



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN.

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

**AMILOIDOSIS CARDIACA: CARACTERÍSTICAS DE LA
POBLACIÓN EN UN TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA.

PRESENTA:
MÉDICO JESÚS DÍAZ MARÍN.



TUTOR DE TESIS:
DR. GERARDO VIEYRA HERRERA.

CIUDAD DE MÉXICO.
AGOSTO 2021.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

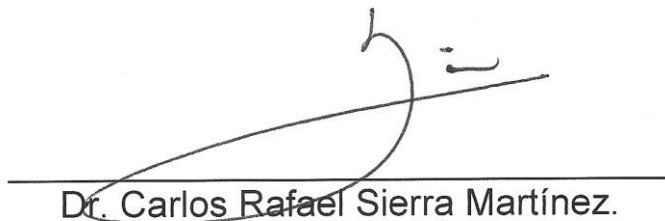
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

Título de tesis

AMILOIDOSIS CARDIACA: CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN UN TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.



Dr. Carlos Rafael Sierra Martínez.
Director de enseñanza.

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dr. Gerardo Vieyra Herrera.
Profesor Adscrito al departamento de Cardiología
Tutor de Tesis



Jesús Díaz Marín.
Residente de tercer año de Cardiología Clínica

Índice

1. Antecedentes	Página 4
2. Planteamiento del problema	Página 11
3. Justificación	Página 11
4. Objetivos	Página 12
5. Material y métodos	Página 12
6. Variables	Página 13
7. Análisis estadístico	Página 14
8. Consideraciones éticas	Página 14
9. Consideraciones financieras	Página 14
10. Resultados	Página 15
11. Discusión	Página 21
12. Conclusiones	Página 24
13. Referencias	Página 25

1. Antecedentes

Introducción

Las amiloidosis son un grupo raro de enfermedades que son el resultado del depósito de material amiloide en el espacio extracelular de diferentes órganos¹.

El depósito de amiloide puede ocurrir por la presencia de proteínas anormales, como sucede en la amiloidosis hereditaria y en la adquirida relacionada a cadenas ligeras (AL), en relación a exceso de una proteína normal, como en la amiloidosis reactiva (AA) y en la amiloidosis relacionada a la diálisis peritoneal por B2-microglobulina, o por otros mecanismos que no están del todo dilucidados y que están relacionados al envejecimiento, como sucede en la variedad salvaje (wild-type) o amiloidosis senil sistémica o a genéticos como en la amiloidosis relacionada a transtiretina (ATTR) o también llamada Cardiomiopatía Familiar Amiloide (CFA)².

Más de 30 proteínas se han identificado y que están relacionadas al amiloide tan solo en el humano, pero se piensa que hay muchas más por identificar y que influyen en el desarrollo y formación del amiloide³.

La amiloidosis cardiaca es por tanto una condición en la cual el espacio extracelular cardiaco es infiltrado por amiloide y que genera una serie de cambios en la fisiología ventricular, es importante destacar que, aunque se hable de amiloidosis cardiaca, ésta se debe concebir como una enfermedad sistémica y no únicamente como una condición aislada, ya que por ejemplo en la amiloidosis AL el involucro renal, cutáneo y neurológico muchas veces coexiste con el daño cardiaco⁴.

Epidemiología

No hay datos sobre la epidemiología de la amiloidosis en México, mucho menos sobre amiloidosis cardiaca, tampoco hay datos sólidos a nivel mundial.

En Estados Unidos, datos contemporáneos, han mostrado que la amiloidosis por transtiretina en su variedad salvaje se llega a identificar en tejido miocárdico hasta en un 20% de las autopsias de pacientes mayores de 80 años que fallecen por insuficiencia cardiaca y se eleva hasta el 50% en personas mayores de 90 años⁵. Por otra parte, en la amiloidosis TTR encontrar depósito de amiloide en el tejido miocárdico no siempre está relacionado a daño ventricular, hasta en dos tercios de paciente con amiloidosis TTR se puede identificar amiloide en el miocardio, pero de éstos hasta un 50% pueden no manifestar involucro ventricular⁶.

La amiloidosis senil (variedad salvaje relacionada a transtiretina) incrementa en frecuencia en personas mayores de 60 años de edad, tiene predilección por el género masculino en relación de 25-50:1.⁷

Por lo anterior se considera que la ATTR variedad salvaje se convertirá en la forma más frecuente de amiloidosis en los Estados Unidos. Además de que la amiloidosis por transtiretina en su variedad salvaje puede ser responsable de hasta un 30% de los cuadros de insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión conservada en personas mayores de 75 años de edad.

La variante Val122Ile es la forma más frecuente de ATTR en Estados Unidos y es prevalente hasta un 3.4% en Afroamericanos.

Se estima que en cerca del 50% de las amiloidosis por cadenas ligeras (AL) existe involucro cardiaco. La amiloidosis primaria (AL) es una enfermedad rara, el primer estudio poblacional sobre amiloidosis primaria reveló una incidencia alrededor del 8.9 casos por cada millón de personas, en Estados Unidos se diagnostican cerca de 2000-2500 casos al año⁸.

La amiloidosis primaria es rara en personas menores de 40 años, es más prevalente en personas mayores de 50 años de edad y no tiene una relación con el género.

Fisiología del amiloide.

Los depósitos de amiloide están compuestos de proteínas fibrilares, éstas tienen un diámetro de entre 7 a 13 nanómetros y una estructura nuclear común que consiste de cadenas beta agrupadas de forma paralela. Todos los depósitos amiloides además de contener estos compuestos fibrilares se componen también en proporción menor de compuestos no fibrilares como glucosaminoglucanos

(GAG) y el componente amiloide P. Todos estos componentes, unidos, forman una compleja estructura, dicha organización, le confiere la propiedad para unirse a la tinción Rojo Congo para producir la característica birrefringencia cuando se observa bajo luz polarizada, hallazgo que sigue siendo el estándar de oro para confirmar la presencia de amiloide a nivel tisular⁹.

La capacidad del amiloide para afectar casi cualquier órgano confiere que las manifestaciones clínicas sean diversas y poco específicas lo que lleva a la dificultad y retraso en el diagnóstico.

La transtiretina o como previamente se denominaba “prealbúmina” es una proteína formada por 127 aminoácidos sintetizada principalmente en el hígado, que también cumple funciones como transportador de tiroxina y proteína de unión a retinoides.

En condiciones normales circula como un homo-tetrámero, por procesos como el envejecimiento o en mutaciones puntuales, los tetrámeros se disocian a monómeros y éstos forman erróneamente fibrillas de amiloide. Partiendo de este principio es que hay dos grupos de amiloidosis por transtiretina, la relacionada a la edad o senil (Wild-type) y la variante familiar o hereditaria¹⁰.

El amiloide en la patología cardíaca

Todas las variedades de amiloidosis cardíaca comparten un fundamento patológico, el espacio extracelular es ocupado por el amiloide, este espacio extracelular se expande y genera rigidez miocárdica sin producir dilatación compensatoria de la cavidad lo que genera la fisiología restrictiva tan característica y que puede llegar a involucrar ambos ventrículos¹¹.

La infiltración de las aurículas por amiloide casi siempre está presente y se asocia a disfunción contráctil, además el amiloide es capaz de infiltrar válvulas, pero sin generar daño orgánico relevante.

Tipos de amiloidosis

Dos tipos primarios de amiloidosis son los que más frecuentemente infiltran el tejido cardíaco, la amiloidosis relacionada a cadenas ligeras o primaria sistémica (AL) y la amiloidosis relacionada a transtiretina (ATTR). La relacionada a transtiretina engloba dos formas o espectros de la enfermedad, aquella con un componente hereditario como en la Cardiomiopatía Familiar Amiloidea (CFA) o la Polineuropatía Familiar Amiloidea (PFA) y otra con un mecanismo esporádico, no hereditario, como en el caso de la Amiloidosis Sistémica Senil (ASS) o también llamada variedad salvaje (wild-type)¹². La amiloidosis también puede ser producida por otros precursores proteicos como la apolipoproteína A1 pero se cree que la prevalencia de esta enfermedad es muy baja.

La amiloidosis AL es un trastorno hematológico de las células plasmáticas, que comparte características con el mieloma múltiple. Es causada por la proliferación anormal de una estirpe de células plasmáticas que producen en forma excesiva la cadena ligera lambda o menos frecuente la cadena kappa. Lo que diferencia a este tipo de amiloidosis en comparación con el mieloma múltiple es la presencia de menos de 20% de células plasmáticas en la médula ósea y ausencia de hipercalcemia o lesiones líticas. Hasta un 5 a 10 % de los pacientes con amiloidosis AL tendrán evidencia de mieloma múltiple agregado.

La amiloidosis AL es una enfermedad multiorgánica en la cual generalmente coexiste daño renal, que se manifiesta por síndrome nefrótico, el corazón por frecuencia es el segundo órgano más afectado, aunque también se encuentran involucrados otros órganos como el sistema nervioso periférico, autónomo, el hígado y tracto gastrointestinal y los tejidos blandos.

En revisiones previas se hacía énfasis en que el involucro cardíaco en la amiloidosis AL la mayor parte de las veces se presenta acompañado de infiltración a otro órgano importante y solo el involucro cardíaco es exclusivo en menos de un 5% de los casos, actualmente se sabe que aunque la prevalencia exacta de amiloidosis AL cardíaca aislada no es del todo conocida, es probable que sea infraestimada por la progresión rápida de los síntomas, el diagnóstico tardío y raro que representa esta enfermedad. Sin tratamiento la amiloidosis cardíaca de esta variedad alcanza una supervivencia de tan solo 6 meses al aparecer signos de insuficiencia cardíaca¹³.

