



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

**CARACTERIZACIÓN DOS INGRESOS
HOSPITALARIOS E A MORTALIDADE DOS
PACIENTES CON AMILOIDOSE CARDIACA**

**CARACTERIZACIÓN DE LOS INGRESOS
HOSPITALARIOS Y LA MORTALIDAD DE
LOS PACIENTES CON AMILOIDOSIS
CARDIACA**

**CHARACTERISATION OF HOSPITAL
ADMISSIONS AND MORTALITY OF
PATIENTS WITH CARDIAC AMYLOIDOSIS**

Autor: Carlos Gómez Martín

Titor: Arturo González Quintela

Cotitor: Gonzalo Barge Caballero

Departamento: Psiquiatría, Radiología,
Salud Pública, Enfermería y Medicina

Convocatoria junio 2022

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de
Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ABREVIATURAS.....	3
RESUMO.....	4
RESUMEN.....	6
SUMMARY.....	8
INTRODUCCIÓN.....	10
1. GENERALIDADES.....	10
1.1. Definición y tipos.....	10
1.2. Amiloidosis cardiaca por transtiretina.....	11
1.3. Amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras.....	12
2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	12
2.1. Afectación a nivel cardiaco.....	12
2.2. Afectación a nivel sistémico.....	14
3. DIAGNÓSTICO.....	16
3.1. Principales pruebas complementarias.....	16
3.2. Algoritmo diagnóstico.....	21
4. TRATAMIENTO.....	22
4.1. Tratamiento general o de soporte.....	22
4.2. Tratamiento específico.....	23
5. PRONÓSTICO.....	25
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	26
METODOLOGÍA.....	28
RESULTADOS.....	29
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIONES.....	41
BIBLIOGRAFÍA.....	42
APÉNDICE.....	50

ABREVIATURAS

AC: amiloidosis cardíaca.

AC-AL: amiloidosis cardíaca por “*light chain*” o cadenas ligeras.

AC-ATTR: amiloidosis cardíaca por transtiretina.

AC-ATTRv: amiloidosis cardíaca por transtiretina hereditaria o variante.

AC-ATTRwt: amiloidosis cardíaca por transtiretina no hereditaria o “*wild-type*”.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

TI: tasa de incidencia.

RESUMO

INTRODUCCION E OBXECTIVOS

A amiloidose cardíaca (AC) é unha patoloxía asociada a unha elevada mortalidade e morbilidade, principalmente en forma de ingresos hospitalarios. Dada a escasa información dispoñible respecto a o segundo, expómonos analizar a súa mortalidade, incidencia e causas de hospitalización dos pacientes con AC.

MÉTODOS

Utilizáronse os datos do Rexistro de Amiloidose Cardíaca en Galicia (AMIGAL), que inclúe 143 pacientes con AC [128 por transtiretina (AC- ATTR) e 15 por cadeas lixeiras (AC-AL)]. Recolléronse todos os ingresos hospitalarios e o estado vital dos pacientes ata o 7 de marzo de 2022 ou o falecemento.

RESULTADOS

Durante un seguimento mediano de 959 días (rango intercuartílico 650-1127 días) producíronse un total de 222 hospitalizacións [taxa de incidencia (TI) 635,8 (IC95% 554,9-725,2) ingresos por 1000 pacientes-ano]. As máis frecuentes foron as de causa cardiovascular [n=127, TI 363,7 (IC95% 303,2-432,8)], mesmo tras excluír da análise os ingresos hospitalarios para levar a cabo procedementos programados [n=108, TI 309,3 (IC95% 253,7 - 373,5)]. A causa individual de hospitalización máis habitual foi a insuficiencia cardíaca.

A AC-AL asociouse cunha TI de hospitalizacións non programadas significativamente máis elevada que a AC- ATTR [TI 781 (IC95% 514,6-1136,2) fronte a 483,2 (IC95% 409,4-566,4); HR 1,62 (1,03-2,44), p=0,029] a expensas das de orixe non

cardiovascular [TI 376 (IC95% 200,2-643) fronte a 181,2 (IC95% 137,2-234,7); HR 2,07 (1,04-3,84), $p=0,027$].

Cincuenta e tres (37,1%) pacientes faleceron durante o seguimento, 47 con AC-ATTR e 6 con AC-AL. A causa de morte foi cardiovascular no 83% deles, sendo a máis frecuente a insuficiencia cardíaca avanzada.

CONCLUSIÓN

A AC é unha enfermidade asociada a unha elevada mortalidade, principalmente de causa cardiovascular. Ademais, os pacientes que padecen esta patoloxía presentan unha elevada incidencia de ingresos hospitalarios, sendo o motivo máis habitual a insuficiencia cardíaca.

RESUMEN

INTRODUCCION Y OBJETIVOS

La amiloidosis cardiaca (AC) es una patología asociada a una elevada mortalidad y morbilidad, principalmente en forma de ingresos hospitalarios. Dada la escasa información disponible respecto a lo segundo, nos planteamos analizar su mortalidad, incidencia y causas de hospitalización de los pacientes con AC.

MÉTODOS

Se utilizaron los datos del Registro de Amiloidosis Cardiaca en Galicia (AMIGAL), que incluye 143 pacientes con AC [128 por transtiretina (AC-ATTR) y 15 por cadenas ligeras (AC-AL)]. Se recogieron todos los ingresos hospitalarios y el estado vital de los pacientes hasta el 7 de marzo de 2022 o el fallecimiento.

RESULTADOS

Durante un seguimiento mediano de 959 días (rango intercuartílico 650-1127 días) se produjeron un total de 222 hospitalizaciones [tasa de incidencia (TI) 635,8 (IC95% 554,9-725,2) ingresos por 1000 pacientes-año]. Las más frecuentes fueron las de causa cardiovascular [n=127, TI 363,7 (IC95% 303,2-432,8)], incluso tras excluir del análisis los ingresos hospitalarios para llevar a cabo procedimientos programados [n=108, TI 309,3 (IC95% 253,7 - 373,5)]. La causa individual de hospitalización más habitual fue la insuficiencia cardiaca.

La AC-AL se asoció con una TI de hospitalizaciones no programadas significativamente más elevada que la AC-ATTR [TI 781 (IC95% 514,6-1136,2) frente a

483,2 (IC95% 409,4-566,4); HR 1,62 (1,03-2,44), $p=0,029$] a expensas de las de origen no cardiovascular [TI 376 (IC95% 200,2-643) frente a 181,2 (IC95% 137,2-234,7); HR 2,07 (1,04-3,84), $p=0,027$].

Cincuenta y tres (37,1%) pacientes fallecieron durante el seguimiento, 47 con AC-ATTR y 6 con AC-AL. La causa de muerte fue cardiovascular en el 83% de ellos, siendo la más frecuente la insuficiencia cardiaca avanzada.

CONCLUSIONES

La AC es una enfermedad asociada a una elevada mortalidad, principalmente de causa cardiovascular. Además, los pacientes que padecen esta patología presentan una elevada incidencia de ingresos hospitalarios, siendo el motivo más habitual la insuficiencia cardiaca.

