	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Ojos mapache	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Distrofia ungueal	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Túnel carpo	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Glaucoma	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Hepatomegalia	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Hallazgos de laboratorio		
Variable	Tipo de variable y escala	Unidades
Creatinina	Cuantitativa continua	mg/dl
BUN	Cuantitativa continua	mg/dl
Nt-proBNP	Cuantitativa continua	pg/ml
Troponina	Cualitativa dicotómica	0=normal, 1=anormal
Proteinuria	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Hemoglobina	Cuantitativa continua	gr/dl
Hallazgos electrocardiográficos		
Variable	Tipo de variable y escala	Unidades

QT prolongado	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Pseudoinfarto	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Hipertrofia VI	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Bajo voltaje	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Fibrilación auricular	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Bloqueo auriculo-ventricular	Cualitativa categórica	Ordinal
Hallazgos ecocardiográficos		
Variable	Tipo de variable y escala	Unidades
Engrosamiento ventrículo izquierdo	Cuantitativa continua	mm
Strain	Cuantitativa continua	%
Disfunción diastólica	Cualitativa categórica	Ordinal
Relación E/e´	Cuantitativa continua	No.
TAPSE	Cuantitativa continua	mm
FEVI	Cuantitativa continua	%
Disfunción sistólica VI	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Fracción de acortamiento del VD	Cuantitativa continua	%
Dilatación VI	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Miocardio granular	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Presión sistólica pulmonar	Cuantitativa continua	mmHg
Datos de resonancia magnética		
Variable	Tipo de variable y escala	Unidades

Realce tardío subendocárdico	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Realce transmural difuso	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Derrame pericárdico	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Realce tardío VD	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
FEVD	Cuantitativa continua	%
T1 nativo por mapeo	Cuantitativa continua	ms
Volumen extracelular	Cuantitativa continua	%
Disfunción sistólica VD	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Perfusión miocárdica gammagrama	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Tratamiento utilizado		
Variable	Tipo de variable y escala	Unidades
Corticoide	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Talidomida	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Melfalan	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Digoxina	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
IECAS	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Betabloqueo	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Antagonista receptor mineralcorticoide	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Diurético ASA	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si

Antagoinista ARA II	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Inhibidores del cotransportador SGLT2	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Supervivencia		
Muerte hospitalaria	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Muerte por choque séptico	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Muerte por choque cardiogénico	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Muerte por tamponade	Cualitativa dicotómica	0= No, 1= Si
Tiempo seguimiento	Cuantitativa continua	meses

8) Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics 25. Para las variables cuantitativas, se realizó un análisis de normalidad y se encontró que debido a al tamaño del la población, todas resultaron ser no paramétricas, por lo que se presentaron como mediana e intervalo intercuartilar; mientras que para el análisis bivariado se utilizó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. En cuanto a las variables cualitativas se presentaron como frecuencia y porcentaje, y su análisis bivariado se realizó mediante chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, según correspondiera de acuerdo con el número de eventos esperado en las tablas de contingencia. Por último se realizó un análisis actuarial por medio del método de Kaplan Meier para valorar la supervivencia global. En todos los análisis se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

VIII. RESULTADOS

En el periodo del 2010 al 2022 se identificaron 56 pacientes con diagnóstico de amiloidosis registrado en el expediente clínico, los cuales fueron analizados y se incluyeron en el estudio un total de 23 pacientes con diagnostico definitivo de amiloidosis cardíaca. Se descartaron 32 pacientes por no cumplir con criterios de

inclusión y se eliminó 1 paciente por falta de información suficiente. Para fines del análisis de este estudio clasificamos a los pacientes en base a la presencia de disfunción sistólica del ventrículo derecho.

Tabla 2. Descripción de las características basales en pacientes amiloidosis cardíaca de acuerdo con la presencia de disfunción del ventrículo derecho en el Instituto Nacional de Cardiología.

Tabla 2. Características basales de la población				
Variable	Total n=23	Sin disfunción sistólica VD n=9	Con disfunción sistólica VD n=14	Valor de p
Sexo				1
Masculino	14(60.9)	6(66.7)	8(57.1)	
n(%)	9(39.1)	3(33.3)	6(42.9)	
Femenino n(%)				
Edad mediana	65(58-71)	60(49-65)	67.5(65-71)	0.01
(RIC)				
Peso mediana	67(55-80)	67(60-78)	67.5(54-85)	0.94
(RIC)				
Talla mediana	163(153-170)	167(159-170)	161(152-165)	0.37
(RIC)				
IMC mediana	26(23.1-29.7)	25.8(23.1-	26.15(23.1-	0.59
(RIC)		28.6)	29.8)	
Tabaquismo	3(13)	0	6(42.9)	1
n(%)				
Diabetes	3(13.04)	2(22.22)	1(7.14)	0.53
Mellitus 2 n(%)				
Hipertensión	6(26.09)	1(11.11)	5(37.71)	0.34
arterial n(%)				
Enfermedad	3(13.04)	1(11.11)	2(14.29)	1
renal crónica				
n(%)				
Dislipidemia	3(13.04)	1(11.11)	2(14.29)	1
n(%)				