La amiloidosis cardíaca por transtiretina (ATTR) es una cardiomiopatía infiltrativa, donde el depósito insoluble de fibrillas amiloides de transtiretina se aloja en el miocardio. El espectro de síntomas en esta variante es muy amplio, englobando exclusivamente manifestaciones neurológicas o cardíacas.

Las formas hereditarias de esta patología son autosómicas dominantes, se han reconocido cerca de 120 mutaciones que culminan en mutaciones en genes que codifican la transtiretina. Las mutaciones más estudiadas son en los alelos Val30Met que induce neuropatía periférica progresiva tanto sensitiva como motora, otras como la Thr60Ala, Ile68Leu, Leu111Met, Val122Ile causan exclusivamente cardiomiopatía infiltrativa¹⁰.

Mecanismos de daño celular

Aunque tanto la amiloidosis AL como la ATTR se asocian a depósitos fibrilares en el miocardio, en estudios observacionales se ha podido demostrar que la gravedad de la insuficiencia cardiaca en la amiloidosis AL es mayor que la relacionada a transtiretina¹⁴, dichas observaciones se originan de que la primera además del daño por infiltración tiene un componente tóxico que es producido por un incremento en especies reactivas de oxígeno y mecanismos a la alza en la regulación de la oxidación del grupo Hem lo que está asociado a alteración en la contractilidad y en la relajación. Al parecer a nivel celular existe disfunción lisosomal que lleva a alteraciones en los mecanismos encargados de la autofagia y que culminan en la producción mayor de especies reactivas de oxígeno, disfunción celular, alteración en la homeostasis del calcio y eventualmente muerte celular⁵.

Manifestaciones clínicas en amiloidosis

Son pocas las manifestaciones clínicas específicas de la amiloidosis cardiaca, la más frecuente y temprana es la disnea, esta suele aparecer con el ejercicio y que típicamente progresa rápidamente en cuestión de semanas o meses y que se acompaña de edema periférico.

Específicamente en la amiloidosis AL la aparición de edema es multifactorial, en parte relacionado al incremento en las presiones de llenado derechas o relacionado a la hipoalbuminemia asociada al síndrome nefrótico.

La disnea se origina por diversos mecanismos, entre ellos y quizá el más importante la disfunción diastólica, pero las aurículas si bien, se dilatan, también se tornan rígidas lo que contribuye a la disnea con el ejercicio, la infiltración de las mismas también resulta en disfunción, formación de trombos y arritmias. En enfermedad avanzada, puede aparecer síncope con el esfuerzo que está relacionado a gasto cardiaco bajo y fijo¹⁵.

Otros síntomas menos frecuentes incluyen palpitaciones, angina que está relacionada a depósitos de amiloide en pequeños vasos, claudicación mandibular, claudicación de las extremidades.

Respecto a la exploración física es un tanto diferente en comparación con el paciente habitual que padece insuficiencia cardiaca, en la amiloidosis AL se pueden encontrar signos sugestivos de enfermedad sistémica, hasta un 10% tienen macroglosia, los hematomas periorbitarios en presencia de insuficiencia cardiaca son prácticamente patognomónicos de amiloidosis AL¹⁶.

La presión venosa yugular suele encontrarse elevada y se hace evidente su incremento con la inspiración, el denominado signo de Kussmaul, aunque no es exclusiva de este padecimiento.

Durante la auscultación son raros el tercer o cuarto ruido, la disfunción valvular salvo la relacionada a insuficiencia tricuspídea¹⁷. Otros hallazgos que se presentan de forma variable son la hepatomegalia por infiltración o congestión, siendo difícil diferenciar entre una y otra por clínica exclusivamente. El síndrome nefrótico suele acompañar a la amiloidosis AL, la anasarca debida a hipoalbuminemia suele acompañarse de presiones venosas yugulares normales.

Los pacientes con amiloidosis suelen cursar con presiones arteriales bajas por una combinación de bajo gasto cardiaco y resistencias vasculares bajas, se debe sospechar disfunción del sistema nervioso autónomo ante la presencia de hipotensión postural¹⁸.

La neuropatía periférica es característica de tanto amiloidosis AL como ATTR, suele ser simétrica, sensitiva, que involucra a miembros inferiores y en las manos suele ser dolorosa en relación a síndrome del túnel del carpo¹⁹. El antecedente de cirugía por túnel del carpo suele preceder el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en alrededor de 7 a 8 años²⁰.

Evaluación de pacientes con sospecha de amiloidosis con involucro cardiaco.

El diagnóstico de amiloidosis suele requerir de estudios de gabinete, actualmente se tienen más herramientas para llegar al diagnóstico y para demostrar el involucro cardiaco.

La electrocardiografía suele ser una herramienta útil, es muy común encontrar bajo voltaje principalmente en las derivaciones de los miembros acompañado de un eje indeterminado en amiloidosis AL. Pese a encontrar complejos QRS de bajo voltaje la onda P usualmente se encuentra de voltaje normal, pero de morfología no habitual, suele ser de duración prolongada lo que traduce demora en la conducción auricular por infiltración del amiloide²¹.

El bajo voltaje en el electrocardiograma suele preceder a la insuficiencia cardiaca y puede encontrarse incluso antes del incremento en el grosor parietal del ventrículo izquierdo medido por ecocardiografía, dicho hallazgo lo hace un marcador temprano de la enfermedad. Los complejos de bajo voltaje suelen ser menos comunes en la ATTR pese a que existe mayor infiltración por amiloide en el miocardio. Por frecuencia los complejos de bajo voltaje, según las series, se encuentran entre un 46-60% en la AL y entre un 25-40% en la ATTR, sin embargo, en el patrón de pseudoinfarto, otro hallazgo clásico de la amiloidosis cardiaca, en ATTR se eleva hasta 66-69% siendo similar con un 47-69% en la AL²³.

Otro hallazgo clásico en la amiloidosis cardiaca es el patrón de pseudoinfarto, la mayor parte de las veces localizándose en la precordiales V1-V3 y en otras ocasiones las menos frecuentes en la cara inferior.

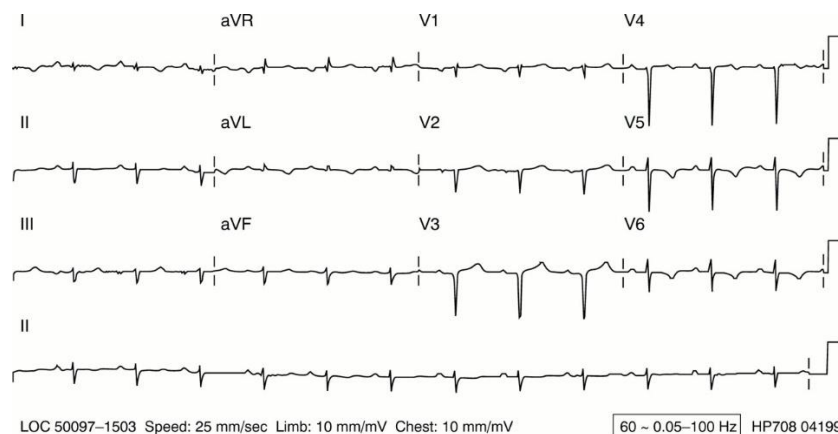


Figura 1. Electrocardiograma con patrón de pseudoinfarto.

Hallazgos ecocardiográficos.

Suele ser característico la hipertrofia concéntrica, que suele involucrar al ventrículo derecho. La pared del ventrículo derecho puede visualizarse más ecogénica en comparación con la verdadera hipertrofia ventricular, el grosor de la pared libre suele ser mayor a 18 milímetros en la ATTR.

En los consensos de amiloidosis está validado que el engrosamiento septal mayor a 12mm en ausencia de estenosis aórtica o hipertensión arterial de larga evolución es el criterio ecocardiográfico que identifica involucro cardiaco en un paciente con amiloidosis AL, se acepta extender este hallazgo a los pacientes con ATTR⁸.

El aparato valvular suele observarse engrosado, aunque no condiciona en la mayor parte de los casos valvulopatía significativa. Ante la presencia de cables de marcapasos, la insuficiencia tricuspídea suele ser más grave, esto por rigidez de los velos por infiltración del amiloide y por la rigidez de la aurícula derecha.

La disfunción contráctil de la aurícula izquierda se aprecia por la ausencia de onda A en el flujograma transmitral en presencia de ritmo sinusal. El Strain de la aurícula suele demostrar acortamiento alterado del atrio en el periodo de su sístole y dificultad para la expansión auricular durante el llenado. Las aurículas también suelen ser sitios de génesis de trombos incluso en ritmo sinusal que en parte se explica por el bajo gasto y por la superficie irregular del endocardio auricular.

El Doppler y el Doppler tisular suelen mostrar en estos pacientes disfunción diastólica, en gran parte de los casos grave, con patrón restrictivo caracterizado con tiempos de desaceleración cortos en el

flujograma transmitral y velocidades bajas en el Doppler tisular de la pared lateral del ventrículo izquierdo. La relación E/e' generalmente supera el 15 y que traduce incremento en las presiones de llenado¹⁴.

El Strain del ventrículo izquierdo suele mostrar un patrón característico, el Strain longitudinal apical suele ser cercano a normal con alteración marcada de las bases, este patrón puede encontrarse tempranamente en la enfermedad. La disfunción contráctil puede ser grave incluso con fracción de expulsión conservada.

El derrame pericárdico es común, la mayor parte de las veces ligero o moderado, el taponamiento pericárdico es raro y si ocurre representa un reto diagnóstico por el ya de por sí incremento en la presión venosa yugular, así como por la rigidez miocárdica que enmascara los colapsos clásicos de las cavidades derechas.