SUMMARY

INTRODUCTION AND OBJECTIVES

Cardiac amyloidosis (CA) is a pathology associated with high mortality and morbidity, mainly in the form of hospital admissions. Given the scarce information available regarding the latter, we set out to analyze its mortality, incidence and causes of hospitalization in patients with CA.

METHODS

We used data from the Registry of Cardiac Amyloidosis in Galicia (AMIGAL), which includes 143 patients with CA [128 with transthyretin (AC-ATTR) and 15 with light chains (AC-AL)]. All hospital admissions and vital status of patients until March 7, 2022 or death were collected.

RESULTS

During a median follow-up of 959 days (interquartile range 650-1127 days) there were a total of 222 hospitalizations [incidence rate (IT) 635.8 (95%CI 554.9-725.2) admissions per 1000 patient-years]. The most frequent were cardiovascular [n=127, TI 363.7 (95%CI 303.2-432.8)], even after excluding from the analysis hospital admissions for scheduled procedures [n=108, TI 309.3 (95%CI 253.7-373.5)]. The most common single cause of hospitalization was heart failure.

CA-AL was associated with a significantly higher TI of unscheduled hospitalizations than CA-ATTR [TI 781 (CI95% 514.6-1136.2) vs. 483.2 (CI95% 409.4-566.4); HR 1.62 (1.03-2.44), p=0.029] at the expense of those of non-cardiovascular

origin [TI 376 (CI95% 200.2-643) vs. 181.2 (CI95% 137.2-234.7); HR 2.07 (1.04-3.84), p=0.027].

Fifty-three (37.1%) patients died during follow-up, 47 with AC-ATTR and 6 with AC-AL. The cause of death was cardiovascular in 83% of them, the most frequent being advanced heart failure.

CONCLUSIONS

AC is a disease associated with high mortality, mainly of cardiovascular cause. In addition, patients with this pathology have a high incidence of hospital admissions, the most common reason being heart failure.

INTRODUCCIÓN

1. GENERALIDADES

1.1. Definición y tipos

El concepto amiloidosis engloba un conjunto de enfermedades de diferente etiología, tratamiento y pronóstico que comparten el depósito en el espacio extracelular de los tejidos de un material denominado amiloide – término acuñado en 1854 por el patólogo alemán Rudolf Virchow –. Estos depósitos van a provocar alteraciones tanto a nivel estructural como funcional en los distintos órganos afectados ^{1,2}. El origen del material amiloide se encuentra en diversas proteínas que bajo determinadas circunstancias sufren un cambio conformacional de su estructura secundaria, volviéndose inestables y fragmentándose en unidades de bajo peso molecular ³; en la actualidad se conocen 36 proteínas que pueden provocar amiloidosis en humanos ⁴.

Una característica constante del amiloide es su afinidad por la tinción de Rojo Congo y la adquisición de una birrefringencia verde manzana al exponerse al microscopio de luz polarizada. La caracterización de la proteína precursora necesita la realización de otras técnicas, como las tinciones inmunohistoquímicas o la espectrometría de masas ^{5,6}.

El término amiloidosis cardiaca (AC) hace referencia a la infiltración que el amiloide provoca del intersticio del corazón. Aunque son nueve los tipos de amiloidosis que cursan con una afectación cardiaca significativa (Figura 1), aproximadamente el 98% de los casos de AC son debidos a la transtiretina (AC-ATTR) y a las cadenas ligeras (AC-AL) ⁷.

Table 1 Amyloidosis subtypes that affect the heart

Amyloidosis type	Protein	Hereditary	Frequency of heart involvement	Median survival from diagnosis (months)	Usual extracardiac signs
AL	Immunoglobulin light chain	No	70%	24 6 (if HF at diagnosis and not treated)	Nephropathy, proteinuria, autonomic dysfunction, polyneuropathy, macroglossia, spontaneous bruising, liver involvement
ATTRwt	Transthyretin	No	100%	57	CTS, LSS, ruptured biceps tendon
ATTRv	Transthyretin	Yes	30–100% Depending on the mutation	31 (Val142Ile) 69 (non-Val142Ile)	Polyneuropathy, orthostatic hypotension, vitreous opacities, gastrointestinal problems
AA	Serum amyloid A	No	5%	133	Renal impairment (95%), proteinuria, hepatomegaly, gastrointestinal problems
AFib	Fibrinogen α	Yes	Rare	180	Renal impairment, proteinuria
AApoAI	Apolipoprotein A-I	Yes	Rare Depending on the mutation	No data. Probably >120	Primarily renal impairment, proteinuria, hepatosplenomegaly, adrenal insufficiency, dysphonia due to laryngeal involvement
AApoAII	Apolipoprotein A-II	Yes	Rare Depending on the mutation	No data	Primarily renal impairment, proteinuria
AApoAIV	Apolipoprotein A-IV	No	Unknown	79	Primarily renal impairment
A β 2M	β 2-microglobulin	No	80%	No data	Long-term dialysis, CTS, joint problems
AGel	Gelsolin	Yes	5% Primarily conduction disease	Near normal life expectancy	Corneal lattice dystrophy, cutis laxa, drooping eyelids, paresthesia, proteinuria (rare)

AA, serum amyloid A amyloidosis; AApoAI, apolipoprotein AI amyloidosis; AApoAII, apolipoprotein AII amyloidosis; AApoAIV, apolipoprotein A-IV amyloidosis; A β 2M, β 2-microglobulin amyloidosis; AFib, fibrinogen amyloidosis; AGel, gelsolin amyloidosis; AL, light-chain amyloidosis; ATTRv, hereditary transthyretin amyloidosis; ATTRwt, wild-type transthyretin amyloidosis; CTS, carpal tunnel syndrome; HF, heart failure; LSS, lumbar spinal stenosis.

Figura 1. Tabla resumen de los 9 tipos de amiloidosis que afectan significativamente al corazón. *Tomado de García-Pavía P, et al. Eur Heart J. 2021;42:1554-1568.*

1.2. Amiloidosis cardiaca por transtiretina

La proteína involucrada en la AC-ATTR – de síntesis principalmente hepática y formada por 127 aminoácidos – es la transtiretina, también denominada prealbúmina. Su función en el organismo es la de transportar la hormona tiroxina (T4) y la proteína de unión al retinol, siendo lo que le otorga su nombre: **transporta tiroxina y retinol** ⁸. Distinguimos dos formas de AC-ATTR: la hereditaria o variante (AC-ATTRv) y la no hereditaria o “wild-type” (AC-ATTRwt).

La AC-ATTRv es una enfermedad de base genética que se transmite con un patrón autosómico dominante y penetrancia variable. Su prevalencia en Europa es de menos de 10 casos/1.000.000 personas ⁹. La variante genética más frecuente a nivel mundial es la p.Val50Met. Su distribución geográfica se centra en Suecia, Japón y en la región norte de Portugal; los dos focos principales de la enfermedad en España se encuentran en Palma de Mallorca y la localidad onubense de Valverde del Camino ¹⁰.

La AC-ATTRwt es una entidad claramente relacionada con el envejecimiento, motivo por el cual también se la conoce como amiloidosis senil. Sin embargo, dada la evidencia creciente de su manifestación en individuos jóvenes, hoy en día se desaconseja el uso de este término ¹¹. También era considerada una patología exclusiva de varones, pero estudios recientes han demostrado que en torno al 20% de quien la padece son mujeres ^{12,13}. Hoy en día sabemos que la AC-ATTRwt es el tipo de AC más prevalente ⁷.