Enfermedad monoclonal n(%)	4	0	4	0.127
Enfermedad autoinmune n(%)	2(8.70)	1(11.11)	1(7.14)	1

De la población total del estudio la mediana de edad fue de 65 años, los pacientes sin disfunción sistólica del ventrículo derecho tuvieron una mediana de 60 años, frente a 67 años del grupo con disfunción sistólica del VD, con un valor de p estadísticamente significativo. En general el sexo masculino fue el más afectado representando el 60.9 % de la población total, sin diferencias significativas entre ambos grupos. La hipertensión arterial fue el comórbido presente con mayor frecuencia alcanzado el 26% de la población general, de igual forma sin diferencia significativa entre el grupo con disfunción del ventrículo derecho y pacientes sin disfunción.

Tabla 3. Tipo amiloide y su frecuencia en pacientes con amiloidosis cardíaca de acuerdo con la presencia de disfunción del ventrículo derecho.

Tabla 3. Tipo amiloidosis				
Variable	Total n=23	Sin disfunción sistólica VD n=9	Con disfunción sistólica VD n=14	Valor de p
AL n(%)	4(17.39)	0	4(28.57)	0.330
ATTR n(%)	4(17.39)	2(22.22)	2(14.29)	
Inespecífica n(%)	15(65.22)	7(77.78)	8(57.14)	

Entre de la población en general solo en el 34.78% se definió el tipo específico de amiloidosis, de estos tanto la amiloidosis AL como la ATTR representaron el 17.39% de la población total y aunque no alcanzo un valor estadísticamente significativo, llama la atención que el 100% de los pacientes con amiloidosis AL tuvieron disfunción del ventriculo derecho, frente al 50 % de los pacientes con amiloidosis ATTR.

Tabla 4. Presentación clínica en pacientes amiloidosis cardíaca de acuerdo con la presencia de disfunción del ventrículo derecho en el Instituto Nacional de Cardiología.

Tabla 4. Presentación clínica				
Variable	Total n=23	Sin disfunción sistólica VD n=9	Con disfunción sistólica VD n=14	Valor de p
Disnea n(%)	21(91.30)	9(100)	12(85.71)	0.50
Edema inferior n(%)	18(78.26)	7(77.78)	11(78.57)	1
Clase funcional				0.82
NYHA n(%)	3(13.04)	2(22.22)	1(7.14)	
I	9(39.13)	3(33.33)	6(42.86)	
II	10(43.48)	4(44.44)	6(42.86)	
III	1(4.35)	0	1(7.14)	
IV				
Ascitis n(%)	4(17.39)	2(22.22)	2(14.29)	1
Macroglosia n(%)	2(8.70)	1(11.11)	1(7.14)	1
Ojos de mapache n(%)	2(8.70)	1(11.11)	1(7.14)	1
Distrofia ungueal n(%)	1(4.35)	1(11.11)	0	0.39
Túnel carpo n(%)	2(8.70)	0	2(14.29)	0.50
Glaucoma n(%)	1(4.35)	0	1(7.14)	1
Hepatomegalia n(%)	11(47.83)	4(44.44)	7(50.00)	1

En cuanto a la presentación clínica la manifestación más prevalente en ambos grupos fue la disnea, la cual se encontró hasta en el 91.3% de la población general, sin

diferencia significativa entre grupos. Seguida del edema de extremidades inferiores en el 77.78% y 78.57% en los grupos sin disfunción y con disfunción del ventriculo derecho respectivamente. En el grupo de pacientes sin disfunción del VD la clase funcional III fue predominante presentandose en el 44.44% de estos pacientes, en cuanto al grupo con disfunción sistólica del VD predomino la clase funcional II y III ambas se presentaron en el 42.86% de estos pacientes.

Tabla 5. Hallazgos de laboratorio en pacientes amiloidosis cardíaca de acuerdo con la presencia de disfunción del ventrículo derecho en el Instituto Nacional de Cardiología.