De forma aislada se puede encontrar un patrón infiltrativo atípico, caracterizado por engrosamiento asimétrico septal que condiciona gradiente a nivel del tracto de salida ventricular y que solo puede diferenciarse de una miocardiopatía hipertrófica asimétrica por resonancia magnética cardíaca²⁴.

Resonancia magnética cardíaca.

La resonancia magnética se ha convertido en una herramienta importante tanto para el diagnóstico como el pronóstico en amiloidosis, el reforzamiento tardío con gadolinio para diagnóstico de amiloidosis cardíaca tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 94%¹³.

Además del engrosamiento de ambos ventrículos y la dilatación auricular, la dificultad para nulificar el miocardio tras la inyección de gadolinio y el patrón de reforzamiento no coronario, generalmente subendocárdico visible tanto en el miocardio del ventrículo izquierdo, como en el derecho y en las aurículas, son los dos hallazgos más sugestivos de amiloidosis cardíaca.

La captación de gadolinio en las aurículas es casi exclusivo de esta patología, su presencia se asocia a disfunción contráctil y riesgo de arritmias.

La resonancia magnética cardíaca además ha demostrado en pacientes con amiloidosis cardíaca, diagnosticados por biopsia endomiocárdica, incremento en el volumen extracelular, lo cual es patente incluso en ausencia de reforzamiento tardío con gadolinio, este hallazgo sugiere que la ausencia de reforzamiento tardío en etapas tempranas de la enfermedad no descarta del todo la ausencia de amiloidosis.

Si bien el reforzamiento tardío con gadolinio no es 100% específico para amiloidosis, su presencia está relacionada con el pronóstico, esto se encontró en un estudio que incluía 241 pacientes con amiloidosis clínica y 9 portadores asintomáticos en quienes se encontró un espectro de reforzamiento que iba desde el subendocardio a la transmuralidad, el volumen extracelular se midió a través del mapeo del T1 (T1 mapping) y se encontró que el reforzamiento transmural representaba enfermedad cardíaca avanzada y se predecía muerte a los 2 años del seguimiento, con una razón de riesgo de 4.1.

El mapeo del T1 por sí solo también ha sido relacionado con el pronóstico, en un estudio se encontró que el volumen extracelular promedio en pacientes con amiloidosis cardíaca era cercano al 44% comparado con un 25% de pacientes sanos, el volumen extracelular mayor a 45% se asociaba a una razón de riesgo de muerte del 3.84, por si fuera poco, el T1 medido previo a la administración de contraste (T1 nativo) mayor a 1044 milisegundos tenía una razón de riesgo para mortalidad del 5.39²⁴.

Se han propuesto escalas con el reforzamiento tardío con gadolinio para diferenciar entre ATTR y AL, de los más conocidos el QALE (*Query Amyloid Late Enhancement Score*) en un estudio se encontró una sensibilidad del 82% con especificidad del 76% para diferenciar entre las dos variedades de amiloidosis pero que en estudios más recientes ha fallado en probar su utilidad²⁵.

Diferencias por resonancia magnética cardíaca entre amiloidosis AL y ATTR

Esto se estudió en una serie de 97 pacientes, 46 con amiloidosis AL y 51 con ATTR, se encontró que los pacientes del grupo ATTR tenía índices de masa ventricular izquierda mayores (228 gramos) comparados con el grupo AL (167 gramos), el reforzamiento tardío con gadolinio era más extenso en el grupo ATTR con una transmuralidad cercana al 90% frente al 37%, pese a esto se concluyó que estos hallazgos pueden sugerir una u otra etiología, pero la sobreposición está presente y no debería de usarse la resonancia magnética para diferenciar entre una u otra variante²².

Otros parámetros útiles por resonancia magnética

Mediante resonancia magnética cardíaca también es posible evaluar el volumen extracelular como un porcentaje del total del volumen del ventrículo izquierdo, esto ha sido evaluado en algunas series en relación a la respuesta del miocardio al depósito de amiloide.

Es bien reconocido que la amiloidosis AL cuando involucra el miocardio tiene peor pronóstico que la ATTR, aún con incrementos de la masa ventricular izquierda poco significativos.

Fontana et al. Compararon 92 pacientes con amiloidosis AL contra 242 con ATTR hereditaria y 66 con ATTR variedad salvaje mediante resonancia magnética cardíaca, encontró índices de masa miocárdica más altos en el grupo ATTR además de un 18% de incremento en el espacio extracelular en comparación con el grupo AL y sujetos sanos, estos hallazgos sugieren que existe una verdadera hipertrofia en el miocardio infiltrado por las fibrillas de transtiretina que no se ve en la amiloidosis AL²².

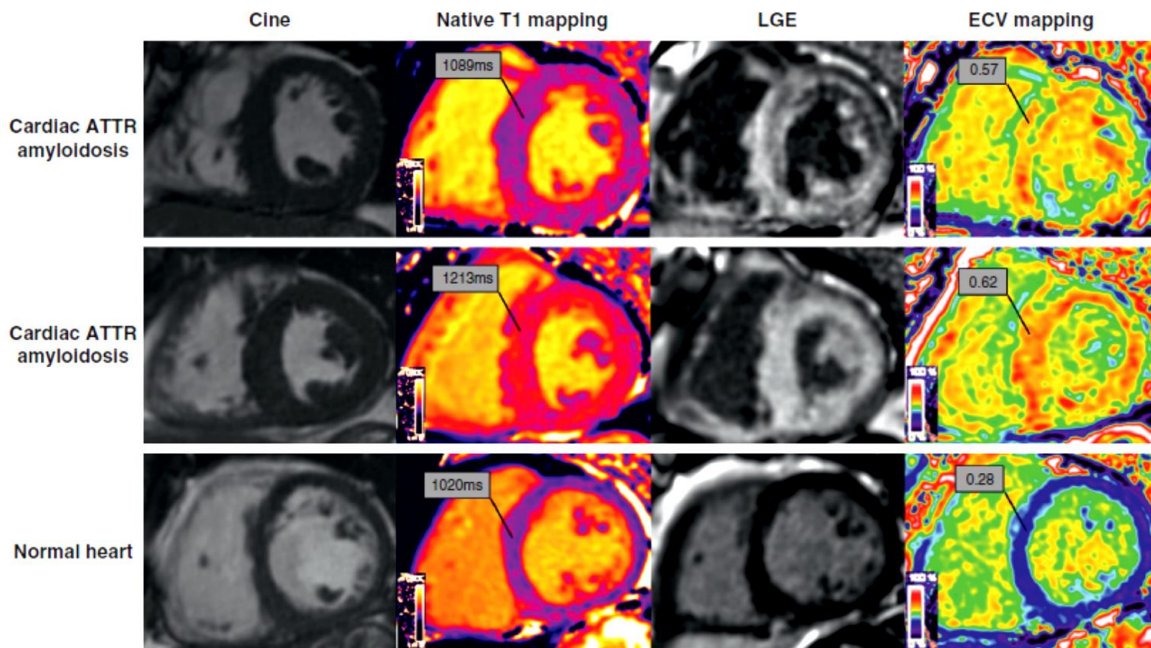


Figura 2. Resonancia magnética Cardíaca: imágenes de cine en ejes cortos que corresponden al mapeo de T1 nativo, fase de inversión-recuperación reforzamiento tardío con gadolinio (RTG) y mapeo del ECV en tres sujetos, el de arriba corresponde a un T1 normal, RTG transmural y valores de ECV elevados que corresponden a ATTR. El de en medio, T1 muy alto, RTG transmural y valores de ECV en ATTR. El inferior T1 normal, sin RTG, mapeo de ECV normal en corazón normal.

Perfusión miocárdica con Tecnecio 99 y pirofosfatos (99mTcPYP)

Desde los años 80 existía interés en el uso de tecnecio 99 con pirofosfato como marcador de amiloidosis cardíaca, sin embargo, no fue hasta hace apenas unos años que se encontró que este radiotrazador es ricamente captado por el tejido miocárdico infiltrado por material amiloide relacionado a transtiretina en comparación con su contraparte en la amiloidosis AL donde la captación es mínima o inexistente¹².

Mediante tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) se aprecia una captación difusa e intensa en el miocardio que se asemeja a la captación o se mayor que la visualizada en las costillas, es muy sensible y específico para ATTR, al grado de que en presencia de hallazgos inespecíficos por ecocardiografía y resonancia magnética cardíaca puede llevar al diagnóstico de miocardiopatía infiltrativa.

Actualmente está aprobado que la ausencia de discrasia hematológica es suficientemente específica para el diagnóstico de ATTR sin ser necesaria la presencia de biopsia endomiocárdica, aunque es importante aclarar que hasta un 20% de los pacientes con ATTR pueden tener una gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) y confundir u orientar el diagnóstico a amiloidosis AL.

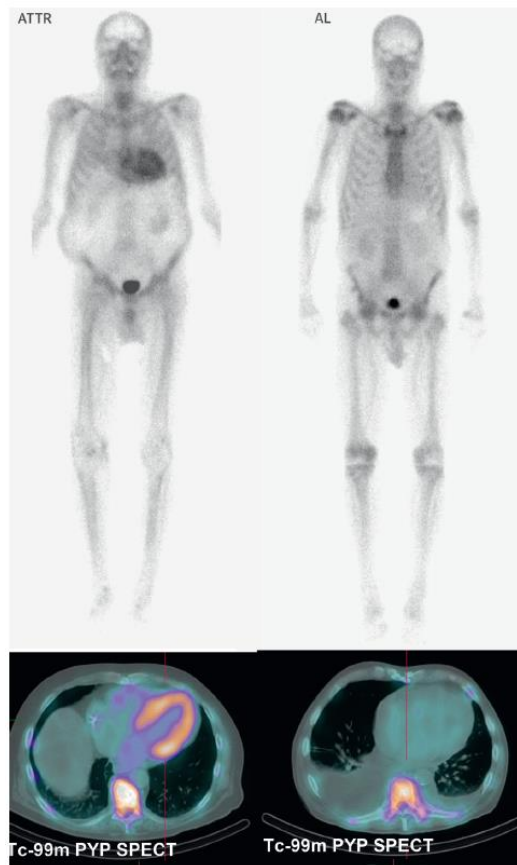


Figura 3. SPECT con Pirofosfatos con el patrón de captación característico en Amiloidosis por Transtiretina (Izquierda)

Otras pruebas diagnósticas.