1.3. Amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras

La AC-AL es una entidad que – al igual que el mieloma múltiple – forma parte de las denominadas gammapatías monoclonales. Se caracteriza por la proliferación patológica de un único clon de células plasmáticas que producen grandes cantidades de un único tipo de cadena ligera, lo que se denomina componente monoclonal. Su incidencia se estima en 3-14 casos/1.000.000 personas-año, y hasta hace poco era considerada la forma más frecuente de AC debido al infradiagnóstico de la AC-ATTRwt ^{14,15}.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Podemos dividir las manifestaciones clínicas de la AC en las debidas a la afectación cardiaca y las debidas a la afectación sistémica.

2.1. Afectación a nivel cardiaco

La manifestación clínica más frecuente de la AC es la insuficiencia cardiaca ^{12,13,16}. La infiltración que el amiloide provoca de las paredes del corazón implica un incremento

de su grosor y rigidez que lleva a una alteración progresiva de la función diastólica ^{17,18}. En fases más avanzadas puede producirse necrosis miocitaria y sustitución por tejido fibrótico que termina en un remodelado desfavorable con dilatación de las cavidades y reducción de la fracción de eyección ventricular.

El material amiloide también infiltra el tejido auricular, por lo que la AC – especialmente la AC-ATTRwt – se asocia a una elevada probabilidad de desarrollar fibrilación auricular ¹⁹. Si tenemos en cuenta que esta entidad se caracteriza por una elevada trombogenicidad debido a la existencia de una disfunción electromecánica de las aurículas, entendemos que la incidencia de eventos tromboembólicos en los pacientes con AC y fibrilación auricular sea mayor que en otras cardiopatías ^{20,21}.

El engrosamiento que el amiloide provoca de las válvulas cardiacas es responsable de la frecuente existencia de regurgitaciones valvulares que no suelen superar el grado moderado y que habitualmente cursan de manera asintomática ²². En la AC-ATTR es muy común la afectación de la válvula aórtica en forma de estenosis significativa con un perfil hemodinámico de bajo flujo-bajo gradiente ²³.

En la AC también se observa infiltración de las arterias coronarias – con compromiso principalmente de la microvasculatura y respeto de los vasos epicárdicos – que ocasiona isquemia y necrosis miocitaria que puede expresarse como angina y contribuye al remodelado cardiaco desfavorable ^{24,25}.

Por último, decir que son muy frecuentes los episodios presíncopales y sincopales, principalmente por neuropatía autonómica y la incapacidad del corazón de mantener un gasto cardiaco adecuado ²⁶. En otras ocasiones son las arritmias las responsables de estos eventos, principalmente las bradiarritmias debidas a trastornos

avanzados de la conducción auriculoventricular – más prevalentes en la AC-ATTR ²⁷ – dado que las arritmias ventriculares son poco habituales ²⁸.

2.2. Afectación a nivel sistémico

Las manifestaciones sistémicas son un pilar fundamental para orientar el diagnóstico en un paciente con sospecha de amiloidosis y muchas de ellas son auténticas señales de alerta o *“red flags”* de una enfermedad caracterizada por el compromiso multiorgánico.

El riñón se ve afectado frecuentemente en la AC-AL, no soliendo tener un protagonismo importante en ambos tipos de AC-ATTR. Su expresión es en forma de insuficiencia renal y proteinuria ²⁹.

La neuropatía periférica característica de la amiloidosis es una polineuropatía sensitivo-motora axonal simétrica progresiva que asocia compromiso autonómico. Clínicamente se expresa con dolor quemante y entumecimiento de extremidades, debilidad muscular, hipotensión ortostática, alteración del hábito intestinal o disfunción eréctil ³⁰. Su prevalencia es mayor en la AC-AL y en la AC-ATTRv.

Tanto en la AC-AL como en las dos formas de AC-ATTR es habitual la afectación de diversos tejidos conectivos. Puede identificarse formando parte de la historia médica del paciente – antecediendo al diagnóstico de la cardiopatía entre 5 y 10 años – o como hallazgo semiológico a la exploración física. Se ha descrito la afectación del ligamento transversal del carpo y las vainas sinoviales de los tendones flexores de los dedos – causante del síndrome del túnel carpiano ³¹ – del tendón proximal del bíceps braquial – cuya expresión clínica es el signo de Popeye ^{32,33} – del ligamento amarillo – causante de

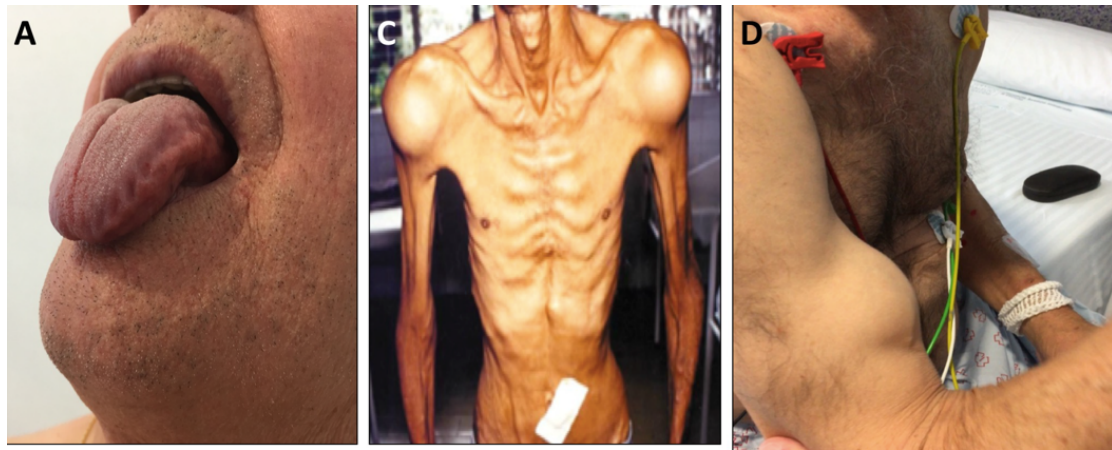


Figura 2. Manifestaciones sistémicas en la amiloidosis cardiaca (*figura elaborada por el Dr. Gonzalo Barge Caballero extraída de su Tesis Doctoral “Amiloidosis Cardiaca: caracterización clínica, manejo terapéutico y pronóstico” – Universidade da Coruña 2020*). **A-C:** pacientes con amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras en los que se observa macroglia con las habituales mordeduras provocadas por la arcada dentaria (**A**, imagen de la Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante Cardiaco del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña), púrpura periorbitaria (**B**, imagen cedida por cortesía de la Dra. Guisela Flores Vergara) y el signo del shoulder pad (**C**, tomado de Guerreiro de Moura CG, et al. *N Engl J Med.* 2004;351:e23). **D:** signo de Popeye en un paciente con amiloidosis cardiaca por transtiretina “wild-type”; tomado de Barge-Caballero G, et al. *Lancet.* 2019;393:e32. **E:** pupila festoneada en la amiloidosis por transtiretina hereditaria; tomado de Lessell S, et al. *N Engl J Med.* 1975;293:914-15.

estenosis del canal lumbar ³⁴ – del manguito rotador del hombro ³⁵ y del tendón cuadricipital ³⁶.