Tabla 5. Hallazgos de laboratorio				
Variable	Total n=23	Sin disfunción sistólica VD n=9	Con disfunción sistólica VD n=14	Valor de p
Creatinina mediana (RIC)	1.2(0.96-1.74)	1.2(1.09-1.3)	1.3(0.9-3.6)	0.61
BUN mediana (RIC)	29.2(22.2-38.8)	29.2(22.7-36)	31.95(22.2- 40.2)	0.80
Nt probnp mediana (RIC)	10521(7184- 20534)	10189(4865- 16049)	10854(7184- 20892)	0.82
Troponina elevada n(%)	5(71.43)	2(66.67)	3(75)	1
Proteinuria n(%)	14(60.87)	6(66.67)	8(57.14)	1
Hemoglobina mediana (RIC)	13.8(12.8-15)	13.6(12.5- 14.8)	13.95(13.3-15)	0.68

En 14 pacientes (60.87%) de la población general, se presento proteinuria, sin diferencia estadística significativa entre ambos grupos de pacientes. La mediana de nt-proBNP fue similar en ambos grupos con medianas de 10,189 pg/ml y 10,854 pg/ml en pacientes sin disfunción y con disfunción sistólica del VD respectivamente. De igual

forma la mediana de creatinina no tuvo diferencia significativa entre grupos con una mediana en población general de 1.2 mg/dl.

Tabla 6. Hallazgos electrocardiográficos en pacientes amiloidosis cardíaca de acuerdo con la presencia de disfunción del ventrículo derecho en el Instituto Nacional de Cardiología.

Tabla 6. Hallazgos electrocardiográficos				
Variable	Total n=23	Sin disfunción sistólica VD n=9	Con disfunción sistólica VD n=14	Valor de p
QT prolongado n(%)	2(8.70)	2(22.22)	0	0.142
Pseudoinfarto n(%)	9(39.13)	4(44.44)	5(35.71)	1
HVI n(%)	1(4.35)	0	1(7.14)	1
Bajo voltaje n(%)	13(56.52)	6(66.67)	7(50.00)	0.66
FA n(%)	1(4.35)	0	1(7.14)	1
BAV n(%)				0.81
1er grado	5(21.74)	1(11.11)	4(28.57)	
2do grado	0	0	0	
3er grado	3(13.04)	1(11.11)	2(14.29)	

Respecto a los hallazgos electrocardiográficos el más frecuente fueron los complejos de bajo voltaje, se presentaron en el 66.67% de los pacientes sin disfunción sistólica del VD y en el 50 % de los pacientes con disfunción. El segundo hallazgo más frecuente fue la presencia de patrón de pseudoinfarto, el cual se encontró en 39.13% de la población general, sin diferencia significativa entre ambos grupos de pacientes. Solo en 3 pacientes de la población general se encontró bloqueo auriculoventricular de 3er grado, sin diferencia significativa entre grupos.

Tabla 7. Datos ecocardiográficos en pacientes amiloidosis cardíaca de acuerdo con la presencia de disfunción del ventrículo derecho en el Instituto Nacional de Cardiología.

Tabla 7. Hallazgos ecocardiográficos				
Variable	Total n=23	Sin disfunción sistólica VD n=9	Con disfunción sistólica VD n=14	Valor de p
Engrosamiento ventrículo izquierdo mediana (RIC)	15(13-18)	17(15-18)	14(13-17)	0.20
Strain SGL mediana (RIC)	-7.9(-10- -6.2)	-8.4(-12.7- -7.4)	-6.7(-9.1- -6.2)	0.46
Disfunción diastólica n(%)				1
1	4(18.18)	2(22.22)	2(15.38)	
2	4(18.18)	2(22.22)	2(15.38)	
3	14(63.64)	5(55.56)	9(69.23)	
Relación E/e´ mediana (RIC)	18.55(14.1-21.1)	18.45(15-20.1)	18.6(14.1-23.5)	0.67
TAPSE mediana (RIC)	14(10-18)	17(17-18)	11(10-14)	0.0065
FEVI mediana (RIC)	50 (36-55)	55(55-61)	42(34-50)	0.0177
Disfunción sistólica VI n(%)	11(47.83)	2(22.22)	9(64.29)	0.089
FACVD mediana (RIC)	34(22-40)	38(35-45)	25.5(18.5-34.5)	0.05
Dilatación VI n(%)	3(13.04)	1(11.11)	2(14.29)	1
Miocardio granular n(%)	4(17.39)	1(11.11)	3(21.43)	1

PSAP mediana (RIC)	45(34-50)	45(36-50)	44.5(34-47)	0.87
---------------------------	-----------	-----------	-------------	------

La mediana de fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue del 50% en la población general, del 55% en pacientes sin disfunción del ventrículo derecho y del 42% en pacientes con disfunción del VD con diferencia estadísticamente significativa (valor de p: 0.017). El patrón de disfunción diastólica tipo 3 fue el predominante en ambos grupos, sin diferencia significativa, presentándose en el 55.5% de los pacientes sin disfunción ventricular derecha y en el 69.23% de los pacientes con disfunción del VD. No hubo diferencia significativa entre grupos respecto al engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo, siendo la media de 17 mm en el grupo sin disfunción del VD respecto a 14 mm en el grupo con disfunción ventricular derecha. La mediana de SGL fue -7.9% sin diferencia significativa entre grupos, al igual que la relación E/e' donde las medianas fueron de 18.45 y 18.6 en el grupo sin disfunción y con disfunción sistólica del VD respectivamente. La mediana de TAPSE en los pacientes con disfunción fue de 11 mm y la mediana de FACVD de 25.5%.