En ocasiones es necesaria la demostración de material amiloide depositado en los tejidos, muestras biológicas de tejido adiposo periumbilical o endomiocardio. El inconveniente de la biopsia endomiocárdica es su riesgo de complicaciones graves, por lo que actualmente se recomienda se practique en centros con experiencia.

El diagnóstico se hace a través de la tinción con Rojo Congo donde se aprecia el patrón típico de birrefringencia con luz polarizada. Además de que mediante técnicas de inmunofluorescencia, microscopía electrónica se puede identificar el tipo de amiloide infiltrante⁸.

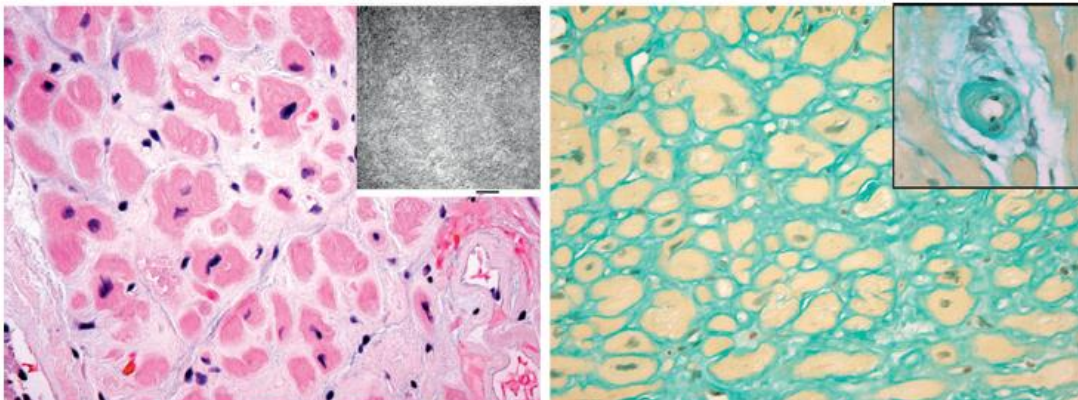


Figura 4. Biopsia Endomiocárdica con tinción de Rojo Congo y Birrefringencia bajo luz polarizada indicativo de presencia de bandas de amiloide.

Pronóstico en amiloidosis Cardíaca.

En amiloidosis el hecho de presentar involucro cardíaco ya es considerado un marcador de mal pronóstico.

Los factores relacionados a mal pronóstico en amiloidosis cardíaca incluyen la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, la presencia de síncope, función ventricular disminuida, dilatación del ventrículo derecho, hipertensión pulmonar, hemodinámica restrictiva, bajo voltaje en precordiales, niveles altos de péptidos natriuréticos, niveles altos de troponinas, gran involucro miocárdico por resonancia magnética.¹⁵

La media de sobrevida en amiloidosis sin tratamiento es de tan solo 13 meses, el involucro cardíaco tiene el pronóstico más pobre, bajando hasta 6 meses la sobrevida después de la aparición de insuficiencia cardíaca. Solo un 5% de los pacientes con amiloidosis primaria (AL) viven más allá de 10 años.

En pacientes con amiloidosis cardíaca, la clase funcional de la New York Heart Association y la disfunción del ventrículo derecho se han identificado como factores independientes de eventos cardiovasculares mayores¹⁶.

2. Planteamiento del problema

La insuficiencia cardíaca es un síndrome caracterizado fundamentalmente por un déficit circulatorio para cubrir las demandas metabólicas y energéticas del organismo. Esta entidad tiene un amplio espectro en su presentación clínica, afecta de manera significativa la calidad de vida, impacta en el entorno psicosocial y familiar y genera una gran demanda de los servicios de salud. Su prevalencia aumenta con la edad, aproximadamente entre 1 y 2 % de la población adulta tiene insuficiencia cardíaca, sin embargo, esta proporción es superior a 10 % en los individuos mayores de 70 años de edad.

El constante aumento en el número de enfermos que padecen insuficiencia cardíaca, especialmente con fracción de expulsión conservada ha impulsado que se conozca mejor dicha entidad y su etiología. La amiloidosis cardíaca es una patología que debe de considerarse en los diagnósticos diferenciales en estos enfermos, todavía se desconoce el impacto de esta enfermedad en el mundo, pero con el pasar de los años se corrobora la mayor incidencia en países desarrollados.

Resulta atractivo conocer el impacto de esta enfermedad en nuestra sociedad, nuestro instituto sigue siendo un referente en patología cardiovascular que cuenta con la infraestructura para abordar esta patología.

3. Justificación

Ha llamado la atención recientemente el cambio en la apreciación de la enfermedad, previamente se consideraba una condición rara, diagnosticada solo en autopsias e intratable cuando se encontraba, sin embargo, en la última década se han hecho grandes avances tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, razón por la cual ha adquirido mayor importancia y se ha diagnosticado con más frecuencia.

Tampoco se sabe del todo, principalmente en población mexicana, que grupos son los más afectados, la edad de presentación de la enfermedad, ni el retraso en el diagnóstico de la enfermedad.

Todo este desconocimiento lleva a que las estrategias terapéuticas disponibles para amiloidosis cardíaca no brinden el beneficio esperado ni tengan un impacto en la sobrevida.

4. Objetivos

Primario: Determinar las principales características clínicas, electrocardiográficas y de gabinete al diagnóstico de amiloidosis cardiaca en la población de un tercer nivel de atención entre los años 2005-2020.

Secundarios:

Determinar la frecuencia de involucro cardiaco en pacientes con amiloidosis.

Determinar la variedad más frecuente de amiloidosis.

Evaluar el género más afectado por la patología.

Evaluar el tiempo desde inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad.

Evaluar la frecuencia de los principales síntomas en pacientes con amiloidosis cardiaca.

Determinar la clase funcional más frecuente al diagnóstico.

Evaluar la participación de otros factores de riesgo asociados a la amiloidosis cardiaca.

Conocer los hallazgos electrocardiográficos más frecuentes.

Conocer los principales hallazgos en resonancia magnética cardiaca, así como el grado de transmuralidad e involucro en otras cavidades además del ventrículo izquierdo.

Determinar la cantidad de pacientes que ameritaron de biopsia endomiocárdica para el diagnóstico.

Evaluar la vigencia de la perfusión miocárdica con pirofosfatos en el diagnóstico de amiloidosis cardiaca.

5. Material y métodos

I. Diseño del Estudio:

Cohorte longitudinal, retrospectiva, descriptiva y retrolectiva.

II. Universo del Estudio.

Pacientes del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con el diagnóstico de amiloidosis de enero del 2005 a diciembre de 2020.

III. Criterios:

De inclusión: pacientes con registro activo en nuestro instituto y en quienes se haya documentado por clínica, imagen, histopatología el diagnóstico de amiloidosis sistémica con involucro cardiaco.

De exclusión: pacientes en quienes no se documentó involucro cardiaco.

De eliminación: aquellos pacientes que no tuvieron seguimiento en nuestro instituto, pacientes con otro tipo de miocardiopatía o en quienes el diagnóstico solo fue de sospecha.

Método

Se realizó una búsqueda en el archivo clínico de nuestro instituto, donde se buscaron los registros de todos los pacientes que tenían el diagnóstico de amiloidosis.

De estos registros de pacientes se buscó la información respecto al diagnóstico de amiloidosis sistémica, los órganos afectados por la enfermedad y si se había realizado búsqueda de involucro cardiaco.

Finalmente, de quienes se corroboró involucro cardiaco se buscó el método por el cual se identificó dicho diagnóstico con la finalidad de tener certeza del diagnóstico de amiloidosis cardiaca.

Posteriormente se recabó información como el género, edad al diagnóstico, antecedentes familiares de amiloidosis, información sobre otras enfermedades como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, autoinmunidad, en lo relacionado a la clase funcional se evaluó el grado de disnea, los síntomas que presentaba al debut de la enfermedad y que incluían disnea,

ortopnea, disnea paroxística nocturna, palpitaciones, síncope, angina, se buscó el registro de signos como edema, neuropatía, macroglosia. Se recabaron los electrocardiogramas al diagnóstico de cada paciente y se recolectaron los hallazgos más significativos.

Se buscó si se había realizado resonancia magnética cardiaca, biopsia endomiocárdica o estudio de SPECT y en el seguimiento se buscó si había citas subsecuentes, nuevos internamientos y la mortalidad durante el seguimiento.

6. Variables

Variables numéricas

- La edad se consideró una variable numérica continua y expresada en años.
- Los diámetros del ventrículo izquierdo en diástole y sístole, el grosor septal, grosor ventricular izquierdo, grosor de la pared libre del ventrículo derecho medidos por resonancia magnética se consideraron variables continuas expresadas en milímetros (mm).
- La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y derecho por resonancia magnética se consideraron variables numéricas, continuas y se expresaron en porcentaje.
- El volumen telediastólico, volumen telesistólico, volumen latido del ventrículo izquierdo medidos por resonancia magnética se consideraron variables numéricas y continuas expresadas en mililitros (ml.)
- El índice de masa del ventrículo izquierdo se consideró variable numérica continua expresada en gramos (gr)
- La separación de hojas por derrame pericárdico medido por resonancia magnética se consideró una variable numérica y continua expresada en milímetros (mm).
- El número de meses en seguimiento se consideró una variable numérica continua expresada en meses.