La AC-AL presenta una serie de rasgos clínicos poco frecuentes pero patognomónicos de la enfermedad como son la macroglia, la púrpura periorbitaria y el signo del “*shoulder pad*” ³⁷. En la AC-ATTRv pueden observarse ciertos trastornos oculares como el glaucoma, las opacidades vítreas o la pupila festoneada ³⁸.

La Figura 2 resume algunas de las manifestaciones sistémicas más características de la AC.

3. DIAGNÓSTICO

La sospecha de AC se establece en base a los datos obtenidos de la historia clínica, la exploración física y la valoración de tres pruebas complementarias fundamentales: el electrocardiograma, el ecocardiograma transtorácico y la resonancia magnética cardíaca. Para confirmar el diagnóstico va a ser necesario determinar parámetros específicos de laboratorio, realizar estudios de imagen nuclear o incluso analizar muestras histológicas de órganos afectados. A continuación, exponemos las pruebas complementarias habitualmente utilizadas y un resumen del algoritmo diagnóstico de la enfermedad.

3.1. Principales pruebas complementarias

Actualmente no disponemos de ninguna prueba de laboratorio que permita el diagnóstico de AC-ATTR. Por el contrario, para el diagnóstico de AC-AL la combinación de una prueba de inmunofijación en sangre y en orina junto con la cuantificación de las cadenas ligeras libres en sangre alcanza una sensibilidad del 99% para la detección de un componente monoclonal, hallazgo necesario para sugerir el diagnóstico ³⁹. Los valores del péptido natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) en la AC suelen elevarse de forma desproporcionada al grado de insuficiencia cardíaca; también es habitual encontrar cifras exageradamente altas en los valores de las troponinas, lo que se explica por la existencia de cierto grado de isquemia por la afectación de la microvasculatura coronaria y el efecto tóxico que el amiloide – especialmente las cadenas ligeras – ejerce sobre los miocitos ^{40,41}.

En cuanto al electrocardiograma, resulta clave la presencia de voltajes del complejo QRS inapropiadamente bajos para el grado de engrosamiento de la pared del

ventrículo izquierdo observado en las pruebas de imagen. El patrón de pseudoinfarto – definido por ondas Q patológicas en al menos 2 derivaciones consecutivas en ausencia de historia previa de infarto de miocardio ⁴² – y un índice de Sokolow-Lyon $\leq 1,5$ milivoltios son, tanto en la AC-AL como en la AC-ATTR, los hallazgos electrocardiográficos más frecuentes ¹³ (Figura 3). Los trastornos de la conducción también son comunes en esta entidad – especialmente en la AC-ATTR – y van desde bloqueos de rama hasta alteraciones más avanzadas que implican la colocación de dispositivos de estimulación ventricular permanente ⁴³.

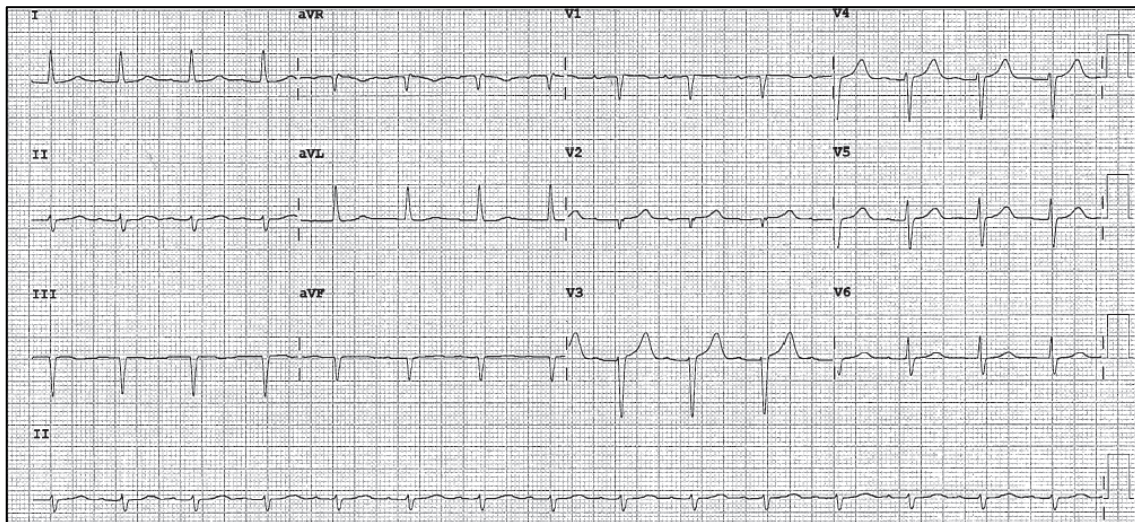


Figura 3. Patrones de pseudoinfarto septo-anterior e inferior y un índice de Sokolow-Lyon $\leq 1,5$ milivoltios en el electrocardiograma de un paciente con amiloidosis cardiaca por transtiretina “wild-type”. Imagen de la Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante Cardíaco del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

El ecocardiograma transtorácico es la prueba fundamental en el proceso diagnóstico de la AC. La alteración estructural más característica es el engrosamiento concéntrico de la pared del ventrículo izquierdo > 12 mm ^{44,45}, aunque hoy en día sabemos que hasta cerca de un 30% de los pacientes se presentan con patrones de engrosamiento asimétricos ^{12,13}. El incremento del grosor ventricular suele ser más

llamativo en la AC-ATTR que en la AC-AL, con una media de 18 mm en la primera y de 15 mm en la segunda ⁴⁶. En las fases más iniciales de la enfermedad pueden detectarse datos sugestivos de alteración de la relajación ventricular izquierda, pudiendo progresar en estadios más avanzados a una fisiología restrictiva indicativa de un aumento de las presiones de llenado ⁴⁷. El tamaño del ventrículo izquierdo suele ser normal o menor de lo normal; esta característica, sumada al incremento del grosor de sus paredes, hace que el volumen ventricular se encuentre reducido y conlleva un volumen-latido bajo a pesar de que la fracción de eyección ventricular izquierda está habitualmente preservada. Hay que destacar que – de manera análoga a lo comentado previamente para los patrones de engrosamiento ventricular – evidencia reciente obtenida de registros de pacientes con AC ha demostrado que hasta el 40% de ellos se presentan en el momento del diagnóstico con una fracción de eyección ventricular izquierda <50% ¹³. Las técnicas que evalúan la deformidad miocárdica o “*strain*” ayudan a diferenciar las cardiopatías que cursan con un engrosamiento de las paredes ventriculares; la AC se caracteriza por una reducción de la contractilidad de los segmentos basales y medios y preservación de la motilidad apical, lo que recibe el nombre de patrón de preservación apical relativa o “*cherry on top*” ^{48,49}. Otros hallazgos ecocardiográficos que pueden observarse en la AC son un engrosamiento de las paredes del ventrículo derecho, de las válvulas auriculoventriculares o del septo interauricular, y derrame pericárdico de grado habitualmente ligero.