Tabla 8. Hallazgos en resonancia magnética cardíaca y realización de perfusión miocárdica por gammagrafía en pacientes con amiloidosis cardíaca de acuerdo con la presencia de disfunción del ventrículo derecho en el Instituto Nacional de Cardiología.

Tabla 8. Datos de resonancia magnética y gammagrafía				
Variable	Total n=23	Sin disfunción sistólica VD n=9	Con disfunción sistólica VD n=14	Valor de p
Realce tardío subendocárdico n(%)	12(66.67)	5(71.43)	7(63.64)	1
Realce transmural difuso n(%)	4(22.22)	2(28.57)	2(18.18)	1

Derrame pericárdico n(%)	15(78.95)	6(85.71)	9(75)	1
Realce tardío VD n(%)	9(52.94)	3(42.86)	6(60)	0.63
FEVD mediana (RIC)	36.5(32-50)	54.5(52-56)	34.5(32-38)	0.0046
T1 mapeo mediana (RIC)	1183(1150-1254)	1254(1183-1335)	1145.5(1141-1150)	0.0833
Volumen extracelular mediana (RIC)	63(53-68)	60.5(53-68)	63(63-63)	1
Perfusión miocárdica gammagrama n(%)	4(17.39)	2(22.22)	2(14.29)	1

La mediana de la fracción de eyección del ventrículo derecho fue de 54.5% en pacientes sin disfunción ventricular derecha frente al 34.5% del grupo con disfunción del VD (p: 0.004). El realce tardío en ventrículo derecho se presentó en el 52.94% de la población general, en el 42.86% de los pacientes sin disfunción del ventrículo derecho y en el 60% de los pacientes con disfunción, sin alcanzar diferencia estadística significativa. El realce difuso subendocárdico fue el más prevalente en ambos grupos presentándose en el 66.67% de la población general, sin diferencia significativa entre grupos. El mapeo T1 mostró tendencia estadística a ser mayor en el grupo sin disfunción ventricular derecha siendo la mediana de 1254 ms en este grupo frente a la mediana de 1145 ms del grupo con disfunción del VD (valor de p: 0.083).

Tabla 9. Tratamiento empleado en pacientes amiloidosis cardíaca de acuerdo con la presencia de disfunción del ventrículo derecho en el Instituto Nacional de Cardiología.

Tabla 9. Tratamiento utilizado

Variable	Total n=23	Sin disfunción sistólica VD n=9	Con disfunción sistólica VD n=14	Valor de p
Corticoide n(%)	4(17.39)	2(22.22)	2(14.29)	1
Talidomida n(%)	2(8.70)	0	2(14.29)	0.50
Melfalan n(%)	1(4.35)	0	1(7.14)	1
Digoxina n(%)	3(13.04)	0	3(21.43)	0.25
IECA n(%)	9(39.13)	5(55.56)	4(28.57)	0.38
Betabloqueo n(%)	7(30.43)	3(33.33)	4(28.57)	1
ARM n(%)	9(39.13)	3(33.33)	6(42.86)	1
Diurético ASA n(%)	21(91.30)	7(77.78)	14(100)	0.142
ARA II n(%)	1(4.35)	1(11.11)	0	0.39
ISGLT2 n(%)	1(4.35)	1(11.11)	0	0.39

EL principal fármaco empleado en ambos grupos de pacientes fue el diurético de asa, utilizado en el 91.30% de la población en general. Los corticoides se emplearon solo en 4 pacientes de la población genral, el melfalán en 1 y la talidomida en 2 pacientes, estos fármacos se administraron, específicamente en aquellos con amiloidosis AL. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos respecto a los fármacos utilizados en uno y en otro.