Variables cualitativas

- El género se consideró una variable cualitativa dicotómica, se expresó en masculino o femenino.
- La presencia de amiloidosis con involucro cardiaco se consideró una variable cualitativa dicotómica y se expresó por presencia o ausencia.
- El tipo de amiloidosis una variable cualitativa categórica, se expresó como variedad AL o ATTR.
- Los antecedentes heredofamiliares relacionados a amiloidosis se consideraron variables cualitativas dicotómicas y se expresaron por ausencia o presencia.
- La presencia de otras enfermedades como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, variable dicotómica se expresó en ausencia o presencia.
- La presencia de autoinmunidad variable cualitativa dicotómica y se expresó como ausencia o presencia.
- La presencia de neuropatía periférica, macroglosia, edema, mieloma múltiple se consideraron variables cualitativas dicotómicas y se expresaron como ausencia o presencia.
- La presencia de síndrome nefrótico o enfermedad renal crónica en diálisis variable cualitativa dicotómica y se expresó como ausencia o presencia.
- Los síntomas como disnea, angina, síncope, palpitaciones, ortopnea, disnea paroxística nocturna se consideraron variables cualitativas dicotómicas y se expresaron como ausencia o presencia.
- La clase funcional se consideró una variable cualitativa ordinal y se expresó en clases del I al IV.
- Los hallazgos electrocardiográficos como fibrilación auricular, flutter auricular, bloqueos auriculoventriculares, bloqueos de rama o fasciculares, taquicardia ventricular, dilatación de

aurícula derecha, izquierda o ambas, imagen de pseudoinfarto, bajo voltaje se consideraron variables cualitativas dicotómicas y se expresaron como ausencia o presencia.

- La realización de resonancia magnética cardíaca una variable cualitativa dicotómica, se expresó por presencia o ausencia.
- Los hallazgos por resonancia magnética cardíaca como reforzamiento intramiocárdico, subendocárdico, difuso o localizado, que involucraba al ventrículo derecho y/o aurículas, así como los trastornos de la movilidad, se consideraron variables cualitativas dicotómicas y se expresaron como ausencia o presencia.
- La realización de biopsia endomiocárdica una variable cualitativa dicotómica, se expresó por presencia o ausencia.
- La realización de estudio de SPECT con pirofosfatos se consideró una variable cualitativa dicotómica, se expresó por presencia o ausencia.
- La mortalidad se consideró una variable cualitativa dicotómica y se expresó como ausencia o presencia.

7. Análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizó con el programa STATA versión 2021.

En el análisis descriptivo, se realizaron medidas de tendencia central para las variables numéricas, con media y desviación estándar para variables de distribución normal, y mediana y rango intercuartilar para variables de distribución no paramétrica de acuerdo al sesgo y la Curtosis; así como porcentajes para las variables cualitativas.

El análisis inferencial para variables numéricas de distribución no paramétrica incluyó pruebas de comparación de medianas con la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para significancia estadística. Así como pruebas de Kaplan Meier para supervivencia global.

8. Consideraciones éticas.

Corresponde a una investigación sin riesgo, es un estudio observacional y descriptivo, por lo que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio.

9. Consideraciones financieras.

No se requirió ningún recurso financiero, debido a que no se modificaron las intervenciones que normalmente se realizan en estos pacientes.

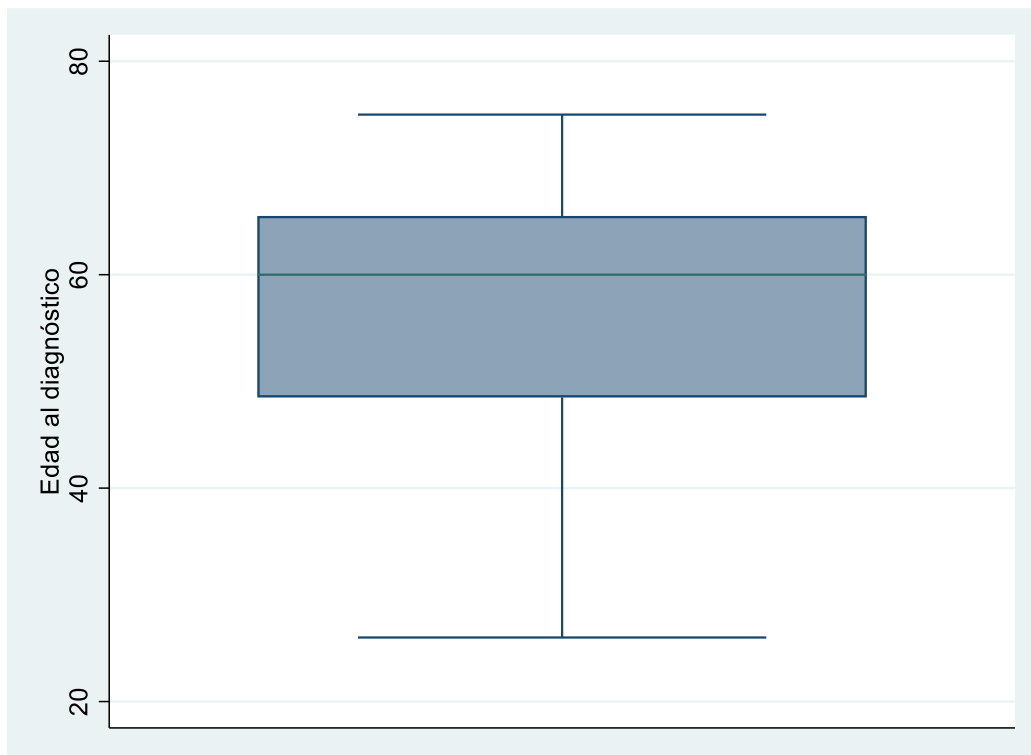
10. Resultados

Se realizó una búsqueda en el archivo clínico del instituto de pacientes con diagnóstico de amiloidosis del año 2005 a 2020, se encontraron un total de 38 pacientes de los cuales solo 20 tenían involucro cardiaco y diagnóstico de amiloidosis cardiaca.

Análisis de la población

Edad al diagnóstico

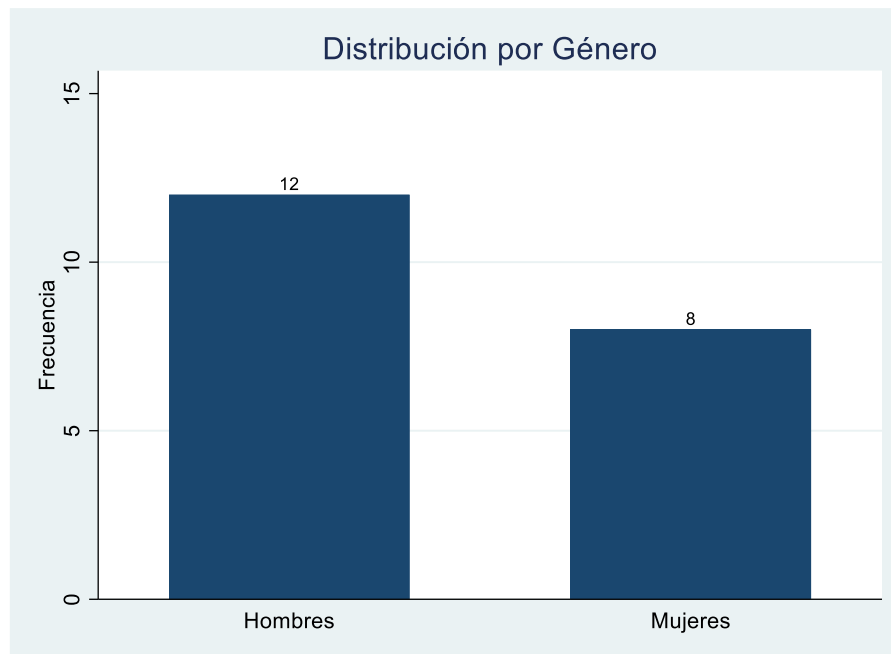
La media de edad fue de 56.45 años con desviación estándar de 12.07.



Gráfica 1: Edad al diagnóstico de Amiloidosis Cardiaca.

Género

Del total de la población estudiada un 40% correspondió a mujeres (8/20) y un 60% correspondió a hombres (12/20).



Gráfica 2: Distribución de la población con base al género.

Tiempo en meses desde el inicio de los síntomas al diagnóstico

La mediana fue de 12.7 meses con rango intercuartilar de 1 a 60 meses.

Antecedentes familiares de cardiomiopatía

Ninguno de los 20 pacientes contaba con antecedentes familiares.

Antecedentes de Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial Sistémica, Cáncer, Síndrome nefrótico, enfermedad renal crónica en diálisis y asociación con enfermedades autoinmunes

Un 15% de la población tenía Diabetes Mellitus tipo 2 (3/20), un 30% tenía hipertensión arterial sistémica (6/20), un 5% tenía el antecedente de neoplasia maligna (1/20), un 40% de los pacientes tenían síndrome nefrótico (8/20), un 30% de los pacientes estaban en diálisis al momento del diagnóstico (6/20), un 5% contaba con una enfermedad autoinmune concomitante (1/20).

Clase funcional de la New York Heart Association al diagnóstico

Un 10% de los pacientes tenía clase funcional 1 (2/20), un 45% de los pacientes estaban en clase funcional 2 (9/20), un 20% estaban en clase funcional III (4/20) y un 25% se encontraban en clase funcional IV (5/20).