La resonancia magnética cardiaca resulta de especial utilidad en aquellos pacientes con un hábito físico que impide la obtención de imágenes ecocardiográficas de suficiente calidad. Sin embargo, el interés de esta técnica no radica sólo en la capacidad de obtener una valoración de la estructura y función del corazón de alta

definición, sino en la posibilidad de realizar una caracterización tisular con técnicas como el realce tardío con gadolinio, el mapeo de T1 nativo o el cálculo del volumen extracelular ⁷.

La utilidad de la gammagrafía con bifosfonatos marcados con ^{99m}Tc para el diagnóstico de AC fue descrita hace 40 años ^{50,51}, aunque los primeros datos publicados respecto a su precisión diagnóstica fueron muy dispares. Hubo que esperar hasta el año 2016 para Gillmore JD et al. ⁵² demostrasen que la combinación de una gammagrafía positiva junto con la ausencia de un componente monoclonal en sangre y orina permitía con una especificidad y un valor predictivo del 100% el diagnóstico de AC-ATTR. El bifosfonato más utilizado en Europa es el 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (DPD), mientras que en E.E.U.U. es el pirofosfato. La valoración de la captación cardiaca se realiza habitualmente de forma visual y se clasifica según el score de Perugini en cuatro grados (0, 1, 2 y 3) (Figura 4), considerándose el resultado positivo cuando se obtiene un grado ≥ 2 ⁵³.

Aunque, como hemos visto, hoy en día es posible establecer el diagnóstico de AC-ATTR de manera no invasiva, en algunos casos la confirmación diagnóstica de AC continúa necesitando la realización de estudios histológicos. La biopsia endomiocárdica es la que presenta una mayor rentabilidad, alcanzando una sensibilidad del 100% si se realiza de forma correcta ⁵⁴; aunque es una técnica invasiva no exenta de riesgos, si es realizada por un profesional experto la probabilidad de complicaciones graves como la perforación del ventrículo derecho y taponamiento cardiaco es $< 1\%$ ⁵⁵. La precisión diagnóstica de las biopsias extracardiacas es diferente para cada tipo de AC, siendo mayor en la AC-AL y en la AC-ATTRv que en la AC-ATTRwt ⁵⁶.

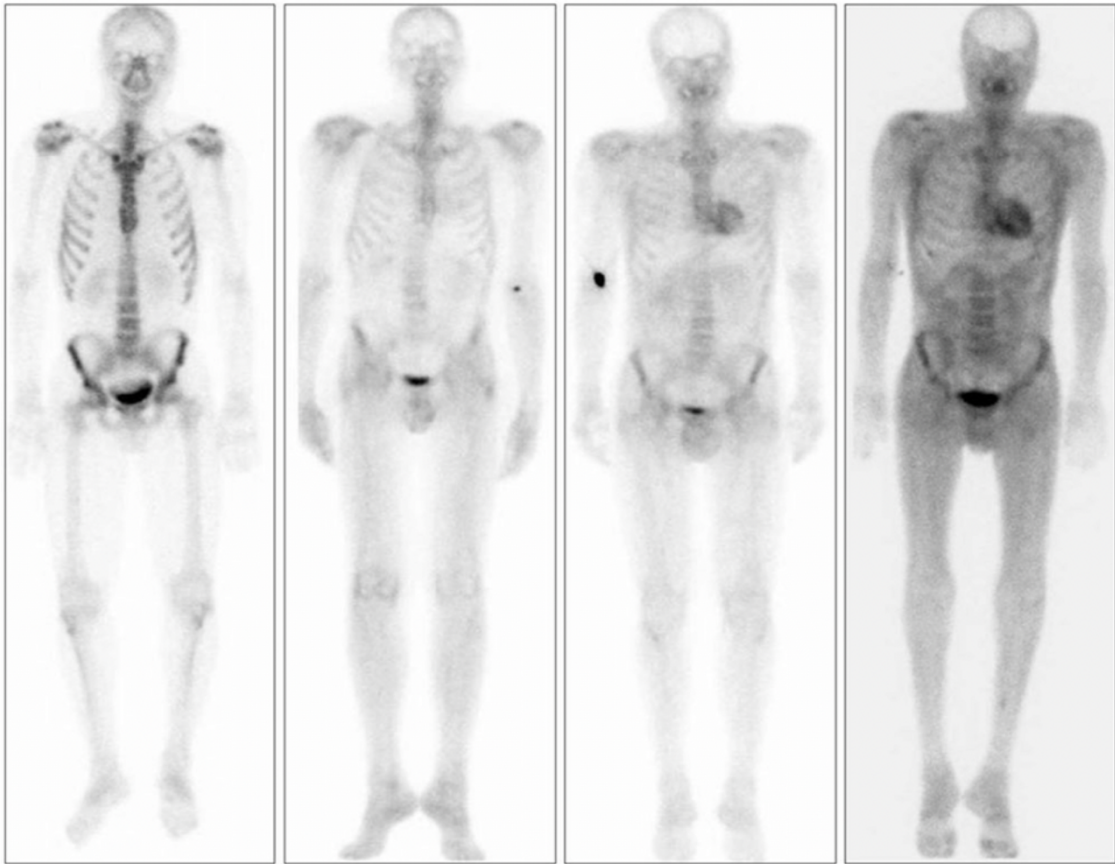


Figura 4. Score de Perugini para valorar el grado de captación cardiaca en una gammagrafía con bifosfonatos marcados con ^{99m}Tc. De izquierda a derecha: grado 0 (ausencia de captación), grado 1 (captación cardiaca menor que la costilla adyacente), grado 2 (captación cardiaca similar a la costilla adyacente) y grado 3 (captación cardiaca mayor que la costilla adyacente). Tomado de Glaudemans AWJM, et al. *Amyloid*. 2014;21:35-44.

El último paso en el proceso diagnóstico de la AC-ATTR es la secuenciación del gen de la transtiretina para la búsqueda de variantes, y así poder diferenciar la AC-ATTRv de la AC-ATTRwt.

3.2. Algoritmo diagnóstico

Una vez que se sospecha el diagnóstico de AC, los expertos recomiendan la realización de una gammagrafía con bifosfonatos marcados y evaluar la existencia de un componente monoclonal en sangre y orina ⁷. En función de los resultados obtenidos, se presentan una serie de escenarios clínicos que se resumen en la Figura 5.