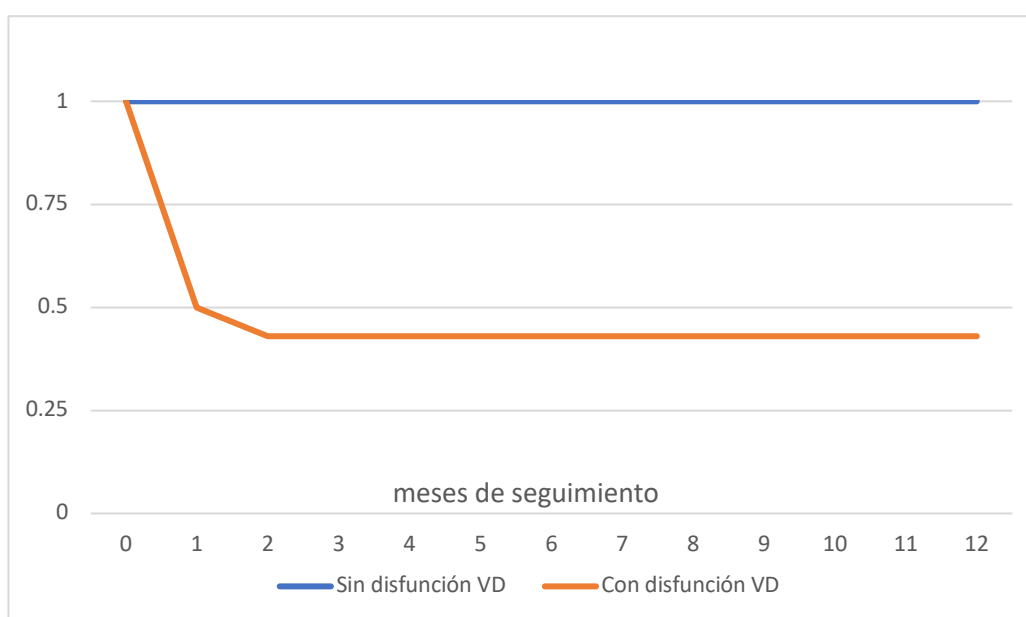
Tabla 10. Mortalidad a 1 año desde el ingreso en pacientes amiloidosis cardíaca de acuerdo con la presencia de disfunción del ventrículo derecho.

Tabla 10. Mortalidad a 1 año				
Variable	Total n=23	Sin disfunción sistólica VD n=9	Con disfunción sistólica VD n=14	Valor de p
Muerte primer año n(%)	8(34.78)	1(11.11)	7(50.00)	0.086

Muerte por choque séptico n(%)	1(4.35)	0	1(7.14)	1
Muerte por choque cardiogénico n(%)	6(26.09)	0	6(42.86)	0.030
Muerte por tamponade n(%)	1(4.35)	1(11.11)	0	0.39

Un total de 8 pacientes (34.78%) fallecieron dentro del primer año del ingreso al instituto de los cuales 7 pacientes presentaban disfunción ventricular derecha. La principal causa de muerte fue el choque cardiogénico el cual ocurrió en el 42.86% de los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo derecho, representando el 100% de los casos de muerte por choque cardiogénico (p: 0.030). Solo un paciente del grupo sin disfunción ventricular derecha falleció, del cual la causa de muerte fue tamponade cardíaco iatrogénico representado el 11.11% de esta población.

Figura 1. Descripción de la mortalidad a 1 año en pacientes con amiloidosis cardíaca y disfunción del ventrículo derecho en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.



Del total de pacientes fallecidos 7 murieron en el primer mes posterior al ingreso y 1 paciente más falleció dentro de los 3 primeros meses posterior al ingreso hospitalario.

IX. DISCUSIÓN

La mayor parte de estudios y registros de amiloidosis cardíaca debido a su baja prevalencia se basan en series de casos de pocos pacientes, sin embargo aunque se considera una enfermedad rara, los avances tecnológicos, principalmente en los métodos de imagen, han permitido un abordaje más amplio y un aumento en la frecuencia del diagnóstico de esta enfermedad.¹⁸

En este estudio se documentaron las características de la población, además de hallazgos de laboratorio, gabinete y desenlace clínico de los pacientes con diagnóstico registrado de amiloidosis cardíaca en el expediente clínico del Instituto Nacional de Cardiología, en el periodo del 2010 al 2022. Este instituto es un centro de referencia de tercer nivel de atención con amplia experiencia en el abordaje de enfermedades cardiovasculares con alta disponibilidad de modalidades diagnósticas para estas entidades.

En el periodo de tiempo mencionado se encontraron 56 pacientes con diagnóstico clínico de amiloidosis, de los cuales solo en 24 se demostró afección cardíaca. Cabe mencionar que varios de los pacientes no incluidos no contaban con abordaje diagnóstico completo, esto se puede deber a la falta de conocimiento sobre esta entidad, la baja sospecha clínica y la menor disponibilidad en años previos de herramientas diagnósticas no invasivas.