Síntomas y signos al diagnóstico.

Un 90% de los pacientes tenía disnea (18/20), un 20% tenían angina (4/20), un 10% presentaron síncope (2/20), un 5% tenían palpitaciones (1/20), un 55% tenían ortopnea (11/20), un 50% tenían disnea paroxística nocturna (10/20), un 80% manifestaron edema (16/20), un 25% tenían neuropatía periférica (5/20), un 10% tenían mieloma múltiple (2/20), ninguno de los pacientes presentó macroglosia (0/20).

Principales hallazgos electrocardiográficos.

Un 25% de los pacientes tenían bloqueo de la rama derecha del Haz de His (5/20), un 10% un bloqueo del fascículo anterior del Haz de His (2/20), un 5% presentaban fibrilación auricular (1/20), un 5% presentó bloqueo auriculoventricular completo (1/20), un 10% presentó bloqueo auriculoventricular de primer grado (2/20), un 15% presentó dilatación de la aurícula derecha (3/20), un 20% presentó dilatación de la aurícula izquierda (4/20), un 45% presentó complejos de bajo voltaje (9/20), un 40% presentó imagen de pseudoinfarto (8/20).

Pacientes con Resonancia magnética cardiaca, Tomografía por emisión simple de fotones con pirofosfatos (SPECT) o biopsia endomiocárdica.

Un 80% de los pacientes contaban con estudio de resonancia magnética cardiaca (16/20), 15% de los pacientes contaban con SPECT con pirofosfatos (3/20) y un 15% contaban con biopsia endomiocárdica (3/20).

Hallazgos por resonancia magnética cardiaca.

Patrón de reforzamiento: el 50% tenía reforzamiento intramiocárdico (8/16) y el 50% tenía subendocárdico (8/16), en el 81.25% de los casos el reforzamiento era difuso (13/16), en aquellos en donde era localizado en un 6.25% de los casos se encontraba en la pared anterior (1/16), 6.25% en la pared septal (1/16) y un 6.25% en la pared lateral (1/16).

En el 50% de los casos el reforzamiento involucraba al ventrículo derecho (8/16), en un 6.25% involucraba la aurícula izquierda (1/16) y en un 31.25% el reforzamiento era en ambas aurículas (5/16).

En un 25% de los casos el reforzamiento era transmural (4/16).

Diámetro de cavidades, volúmenes, masa y función ventricular.

Se encontró en las mediciones del ventrículo izquierdo un diámetro diastólico de 42.18mm con un mínimo 33 y un máximo de 56mm. En sístole un diámetro promedio de 30.06mm con un mínimo de 21 y un máximo de 48mm, el grosor del septum en promedio tenía 16.12mm con un mínimo de 6 y máximo de 21mm, la pared lateral del ventrículo 15.87mm con una desviación estándar de 8.

Se calculó un volumen telediastólico promedio de 98.88ml con una desviación estándar de 41.4, se encontró un volumen telesistólico promedio de 47.55ml con una desviación estándar de 23.3. El volumen latido promedio fue de 51.23ml con un mínimo de 20.8 y un máximo de 154ml.

Se encontró una masa ventricular promedio de 157.46 gramos con una desviación estándar de 58.33.

Se encontró una fracción de expulsión promedio de 50.81% con un mínimo de 30 y un máximo de 72%.

En lo relacionado al ventrículo derecho se encontró un diámetro diastólico promedio de 36.62mm con un mínimo de 29 y un máximo de 52mm. En sístole un diámetro promedio de 27.87mm con un mínimo de 13 y un máximo de 41mm. Se encontró un grosor promedio de la pared libre del ventrículo derecho en 6.21mm con una desviación estándar de 2.44. Se encontró una fracción de expulsión promedio de 45.16% con un mínimo de 32 y un máximo de 64%.

Un 75% de los pacientes tenían hipocinesia generalizada (12/16), ninguno tenía trastornos de la movilidad segmentarios.

Derrame pericárdico.

Se encontró ausencia de derrame pericárdico en un 31.25% del total (5/16), el promedio de separación de hojas fue de 12.54mm con un mínimo de 5 y un máximo de 30mm.

Variables en la población	Promedios (%) n= 20
Género	
Femenino	8 (40%)
Masculino	12 (60%)
Edad al diagnóstico	56.45 años (DE 12.07)
Tiempo desde inicio de síntomas al diagnóstico.	12.7 meses (1-60 meses)
Antecedentes familiares de miocardiopatía	0
Antecedente de Diabetes Mellitus tipo 2	3 (15%)
Antecedente de Hipertensión Arterial Sistémica	6 (30%)
Antecedente de Cáncer	1 (5%)
Antecedente de enfermedad autoinmune	1 (5%)
Síndrome nefrótico	8 (40%)
Enfermedad renal crónica en diálisis	6 (30%)
Variedad de amiloidosis	
Amiloidosis por cadenas ligeras (AL)	17 (85%)
Amiloidosis por Transtiretina (ATTR)	3 (15%)
Síntomas y signos	
Disnea	18 (90%)
Angina	4 (20%)
Síncope	2 (10%)
Palpitaciones	1 (5%)
Ortopnea	11 (55%)
Disnea paroxística nocturna	10 (50%)
Edema	16 (80%)
Neuropatía periférica	5 (25%)
Mieloma Múltiple	2 (10%)
Clase funcional al diagnóstico	
I	2 (10%)
II	9 (45%)
III	4 (20%)
IV	5 (25%)
Hallazgos electrocardiográficos	
Bloqueo de rama derecha de Haz de His	5 (25%)
Bloqueo del fascículo anterior del Haz de His	2 (10%)
Fibrilación auricular	1 (5%)
Bloqueo auriculoventricular completo	1 (5%)

Bloqueo auriculoventricular de primer grado	2 (10%)
Dilatación de la aurícula derecha	3 (15%)
Dilatación de la aurícula izquierda	4 (20%)
Complejos de bajo voltaje	9 (45%)
Imagen de Pseudoinfarto	8 (40%)
Estudios de gabinete empleados	
Resonancia magnética cardiaca	16 (80%)
Tomografía por emisión simple de fotones con pirofosfatos	3 (15%)
Biopsia endomiocárdica	3 (15%)
Hallazgos en Resonancia Magnética	
<i>Patrón de reforzamiento</i>	
Intramiocárdico	8 (50%)
Subendocárdico	8 (50%)
Difuso	13 (81.25%)
Localizado	3 (18.75%)
Pared anterior	1 (6.25%)
Pared septal	1 (6.25%)
Pared lateral	1 (6.25%)
Involucro ventrículo derecho	8 (50%)
Involucro aurícula izquierda	1 (6.25%)
Involucro de ambas aurículas	5 (31.25%)
Reforzamiento transmural	4 (25%)
Diámetro diastólico VI	42.18mm (33-56mm)
Diámetro sistólico VI	30.06mm (21-48mm)
Grosor septum	16.12mm (6-21mm)
Grosor pared lateral VI	15.87mm (DE 8)
Volumen telediastólico VI	98.88ml (DE 41.40)
Volumen telesistólico VI	47.55ml (DE 23.3)
Volumen latido VI	51.23ml (20.8-154ml)
Masa ventricular izquierda	157.46gr (DE 58.33)
Fracción de expulsión VI	50.81% (30-72%)
Diámetro diastólico VD	36.62mm (29-52mm)
Diámetro sistólico VD	27.87mm (13-41mm)
Grosor pared libre VD	6.21mm (DE 2.44)
Fracción de expulsión VD	45.16% (32-64%)
Ausencia derrame pericárdico	5 (31.25%)
Promedio separación de hojas	12.54mm (5-30mm)
Presencia de trastornos de la movilidad	12 (75%)

Tabla 1. Características de la población. *DE: desviación estándar.

Abandono

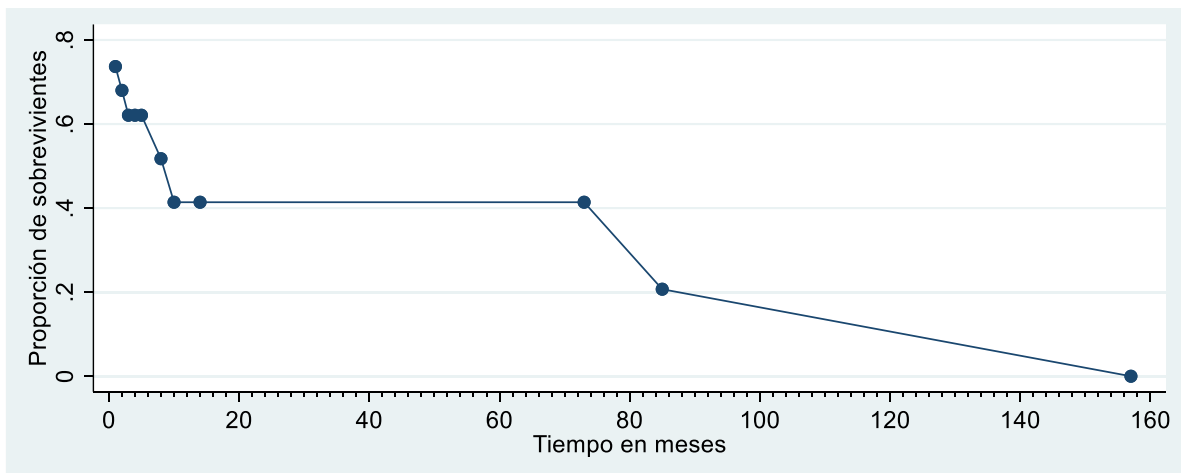
En el seguimiento de pacientes con amiloidosis cardiaca se perdieron un total de 6 pacientes que corresponde a un 30% del total de la población estudiada.