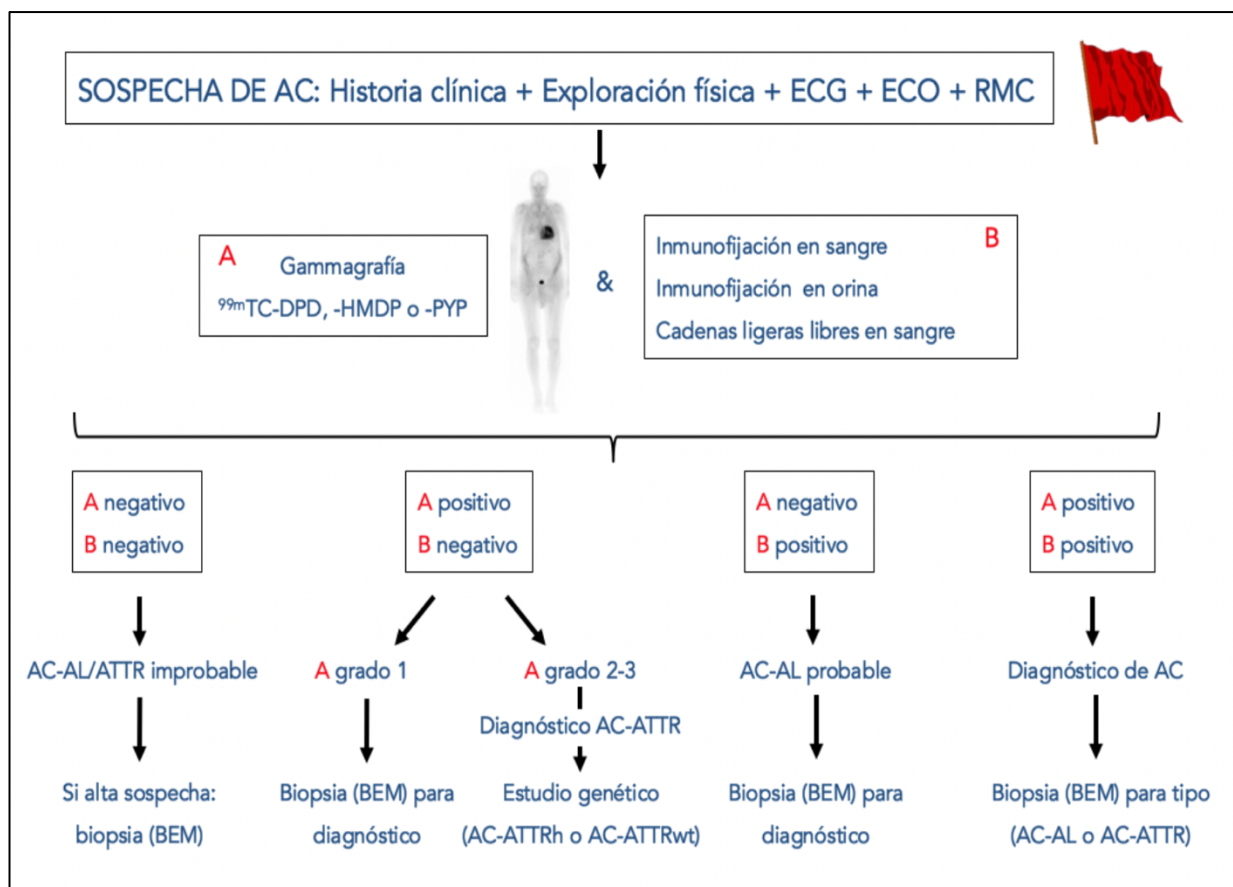


Figura 5. Algoritmo diagnóstico ante una sospecha de amiloidosis cardiaca. **ECG:** electrocardiograma. **ECO:** ecocardiograma transtorácico. **RMC:** resonancia magnética cardiaca. **AC-AL:** amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras. **AC-ATTR:** amiloidosis cardiaca por transtiretina. **AC-ATTRh** (igual a AC-ATTRv): amiloidosis cardiaca por transtiretina hereditaria o variante. **AC-ATTRwt:** amiloidosis cardiaca por transtiretina no hereditaria o “wild type”. **BEM:** biopsia endomiocárdica. *Figura elaborada por el Dr. Gonzalo Barge Caballero Caballero y extraída de su Tesis Doctoral “Amiloidosis Cardiaca: caracterización clínica, manejo terapéutico y pronóstico” – Universidade da Coruña 2020.*

4. TRATAMIENTO

Podemos diferenciar dos aspectos principales en el tratamiento de la AC: el manejo de las complicaciones derivadas de la afectación cardiaca (tratamiento general o de soporte) y la actuación sobre la amiloidogénesis (tratamiento específico).

4.1. Tratamiento general o de soporte

El tratamiento general de la AC va dirigido a manejar las manifestaciones de la cardiopatía, principalmente la insuficiencia cardiaca y las arritmias auriculares (siendo la más frecuente la fibrilación auricular).

Los diuréticos son la piedra angular del tratamiento de la insuficiencia cardiaca en los pacientes con AC. Deben ser utilizados con precaución dada la tendencia a la hipotensión arterial, habitualmente facilitada por diferentes grados de neuropatía autonómica. Los diuréticos de asa son los más utilizados, prefiriéndose la torasemida y la bumetanida por su mayor biodisponibilidad por vía oral ⁵⁷. El uso del tratamiento neurohormonal en la AC resulta controvertido: mientras que algunos estudios demuestran que estos fármacos son bien tolerados y sugieren que pueden asociarse a un incremento de la supervivencia ^{58,59}, otros trabajos orientan a una ausencia de beneficio pronóstico ⁶⁰. La principal opción de tratamiento para los pacientes con AC e insuficiencia cardiaca avanzada es el trasplante cardiaco, dados los resultados desfavorables obtenidos con los dispositivos de asistencia circulatoria mecánica de larga duración ⁶¹. En los últimos años se ha experimentado una importante mejoría en el pronóstico de los receptores de trasplante cardiaco por AC, debido a una selección más exhaustiva de los candidatos excluyendo a aquellos con una afectación extracardiaca

significativa y, en el caso de la AC-AL, por la utilización conjunta del trasplante de precursores hematopoyéticos ⁶².

Para el control de la respuesta ventricular en la fibrilación auricular se pueden utilizar con precaución betabloqueantes, digoxina o amiodarona ⁶³. Los calcioantagonistas están absolutamente contraindicados, al asociarse con un incremento del riesgo de trastornos avanzados de la conducción y shock cardiogénico ⁶⁴. Dado el elevado riesgo tromboembólico asociado a la AC, la anticoagulación está indicada siempre que coexista fibrilación auricular independientemente de la puntuación alcanzada en las escalas de riesgo ^{63, 65}.

4.2. Tratamiento específico

Dado que el proceso amiloidogénico es distinto en la AC-AL y la AC-ATTR, la mayoría de los tratamientos específicos dirigidos a frenarlo también lo van a ser. Sin embargo, dado que ambas entidades comparten una vía final común – el depósito del amiloide – también van a compartir algunas dianas terapéuticas.

En la AC-AL la amiloidogénesis comienza con una elevada producción de un único tipo de cadena ligera por parte de un clon patológico de células plasmáticas; lo que buscaremos con el tratamiento específico será eliminar en un primer momento dichas células tumorales y normalizar así la elaboración de cadenas ligeras. La primera línea de tratamiento quimioterápico en la actualidad suele incluir un inhibidor del proteasoma (bortezomib) en combinación con un agente alquilante (ciclofosfamida) y un corticoesteroide (dexametasona) ⁶⁶. Como segunda línea de tratamiento puede utilizarse daratumumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD38 que ha demostrado ser bien tolerado y lograr una rápida e intensa respuesta hematológica en estadios

avanzados de la enfermedad ⁶⁷. Además, en aquellos casos de AC-AL sin una importante afectación cardiaca ni renal (el 20% del total aproximadamente) está indicado el trasplante de precursores hematopoyéticos precedido de dosis altas de melfalán ⁶⁸.