De la población estudiada el 60.9% pertenecen al sexo masculino, sin diferencia significativa entre grupos. Cocordando con lo mencionado en la literatura a cerca del predominio en sexo masculino, principalmente en la amiloidosis por ATTR donde hasta >90% de los casos ocurren en el sexo masculino.¹²

En cuanto a la de edad encontramos una mediana de edad de 65 años en lapoblación general, 60 años para el grupo sin disfunción sistólica del VD, respecto a una mediana de 67 años en aquellos con disfunción sistólica ventricular derecha, con un valor de p estadísticamente significativo. En el estudio realizado en Perú se encontro una media

similar de 64.5 años en su población general, así mismo en el estudio de Povar se encontro una mediana de 65 años. Cabe mencionar que en la bibliografía revisada no se realizo la separacion en grupos respecto a la presencia o no de disfunción sistólica del ventrículo derecho como en nuestro estudio , por lo que no podemos comparar directamente nuestros grupos con grupos similares de otras series.^{32,33}

Respecto a la comorbilidades asociadas en nuestro estudio la más prevalente fue la hipertensión arterial sistémica, presente en el 26% de la población general (6 pacientes) aunque no se alcanzo una diferencia significativa, la mayoría de estos pacientes (5 pacientes) se encontraron en el grupo con disfunción sistólica del ventrículo derecho. A diferencia del estudio de Tjahjadi C – Fortuni F. quienes encontraron una prevalencia de hipertensión arterial en el 50% de su población siendo el segundo comórbido más frecuente después de la enfermedad renal crónica la cual se presento en el 55% de su población.²⁶

En cuanto al tipo específico de amiloidosis solo en el 34.78% de la población general se definió el tipo específico. De estos tanto la amiloidosis AL como la ATTR representaron el 17.39% de la población total, similar al estudio realizado en un insituto de tercer nivel en Perú. ³³Aunque no alcanzo un valor estadisticamente significativo, llama la atención que el 100% de los pacientes con amiloidosis AL tuvieron disfunción del ventriculo derecho, frente al 50 % de los pacientes con amiloidosis ATTR. El resto de pacientes en los que no se identificó el tipo específico de amiloidosis fue debido en su mayoría a falta de realización completa de estudios diagnósticos como análisis de presencia de cadenas ligeras en suero u orina y perfusión miocárdica con pirofosfatos como parte del abordaje.

Con lo relacionado a la presentación clínica el síntoma predominante por mucho fue la disnea, presentandose casi en la totalidad de pacientes, sin diferencia entre grupos. Seguido del edema de miembros inferiores, ambas manifestaciones asociadas al síndrome clínico de insuficiencia cardíaca. Esto concuerda con que estos pacientes acuden a nuestro insituto en su mayoría por datos clínicos de insuficiencia cardiaca y es nuestro centro donde se realiza el abordaje de este síndrome. Así mismo en ambos grupos predominó la clase funcional II-III según la NYHA lo que habla del diagnóstico tardío, en estadíos avanzados de la enfermedad. Hallazgos a cordes a lo mencionado en otras series de casos y en la literatura en general.^{10,32}

Dentro de los hallazgos bioquímicos, no encontramos diferencias significativas entre grupos en ninguna de las variables bioquímicas estudiadas, el hallazgo predominante fue la presencia de proteinuria en aproximadamente el 60% de la población. Se encontraron medianas de nt-proBNP francamente elevadas en ambos grupos lo que nos habla en cierta forma del grado de distensión de la fibra miocárdica por sobrecarga de presión o volumen e indirectamente del estadio de la enfermedad. El nt-proBNP ha demostrado ser un marcador pronóstico confiable para la amiloidosis cardíaca, independientemente de la naturaleza del amiloide (AL o ATTR). Por este motivo, los niveles de nt-proBNP se han incluido en el Sistema de estadificación de amiloidosis de mayo. La determinación de estos en el momento del diagnóstico demostró un peor pronóstico, atribuido principalmente a insuficiencia renal y empeoramiento del estado funcional.¹¹

Los hallazgos electrocardiográficos más frecuentes fueron los complejos de bajo voltaje (definidos como complejos de < de 0.5 mv en derivaciones de las extremidades y < a 1 mv en derivaciones precordiales), se presentaron en el 66.67% de los pacientes sin disfunción sistólica del VD y en la mitad de los pacientes con disfunción. Siendo más frecuente respecto a otras series, donde se encontro solo en el 36% de los casos.²⁶ En segundo lugar la presencia de patrón de pseudoinfarto, se encontró en cerca del 40% de la población general. Ningun dato electrocardiográfico presentó diferencia significativa entre ambos grupos de pacientes. Las anomalías electrocardiográficas más comunes referidas en la literatura son el voltaje bajo en las derivaciones de las extremidades (50%) en la miocardiopatía amiloide AL, siendo menos común en otras formas de amiloidosis cardíaca, notificada en aproximadamente el 40 % de los pacientes con amiloidosis cardíaca senil y en el 25 % en la enfermedad familiar.¹⁰ Lo que puede sugerir que probablemente nuestra prevalencia de amiloidosis AL sea mayor a la encontrada en nuestro análisis.