Mortalidad

Se encontró una mortalidad del 55% durante todo el seguimiento (11/20), un 25% de los pacientes fallecieron durante el internamiento donde se llegó al diagnóstico.

Mortalidad en el seguimiento					
Tiempo (meses)	Población	Casos muerte	Pérdidas	% sobrevida	% mortalidad
0	20	5	2	73.68	0.3
1	13	1	0	68.02	0.3
2	12	1	1	62.1	0.8
3	10	0	2	62.1	0.8
4	8	0	2	62.1	1
7	6	1	0	51.75	1.2
9	5	1	0	41.4	1.8
13	4	0	1	41.4	1.8
72	3	0	1	41.4	1.8
84	2	1	0	20.7	1.8
156	1	1	0	0	100

Tabla 2. Mortalidad durante el seguimiento.



Gráfica 3. Kaplan Meier de supervivencia.

11. Discusión

La amiloidosis sigue siendo una enfermedad relativamente rara, en las últimas décadas gracias a los avances en el diagnóstico, a la mayor expectativa de vida de la población y al mayor conocimiento que se tiene de esta enfermedad ha sido posible llegar a diagnosticarla con mayor frecuencia, sin embargo, el diagnóstico se sigue haciendo en etapas avanzadas de la enfermedad. Por otra parte, la amiloidosis cardiaca representa todavía una entidad de mayor dificultad para el diagnóstico, sigue siendo una entidad poco diagnosticada, infravalorada y con un pronóstico poco favorable en los enfermos. Gran parte de lo que se conoce de la enfermedad en un principio fue a través de series de casos, pocos pacientes, mucha información de hallazgos en autopsias y en algunas poblaciones en particular. Del total de 38 casos que encontramos a lo largo de 15 años en los registros del instituto resulta llamativo que solo en 20 de ellos se encontró involucro cardiaco, de entre las razones para abordar este hallazgo se pueden considerar la falta o fragmentación de conocimiento sobre la enfermedad que se tenía años atrás, el no tener en mente el diagnóstico de amiloidosis cardiaca y que por lo tanto no se realizó la búsqueda intencionada, además de que todavía hoy en día muchas veces se piensa que asignar el diagnóstico de amiloidosis con involucro cardiaco condena a los enfermos a meses de vida, todas razones que ocasionan no llegar al diagnóstico²⁵. En las series de casos más grandes al interrogar a los pacientes se ha encontrado que el diagnóstico de amiloidosis cardiaca se sospecha hasta la quinta visita al médico o internamiento en un 17% de los casos, hasta un 50% de los pacientes con ATTR de origen genético y un 39% de los casos de ATTR variedad salvaje se emite un diagnóstico incorrecto que conlleva a un tratamiento erróneo.²⁶

De la población estudiada, el 60% pertenecen al género masculino, probablemente se encuentre en relación a la variedad predominante, la cual en un 85% era AL. En el análisis de los 3 casos de ATTR en nuestra cohorte, 2 de ellos pertenecían al género masculino y que apoya lo que reporta la literatura con preferencia por el género masculino en razón de más de 20:1.²⁷

Respecto a la edad al diagnóstico encontramos un promedio de edad de 56.45 años, una media discretamente menor a la reportada en la literatura pero que se respalda en que la mayor parte de la población estudiada pertenecía a casos de amiloidosis primaria (AL) y un caso de ATTR fue por mutación en gen de la transtiretina y se presentó en un paciente de 26 años. En estudios poblacionales en Estados Unidos se han encontrado promedios de edad al diagnóstico mayores a los 65 años, es importante mencionar que en dichas cohortes hay homogeneidad de ambas variantes AL y ATTR, la amiloidosis por transtiretina en su variedad salvaje suele presentarse en pacientes mayores y se vuelve más prevalente en mayores de 75 años.²⁸ Se encontró un promedio de 12.7 meses desde el inicio de los síntomas al diagnóstico lo que refleja el retraso en el diagnóstico lo que puede influir directamente en la sobrevida, está bien descrito que el diagnóstico en pacientes ambulatorios suele hacerse hasta después de la quinta visita, muchos pacientes en un principio se tratan como insuficiencia cardiaca congestiva y el tratamiento médico expectante retrasa el diagnóstico y en esta población suele ser inefectivo y pueden inclusive causar mayor deterioro clínico como es el caso de la terapia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, beta-bloqueadores y digoxina²⁹.

Se investigó sobre la presencia de comorbilidades, al tratarse de población relativamente joven la prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas fue baja, pero se encontró hasta un 30% de la población tenía hipertensión arterial sistémica hallazgo raro en los estudios poblacionales de amiloidosis, aquellos pacientes hipertensos en su evolución suelen mostrar mejoría en sus cifras de presión arterial de forma espontánea tras el diagnóstico de amiloidosis³⁰. Un 40% de la población presentaba síndrome nefrótico y un 30% enfermedad renal crónica en diálisis estos hallazgos en relación al predominio de amiloidosis primaria en la cohorte, también es llamativo que algunos pacientes de la cohorte debutaban con síndrome nefrótico y su primer valoración fue con un enfoque dirigido a la patología renal, las recomendaciones actuales incluyen a la amiloidosis como uno de los

diagnósticos diferenciales en pacientes que se presentan con insuficiencia cardíaca y síndrome nefrótico³¹.

En lo relacionado a la presentación clínica, todos los pacientes se manifestaron con síntomas relacionados a congestión pulmonar y visceral, la disnea el síntoma más frecuente en la cohorte y el edema el signo más frecuente en la presentación apoyan este hallazgo, también es cierto que al tratarse de un centro de referencia en patología cardiovascular, muchos de los casos eran enviados con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca y tras investigar el origen de la patología cardiovascular se encontraba amiloidosis. En centros no especializados quizá la incidencia sea mayor y muchos casos no se diagnostique oportunamente al no contar con herramientas especializadas para el diagnóstico¹³. La clase funcional al diagnóstico predominantemente estadios II y III refuerza que el diagnóstico se hace en etapas avanzadas, de los 5 pacientes que se presentaron en clase IV un 60% (3/5) fallecieron en el internamiento donde se llegó al diagnóstico, un 80% eran mayores de 60 años y solo un 20% se encontraban en diálisis, en amiloidosis cardíaca por amiloidosis primaria el inicio de terapias de soporte renal principalmente con hemodiálisis se complica por la hipotensión persistente que manifiestan los pacientes, mayores tasas de sangrado gastrointestinal y mayor dificultad para mantener la permeabilidad de los accesos vasculares³², pacientes con amiloidosis primaria e involucro renal que llegan a terapia de reemplazo renal alcanzan una esperanza de vida menor al año³³.

Los hallazgos electrocardiográficos más frecuentemente relacionados son la imagen de pseudoinfarto y los complejos de bajo voltaje, en nuestra cohorte se encontraron en un 45% de los casos complejos de bajo voltaje y en 40% imagen de pseudoinfarto. Un 15 y 20% de los casos presentaban hallazgos sugestivos de dilatación auricular derecha e izquierda respectivamente que no está relacionado con los hallazgos por resonancia magnética cardíaca donde todos los pacientes tenían dilatación de ambas aurículas, la prolongación en tiempo de la onda P va más en relación al retraso en la conducción a través del tejido auricular infiltrado por amiloide, suele ser de características normales³⁴.

Al tratarse de un centro de referencia y tener gran disponibilidad de estudios de gabinete complementarios, hasta un 80% de los pacientes tienen un estudio de resonancia magnética cardíaca que apoya el diagnóstico de amiloidosis cardíaca. Un 15% ameritó SPECT con pirofosfatos para confirmación de ATTR y un 15% de los casos ameritaron biopsia endomiocárdica. La biopsia endomiocárdica es un procedimiento que no está libre de complicaciones de ahí que un caso falleció como complicación de la biopsia, se sigue recomendando su realización en centros experimentados y cuando con los otros auxiliares no se llegue a un diagnóstico definitivo, su principal utilidad es en esos casos donde se trate de amiloidosis cardíaca sin involucro a otros órganos y en donde los estudios de imagen no son concluyentes, a diferencia de la sarcoidosis cardíaca, en la amiloidosis parece no ser problemático el muestreo ya que la infiltración por amiloide suele ser generalizada³⁵.

Por resonancia magnética cardíaca se encontraron patrones de reforzamiento tanto intramiocárdico (50%) como subendocárdico (50%), la mayor parte de los casos eran reforzamientos difusos del ventrículo izquierdo (81.25%), hasta un 50% de los casos tenían reforzamiento en el ventrículo derecho y casi una tercera parte (31.25%) en las aurículas, estos hallazgos refuerzan la idea de que la amiloidosis cardíaca infiltra de forma global al miocardio, el reforzamiento tardío refleja la expansión del intersticio, el tipo más frecuente de reforzamiento es el subendocárdico circunferencial en la variante AL mientras que en la ATTR el reforzamiento suele ser difuso mayormente intramiocárdico o transmural³⁶. Encontramos una cuarta parte de los casos con reforzamiento transmural del miocardio, 75% pertenecían a la variante AL y el resto a la ATTR, hallazgo inverso a lo reportado en la literatura que reporta tasas de hasta el 90% en la variante por transtiretina contra un 37% reportado en la primaria¹⁶, sin embargo encontrar reforzamiento transmural en las variantes AL se asociaba a peores desenlaces con sobrevida a 24 meses del 45% en la variante AL contra un 65% en la ATTR, el reforzamiento transmural refleja amiloidosis cardíaca en fase avanzada y es

aceptado como un factor de riesgo independiente a los niveles de NT-pro BNP o la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo²⁷.

Respecto a los índices de masa ventriculares, la variedad ATTR está asociada a índices de masa mayores y a mayores volúmenes ventriculares³⁷, los derrames pericárdicos son más comunes en la variante AL, en nuestra serie no hubo diferencia entre ambos grupos.