En la AC-ATTR los tratamientos específicos pueden actuar bloqueando la síntesis de la transtiretina a nivel hepático o estabilizando la proteína tetramérica en sangre para evitar su fragmentación en los oligómeros que se depositarán en los tejidos y formarán el amiloide.

El trasplante hepático fue la primera terapia que se utilizó para bloquear la síntesis de la transtiretina, al eliminar la fuente de su producción. Sólo está indicado en la AC-ATTRv, dada la existencia de una proteína mutada. En la actualidad esta opción terapéutica se considera obsoleta ⁶⁹. Los silenciadores genéticos son un grupo terapéutico que bloquean la traducción del ARN mensajero en transtiretina; actualmente hay dos disponibles, inotersen y patisiran, aunque por el momento no han demostrado beneficio clínico en la AC-ATTR y sólo están indicados para el tratamiento de la neuropatía ^{70,71}.

Aunque existen varias moléculas que tienen la propiedad de estabilizar la transtiretina, sólo tafamidis ha demostrado en un ensayo clínico aumentar la supervivencia, reducir los ingresos hospitalarios y mejorar tanto los síntomas como la calidad de vida de los pacientes con AC-ATTR ⁷². Por ello, es la primera – y por ahora única – molécula disponible para el tratamiento específico de la AC-ATTR.

Independientemente de cuál sea la proteína precursora, una vez está depositada en el espacio extracelular de los tejidos se va a iniciar un proceso de agregación de oligómeros que terminará con la formación de las fibras de amiloide. Esta fase, que es común a todos los tipos de amiloidosis, va a tener una serie de tratamientos específicos

comunes que actuarán inhibiendo la agregación de dichos oligómeros o degradando el amiloide formado. La epigallocatequina-3-galato (la catequina más abundante en el té verde) y la doxiciclina (cuyo efecto se intensifica al administrarla junto con el ácido tauroursodeoxicólico) han demostrado in vitro tener estos efectos ⁷³⁻⁷⁶, pero su beneficio clínico no ha podido ser todavía demostrado. Tras abandonarse la investigación con anticuerpos dirigidos al amiloide sérico P, en la actualidad se están desarrollados anticuerpos específicos contra la transtiretina y las cadenas ligeras que buscan la eliminación de los depósitos de amiloide a través de la vía del complemento y la activación de macrófagos.

5. PRONÓSTICO

La AC es una patología con un pronóstico vital sombrío, estimándose que estos pacientes tienen una supervivencia anual del 75% ¹⁶. Se han descrito como predictores de un peor pronóstico los ingresos por insuficiencia cardiaca previos al diagnóstico de AC, el sexo femenino, el subtipo AC-AL y una mayor edad, una clase funcional más avanzada y un mayor grosor de las paredes ventriculares en el momento del diagnóstico de la enfermedad ^{16,77,78}.

Esta entidad también conlleva una importante morbilidad, principalmente en forma de ingresos hospitalarios. Aunque la información publicada a este respecto es escasa, sabemos que la AC-ATTR se caracteriza por hospitalizaciones de causa cardiovascular – principalmente insuficiencia cardiaca – mientras que la mayoría de los ingresos en los pacientes con AC-AL son debidos a una etiología no cardiovascular ^{66,79}.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La AC es una entidad asociada a una elevada mortalidad y una alta incidencia de hospitalizaciones. El primer aspecto se encuentra bien documentado en la literatura, describiéndose un peor pronóstico vital de la AC-AL en comparación con la AC-ATTR por presentar la primera una supervivencia al año del diagnóstico de únicamente el 50% y la segunda del 85% ^{16,77}. También sabemos que la afectación cardiaca en la amiloidosis marca claramente el pronóstico de los pacientes, dado que en este contexto la causa de muerte es de origen cardiovascular en más del 80% de los casos ^{13,77}. Sin embargo, la información publicada respecto al perfil de las hospitalizaciones de los pacientes con AC es escasa. Un único trabajo describe de forma sucinta la incidencia de hospitalizaciones en una cohorte de pacientes con AC-AL y AC-ATTR ⁷⁷; en él se observa que los pacientes con AC-AL presentan un número significativamente mayor de ingresos hospitalarios que aquellos con AC-ATTR a expensas de las hospitalizaciones de causa no cardiovascular, mientras que el motivo más frecuente de ingreso en el grupo de AC-ATTR es la insuficiencia cardiaca. Este trabajo no aporta una descripción detallada de las causas de hospitalización. Recientemente se ha publicado un subanálisis del ensayo clínico ATTR-ACT que describe la mortalidad y las hospitalizaciones exclusivamente de causa cardiovascular en una población de pacientes con AC-ATTR ⁷⁹; la principal conclusión es que la insuficiencia cardiaca es la etiología más frecuente.

Dada la escasa información encontrada en la literatura y estableciendo como hipótesis de trabajo que la AC es una enfermedad asociada a una alta incidencia de hospitalizaciones, existiendo diferencias notables entre sus dos formas más frecuentes (AC-AL y AC-ATTR), nos propusimos dar respuesta a los siguientes objetivos:

Objetivo principal:

- Analizar la tasa de incidencia de las hospitalizaciones y describir detalladamente las causas de éstas en los pacientes con AC.

Objetivos secundarios:

- Analizar la supervivencia a largo plazo en los pacientes con AC y describir detalladamente las causas de mortalidad.
- Comparar los aspectos descritos en el objetivo principal y en el anterior objetivo secundario en función de los dos tipos principales de AC (AC-AL y AC-ATTR).

METODOLOGÍA

Para la realización de este estudio se utilizó la cohorte de pacientes incluidos en el Registro de Amiloidosis Cardiaca en Galicia (AMIGAL) entre el 1 de enero de 2018 y el 30 de junio de 2020. Las características y el protocolo de este registro han sido publicadas con anterioridad ¹³. En resumen, se trata de un registro prospectivo de pacientes diagnosticados de AC en 7 centros hospitalarios de la Comunidad Autónoma de Galicia iniciado el 1 de enero de 2018 que continúa activo en la actualidad. Su protocolo – elaborado de acuerdo con la Declaración de Helsinki – fue aprobado por el Comité de Ética en la Investigación de Galicia y cada participante ha de firmar un consentimiento informado específico previamente a su inclusión.

Para este análisis se recogieron de la historia clínica electrónica de los pacientes todos los ingresos hospitalarios, la mortalidad y las causas de ambos desenlaces clínicos desde su inclusión en el registro hasta la fecha de su fallecimiento o hasta el 7 de marzo de 2022, lo que ocurriese primero.

Las tasas de incidencia (TI) de las hospitalizaciones se presentan como número de ingresos hospitalarios por 1000 pacientes-año y su comparación se realizó mediante el cálculo de la razón de tasas. Las curvas de supervivencia se construyeron con el método de Kaplan-Meier y se compararon con la prueba de rangos logarítmicos. El análisis estadístico se llevó a cabo con los programas SPSS 25 y EPIDAT 4.2 en sus versiones para Mac.