En cuanto a los hallazgos ecocardiográficos en el grupo con disfunción sistólica del VD se encontró una mediana en la FEVI del 42% con diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo sin disfunción ventricular derecha, en la cual fue del 55%, lo que implica una enfermedad biventricular avanzada y peores desenlaces clínicos en este grupo de pacientes. Como se demostró en otros estudios donde la disfunción sistólica del ventrículo derecho implicó peores resultados clínicos incluso en mortalidad a largo plazo.^{26,27} No hubo diferencias significativas entre los demás

parámetros evaluados a excepción de la TAPSE y la FACVD los cuales formaron parte de los criterios secundarios para agrupar a los pacientes en base a la función ventricular.

Respecto a los hallazgos por resonancia magnética cardíaca encontramos que la mediana de la fracción de eyección en el grupo de pacientes con disfunción sistólica del VD fue del 34.5%. El realce tardío en ventrículo derecho se presentó en el 52.94% de la población general, sin alcanzar diferencia estadística significativa entre ambos grupos, demostrando afección biventricular incluso antes de que se presente disfunción sistólica del ventrículo derecho. El realce difuso subendocárdico fue el más prevalente en ambos grupos presentándose en el 66.67% de la población general. Algo interesante es que la medición del T1 nativo mostró tendencia estadística a ser mayor en el grupo sin disfunción ventricular derecha (valor de p : 0.083). Se ha visto que la evaluación del mapeo T1 sin contraste constituye una técnica muy prometedora con una precisión del 92 % en la detección de afectación cardíaca en la amiloidosis. Particularmente segura para pacientes con insuficiencia renal, que es un problema común entre los pacientes con amiloidosis.¹¹

De la población estudiada el principal fármaco empleado en ambos grupos de pacientes fue el diurético de asa, empleado casi en la totalidad de la población general, lo que se relaciona con los síntomas predominantes asociados a insuficiencia cardíaca debidos a congestión pulmonar y sistémica. Estos datos difieren de los reportados en la serie realizada en países europeos donde solo el 31% se encontraba bajo tratamiento diurético.²⁶ Esto pudiera ser explicado por que en nuestro medio el diagnóstico se realiza en fases más avanzadas de la enfermedad. Los fármacos antiinflamatorios, quimioterapéuticos e inmunomoduladores se administraron específicamente en aquellos con amiloidosis AL, ya que esta se encuentra asociada a discrasias sanguíneas y estados inflamatorios crónicos principalmente.

Un total de 8 pacientes (34.78%) fallecieron dentro del primer año de seguimiento, 7 de estos pacientes fallecieron en su hospitalización. El 87.5% de pacientes fallecidos presentaban disfunción sistólica del ventrículo derecho, siendo la causa más frecuente el choque cardiogénico, aunque no se alcanzó la diferencia estadística significativa probablemente por el tamaño de la muestra, se demostró una tendencia entre ambos grupos. Afirmando la hipótesis respecto al peor pronóstico en estos

pacientes. Datos similares similares a los encontrados en los reportes internacionales en los que se encontro una implicación pronóstica significativa en pacientes con amiloidosis cardiaca y disfunción sistólica del ventrículo derecho.^{26,27}

X. LIMITACIONES

La principal limitación de este estudio además de su diseño de carácter descriptivo, se atribuye al tamaño de la muestra, dificultando un análisis estadístico de mayor peso. Cabe mencionar que la prevalencia real de esta entidad en nuestro instituo pudiera ser mayor de completarse el abordaje diagnóstico en pacientes con amiloidosis sistémica así como en los casos de insuficiencia cardiaca con FEVI preservada y miocardiopatías restrictivas de etiología no especificada, lo que pudiera haber influido en los resultados de este estudio.

XI. CONCLUSIONES

La amiloidosis cardíaca es una enfermedad progresiva, con afeccción biventricular, suele presentarse como una miocardiopatía restrictiva, con datos de insuficiencia cardíaca de FEVI preservada. Debemos de considerar esta entidad en pacientes con engrosamiento de la pared ventricular >12 mm, asociado a insuficiencia cardiaca, estenosis aortica o en presencia de banderas rojas, principalmente en mayores de 65 años, tal y como lo sugiere la sociedad europea de cardiología.

Como observamos en este estudio, los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo derecho a diferencia de los que no la presentaron, suelen ser de edad más avanzada, suelen presentar disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asociada y un peor desenlace clínico, acorde a lo encontrado en otras series de casos reportadas.