Otros parámetros como el mapeo del T1 mediante la adquisición del T1 nativo y el cálculo del volumen extracelular (ECV) se han estudiado desde el 2012 como herramientas para el diagnóstico de enfermedades que afectan de forma difusa al miocardio³⁸. Actualmente son considerados parámetros valiosos en el diagnóstico de amiloidosis cardiaca variedad ATTR, tienen la ventaja de no requerir la administración de contraste para su valoración lo cual resulta útil en pacientes que tienen contraindicación para la administración de gadolinio, tendría el inconveniente de que en pacientes con gran infiltración del miocardio pudieran arrojar datos discordantes. Ambos parámetros correlacionan con mortalidad en esta población, sin embargo, solo el ECV es considerado un factor predictivo independiente de pronóstico¹⁹. Desgraciadamente en los protocolos previos al 2015 en el instituto no se determinaba de forma sistematizada el mapeo del T1 por lo que solo se cuentan con estas variables en únicamente 4 casos de la cohorte.

Los inconvenientes de nuestro trabajo se atribuyen a la pequeña muestra, lo que dificultó realizar un análisis inferencial con mayor peso, se encontró casi una tercera parte de pacientes que perdieron el seguimiento, hallazgo frecuente en cohortes de amiloidosis, esto dificulta el poder conocer más sobre desenlaces, hospitalizaciones y causas de muerte. Al ser un centro de referencia se tiene invariablemente sesgo por patología cardiovascular, por tanto, las herramientas para el diagnóstico siguen estando al alcance de pocos centros en nuestro país lo que hace que la situación de esta enfermedad sea difícil de valorar.

12. Conclusiones

La amiloidosis cardiaca es una enfermedad conocida desde hace varias décadas, pero de la cual se siguen entendiendo en el presente los mecanismos causales de enfermedad lo que ha permitido grandes avances en el diagnóstico y en el tratamiento.

Diversos factores siguen contribuyendo a que la enfermedad sea poco difundida e infravalorada. Hoy en día todavía no tiene la aceptación global que le corresponde pese a su marcado incremento en incidencia principalmente en países desarrollados y con acceso generalizado a los sistemas de salud.

Pese a ser estudiada en algunos grupos poblacionales en específico, principalmente la variante ATTR de origen mutacional, es una enfermedad prevalente en población mexicana. Es una enfermedad que en su variante AL afecta por igual a hombres y mujeres, pero la variante ATTR afecta principalmente a hombres. Debe de ser considerada como una de las causas de insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión conservada en población mayor de 75 años de edad y debe de buscarse de forma sistemática en pacientes con amiloidosis primaria en el contexto apropiado.

La resonancia magnética cardiaca es una herramienta que permite el diagnóstico en la mayoría de los casos y que al día de hoy puede ser útil incluso sin la utilización de medio de contraste, sin embargo, se puede obtener información valiosa de otras herramientas como el ecocardiograma, principalmente para el tamizaje, y de la perfusión miocárdica con pirofosfatos.

El diagnóstico temprano de esta enfermedad puede mejorar la sobrevida y quizá mejorar la calidad de vida en los afectados, ofrecer terapias moduladoras en estadios tempranos de la enfermedad parece ofrecer el mayor beneficio, de lo contrario está demostrado que la sobrevida sin tratamiento es cercana a 6 meses.

13. Referencias

1. Sukhdeep Bhogal, et al. **Cardiac Amyloidosis- An Updated Review with Emphasis on Diagnosis and Future Directions.** *Current Problems in Cardiology.* S0146-2806(17)30070-1.
2. Rodney H. Falk, et al. **AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis. A Review of Diagnosis and Therapy.** *Journal of American College of Cardiology.* 2016. ISSN: 0735-1097
3. Maleszewski JJ, **Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing,** *Cardiovasc Pathol* (2015).
4. Ana Martinez-Naharro, Philip N Hawkins y Marianna Fontana. **Cardiac amyloidosis.** *Clinical Medicine* 2018 V107I 1V80, I N170, 2N
5. Julien Ternacle et al. **Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis.** *Journal of the American College of Cardiology.* Vol. 74, NO. 21, 2019
6. Cornwell GG et. al, **Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation.** *Am J Med.* 1983; 75:618–623.
7. Tanskanen M, et al. **Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: A population based autopsy study.** *Ann Med.* 2008; 40:232–239.
8. Ng B, Connors LH, et al. **Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: A comparison with light chain-associated amyloidosis.** *Arch Intern Med.* 2005;165:1425–1429.
9. Ashutosh D Wechalekar, et al. **Systemic amyloidosis. Seminar.** *The Lancet.* 2015.
10. Frederick L. Ruberg y John L. Berk. **Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis.** *Circulation.* 2012 September 4; 126(10): 1286–1300.
11. Julien Ternacle, et al. **Causes and Consequences of Longitudinal LV Dysfunction Assessed by 2D Strain Echocardiography in Cardiac Amyloidosis.** *Journal of the American College of Cardiology; Cardiovascular Imaging.* ISSN 1936-878X
12. Morie A. Gertz et al. **Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis.** *Journal of the American College of Cardiology.* ISSN 073 - 097
13. Vogelsberg H, et al. **Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy.** *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 1022–1030.
14. Rodney H. Falk y C. Cristina Quarta. **Echocardiography in cardiac amyloidosis.** *Heart Fail Rev.* DOI 10.1007/s10741-014-9466-3
15. Bodez D, Ternacle J, Guellich A, et al. **Prognostic value of right ventricular systolic function in cardiac amyloidosis.** *Amyloid.* 2016 Sep. 23(3):158-67.
16. Raina Sameer, et al. **Prognostic value of Late Gadolinium Enhancement CMR in Systemic Amyloidosis.** *Journal of the American College of Cardiology; Cardiovascular Imaging.* Vol.9, NO. 11, 2016
17. Paul R. Scully, et al. **Identifying Cardiac Amyloid in Aortic Stenosis ECV Quantification by CT in TAVR Patients.** *Journal of the American College of Cardiology; Cardiovascular Imaging.* Vol.13, NO. 10, 2020
18. Selma F. Mohammed, et al. **Left Ventricular Amyloid Deposition in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction.** *Journal of the American College of Cardiology; Heart Failure.* ISSN 2213-1779
19. Ana Martinez-Naharro, et al. **Native T1 and Extracellular Volume in Transthyretin Amyloidosis.** *Journal of the American College of Cardiology; Cardiovascular Imaging.* Vol.12, NO. 5, 2019.
20. Martha Grogan, et al. **Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System.** *Journal of the American College of Cardiology.* ISSN0735-1097

21. Sameer Raina, et al. **Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement CMR in Systemic Amyloidosis.** *Journal of the American College of Cardiology; Cardiovascular Imaging.* ISSN 1936-878
22. Brett W. Sperry, et al. **Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release.** *Journal of the American College of Cardiology.* VOL. 72, NO. 17, 2018
23. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, et al. **The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement.** *QJM.* 1998 Feb. 91(2):141-57.
24. Hiroyuki Yamamoto y Tomoki Yokochi. **Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment.** *European Society of Cardiology; Heart Failure* 2019; 6: 1128–1139. DOI: 10.1002/ehf2.12518
25. González-López E, López-Sainz Á, García-Pavia P. **Diagnosis and treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. Progress and hope.** *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:991–1004.
26. Lousada I, et al. **Amyloidosis research consortium cardiac amyloidosis survey: results from patients with ATTR amyloidosis and their caregivers.** *Orphanet J Rare Dis* 2017;2
27. Fontana M, et al. **Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis.** *Circulation* 2015;132:1570–9.
28. Muchtar E, et al. **Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death.** *Blood.* 2017;129:2111–2119.
29. Aus dem Siepen, et al. **Standard heart failure medication in cardiac transthyretin amyloidosis: useful or harmful?.** *Amyloid* 2017;24:132–3.
30. Bernardi L, et al. **Widespread cardiovascular autonomic dysfunction in primary amyloidosis: does spontaneous hyperventilation have a compensatory role against postural hypotension?.** *Heart.* 2002; 88: 615–621.
31. Jaskanwal Sara, et al. **Amyloidosis: a unifying diagnosis for nephrotic síndrome and congestive cardiac failure.** *BMJ Case Rep.* 2018.
32. Gertz MA, et al. **Dialysis support of patients with primary systemic amyloidosis. A study of 211 patients.** *Arch Intern Med* 1992; 152: 2245–2250
33. Pierre Ronco y Pierre Auconturier. **Renal Involvement in AL amyloidosis: the facts, the promise and the hope.** *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24: 2967–2969
34. Cheng, et al. **The Findings of Electrocardiography in Patients with Cardiac Amyloidosis.** *ANE. Wiley.* 2013. Vol 18 No 2.
35. Eloisa Arbustini, et al. **Cardiac immunocyte-derived (AL) amyloidosis: An endomyocardial biopsy study in 11 patients.** *American Heart Journal.* Volume 130, Issue 3, Part 1, September 1995
36. Dzung Jason, et al. **Patterns of late gadolinium enhancement in 94 patients with AL or transthyretin cardiac amyloidosis.** *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2012. 14(Suppl 1):087.
37. Jason N Dzung, et al. **CMR-Based Differentiation of AL and ATTR Cardiac Amyloidosis.** *Journal of the American College of Cardiology; Cardiovascular Imaging.* 2014. Vol 7, No 2.
38. Javier Sanz, et al. **Mapeo miocárdico con resonancia magnética cardiaca: valor diagnóstico de las nuevas secuencias.** *Revista Española de Cardiología.* Vol 69, Num 9, 849-861. 2016.