Por ello es esencial un diagnóstico temprano para mejorar el pronóstico de nuestros pacientes, antes de encontrarlos en un estadio avanzado de la enfermedad. Para esto debemos tener un alto índice de sospecha clínica y emplear de forma adecuada y sistematizada nuestras herramientas diagnósticas como la resonancia magnética, el ecocardiograma con medición de la mecánica ventricular, la perfusión miocárdica con gammagrafía y la medición de cadenas ligeras tanto en suero como en orina. Las

cuales han ayudado en los últimos años a mejorar el rendimiento y la precisión diagnóstica en estos pacientes, algo esencial para iniciar el tratamiento específico más adecuado.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Martinez-Naharro A, Hawkins P, Fontana M. *Cardiac Amyloidosis.*; 2018. doi:10.7861/clinmedicine.18-2s-s30
2. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid.* 2014;21(4):221-224. doi:10.3109/13506129.2014.964858
3. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2017;135(14):1357-1377. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438
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):1554-1568. doi:10.1093/eurheartj/ehab072
5. Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA, et al. Differential myocyte responses in patients with cardiac transthyretin amyloidosis and light-chain amyloidosis: A cardiac MR imaging study. *Radiology.* 2015;277(2):388-397. doi:10.1148/radiol.2015141744
6. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: Disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation.* 2009;120(13):1203-1212. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334
7. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2012;126(10):1286-1300. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915
8. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2). doi:10.1161/JAHA.113.000098
9. Connors LH, Lim A, Prokaeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid.* 2003;10(3):160-184. doi:10.3109/13506120308998998
10. Alkhawam H, Patel D, Nguyen J, et al. Cardiac amyloidosis: Pathogenesis, clinical context, diagnosis and management options. *Acta Cardiol.* 2017;72(4):380-389. doi:10.1080/00015385.2017.1335034
11. Kyriakou P, Mouselimis D, Tsarouchas A, et al. Diagnosis of cardiac amyloidosis: A systematic review on the role of imaging and biomarkers. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1). doi:10.1186/s12872-018-0952-8
12. Rubin J, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. *Annu Rev Med.* 2020;71:203-219. Accessed July 1, 2022. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052918-020140>

13. Guy CD, Jones CK. Abdominal fat pad aspiration biopsy for tissue confirmation of systemic amyloidosis: specificity, positive predictive value, and diagnostic pitfalls. *Diagn Cytopathol.* 2000;24(3). doi:10.1002/1097-0339(200103)24:3<181::aid-dc1037>3.0.co;2-d
14. Gertz MA, Dispenzieri A, Sher T. Pathophysiology and treatment of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(2):91-102. doi:10.1038/nrcardio.2014.165
15. Brownrigg J, Lorenzini M, Lumley M, Elliott P. Diagnostic performance of imaging investigations in detecting and differentiating cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2019;6(5):1041-1051. doi:10.1002/ehf2.12511
16. Fontana M, Chung R, Hawkins PN. Cardiovascular magnetic resonance for amyloidosis. *Heart Fail Rev.* Published online 2014. doi:10.1007/s10741-014-9470-7
17. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Clinically Suspected Cardiac Amyloidosis. Noninvasive Imaging Compared to Endomyocardial Biopsy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(10):1022-1030. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.049
18. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail.* 2019;6(6):1128-1139. doi:10.1002/ehf2.12518
19. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation.* 2016;133(24):2404-2412. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612
20. Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovascular Pathology.* Published online 2015. doi:10.1016/j.carpath.2015.07.008
21. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, et al. Multiparametric Echocardiography Scores for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(4):909-920. doi:10.1016/j.jcmg.2019.10.011
22. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation.* 2016;133(24):2404-2412. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612
23. 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):2585-2594. doi:10.1093/eurheartj/ehv338
24. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(9):989-995. doi:10.1200/JCO.2011.38.5724
25. 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):3942-3949. doi:10.1002/ehf2.12989
26. Tjahjadi C, Fortuni F, Stassen J, et al. Prognostic Implications of Right Ventricular Systolic Dysfunction in Cardiac Amyloidosis. *American Journal of Cardiology.* Published online 2022. doi:10.1016/j.amjcard.2022.02.048

27. Cappelli F, Porciani MC, Bergesio F, et al. Right ventricular function in AL amyloidosis: Characteristics and prognostic implication. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(5):416-422. doi:10.1093/ejehocard/jer289
28. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar A v., et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. Published online 2020:E7-E22. doi:10.1161/CIR.0000000000000792
29. Venner CP, Lane T, Foard D, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood*. 2012;119:4387-4390. doi:10.1182/blood-2011-10
30. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(4):557-561. doi:10.1038/bmt.2012.170
31. 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):115-123. doi:10.1016/j.jchf.2020.09.011
32. Povar-Echeverría M, Auquilla-Clavijo PE, Povar-Marco BJ, Moreno-Esteban EM, Figueras-Villalba MP. Cardiac amyloidosis: A review of a series of cases. *Arch Cardiol Mex*. 2020;90(3):259-265. doi:10.24875/ACM.19000238
33. Muñoz-Moreno J, Añorga-Ocmin J, Espinola-García S, Aguilar-Carranza C, Alarco-León W. *Artículo Original Amiloidosis Cardíaca: Experiencia En Un Instituto Cardiovascular de Referencia Nacional*.