RESULTADOS

Entre el 1 de enero de 2018 y el 30 de junio de 2020 se incluyeron en el Registro AMIGAL 143 pacientes con AC [128 (89,5%) AC-ATTR y 15 (10,5%) AC-AL]. De los pacientes con AC-ATTR, 115 (89,8%) eran AC-ATTRwt, 2 (1,6%) AC-ATTRv y 11 (8,6%) se consideraron de tipo indeterminado al no disponer de análisis genético; once (73,3%) pacientes con AC-AL eran de subtipo lambda y 4 (26,7%) de subtipo kappa. Las características clínicas basales de la población pueden consultarse en una publicación previa ¹³ y se encuentran resumidas en la Tabla 1.

	AC-ATTR (n=128)	AC-AL (n=15)	TOTAL (n=143)	P
Edad (años)	81,0 ± 6,0	67,9 ± 10,8	79,6 ± 7,7	<0,0001
Sexo femenino	28 (21,9)	6 (40,0)	34 (23,8)	0,119
<i>Motivo de consulta que llevó al diagnóstico</i>				0,29
Síntomas de insuficiencia cardiaca	77 (60,2)	8 (53,3)	85 (59,4)	
Síncope o evento arrítmico	15 (11,7)	1 (6,7)	16 (11,2)	
Diagnóstico diferencial de HVI	24 (18,7)	2 (13,3)	26 (18,2)	
Dolor torácico	5 (3,9)	1 (6,7)	6 (4,2)	
Otros	7 (5,5)	3 (20,0)	10 (7,0)	
ANTECEDENTES				
Hipertensión arterial	87 (68,0)	8 (53,3)	95 (66,4)	0,256
Hipercolesterolemia	75 (58,6)	9 (60,0)	84 (58,7)	0,917
Diabetes Mellitus	27 (21,1)	4 (26,7)	31 (21,7)	0,620
Tabaquismo	43 (33,6)	7 (46,7)	50 (35,0)	0,315
Ingreso previo por IC	36 (28,1)	6 (40,0)	42 (29,4)	0,339
Fibrilación/Flutter auricular	72 (56,3)	4 (26,7)	76 (53,1)	0,030
Síncope	30 (23,4)	3 (20,0)	33 (23,1)	0,765
Implante de marcapasos	21 (16,4)	1 (6,7)	22 (15,4)	0,323

Cardiopatía isquémica	16 (12,5)	5 (33,3)	21 (14,7)	0,031
Cirugía cardiaca	3 (2,3)	1 (6,7)	4 (2,8)	0,337
Enfermedad cerebrovascular	20 (15,6)	1 (6,7)	21 (14,7)	0,354
Enfermedad arterial periférica	10 (7,8)	2 (13,3)	12 (8,4)	0,466
Evento tromboembólico venoso	6 (4,7)	1 (6,7)	7 (4,9)	0,737
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	16 (12,5)	3 (20,0)	19 (13,3)	0,418
Neuropatía periférica	2 (1,6)	2 (13,3)	4 (2,8)	0,009
SITUACION CLÍNICA - SEMIOLOGÍA				
Clase funcional NYHA III ó IV	45 (35,2)	9 (60,0)	54 (37,8)	0,060
Presión arterial sistólica (mmHg)	124 ± 19	113 ± 13	123 ± 19	0,022
Frecuencia cardiaca (lpm)	73 ± 14	76 ± 17	74 ± 15	0,564
Ingurgitación venosa yugular	52 (40,6)	10 (66,7)	62 (43,4)	0,054
Semiología de congestión pulmonar	39 (30,5)	7 (46,7)	46 (32,2)	0,204
Edema periférico	44 (33,4)	8 (53,3)	52 (36,4)	0,149
TRATAMIENTO MÉDICO				
Antiagregante	16 (12,5)	8 (53,3)	24 (16,8)	<0,0001
Anticoagulante	74 (57,8)	4 (26,7)	7 (54,5)	0,022
Diurético de asa	95 (74,2)	15 (100,0)	110 (76,9)	0,025
Diurético tiazídico	21 (16,4)	1 (6,7)	22 (15,4)	0,323
Betabloqueante	65 (50,8)	7 (46,7)	72 (50,3)	0,763
IECA	24 (18,8)	1 (6,7)	25 (17,5)	0,244
ARA2	30 (23,4)	5 (33,3)	35 (24,5)	0,399
ARM	36 (28,1)	5 (33,3)	41 (28,7)	0,673
Calcioantagonista	6 (4,7)	0 (0,0)	6 (4,2)	0,392
Amiodarona	5 (3,9)	1 (6,7)	6 (4,2)	0,614
Digoxina	6 (4,7)	0 (0,0)	6 (4,2)	0,392
Ivabradina	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (0,7)	0,003
Nitratos	5 (3,9)	2 (13,3)	7 (4,9)	0,109
Hipolipemiente	73 (57,0)	7 (46,7)	80 (55,9)	0,444
Hipoglucemiente	28 (21,9)	3 (20,0)	31 (21,7)	0,868
LABORATORIO				
Hemoglobina (g/dL)	13,7 ± 1,7	13,4 ± 1,8	13,7 ± 1,7	0,576

Hematocrito (%)	41,6 ± 4,9	40,3 ± 5,0	41,5 ± 4,9	0,328
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	6,7 ± 1,8	6,6 ± 1,7	6,7 ± 1,8	0,868
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	187 ± 58	209 ± 87	189 ± 61	0,182
Urea (mg/dL)	75 ± 37	69 ± 38	74 ± 37	0,527
Creatinina (mg/dL)	1,32 ± 0,99	1,20 ± 0,42	1,30 ± 0,95	0,664
Sodio (mEq/L)	141 ± 3	140 ± 3	141 ± 3	0,207
Potasio (mEq/L)	4,5 ± 0,5	4,1 ± 0,3	4,4 ± 0,5	0,013
Glucosa (mg/dL)	104 ± 27	93 ± 23	103 ± 27	0,123
Ácido úrico (mg/dL)	7,5 ± 2,2	8,1 ± 2,4	7,5 ± 2,2	0,292
Proteínas totales (g/dL)	6,8 ± 0,5	6,2 ± 0,9	6,7 ± 0,6	<0,0001
Albúmina (g/dL)	4,2 ± 0,4	3,9 ± 0,4	4,2 ± 0,4	0,010
Colesterol total (mg/dL)	156 ± 35	172 ± 45	158 ± 36	0,102
Triglicéridos (mg/dL) ^a	99 ± 50	121 ± 57	101 ± 51	0,109
Bilirrubina (mg/dL)	1,09 ± 0,90	0,98 ± 0,60	1,08 ± 0,87	0,641
GPT (UI/L)	27 ± 16	27 ± 17	27 ± 16	0,917
GGT (UI/L)	94 ± 107	94 ± 82	94 ± 104	0,993
GOT (UI/l) ^a	30 ± 13	31 ± 13	30 ± 13	0,746
LDH (UI/L) ^a	342 ± 128	360 ± 124	344 ± 128	0,621
Fosfatasa alcalina (UI/L) ^b	184 ± 119	192 ± 115	185 ± 118	0,786
NT-proBNP (pg/mL)	4008 ± 4007	7131 ± 7038	4345 ± 4503	0,011

Tabla 1. Características clínicas basales de los pacientes en el momento de la inclusión en el registro. **AC-ATTR:** amiloidosis cardiaca por transtiretina. **AC-AL:** amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras. **IC:** insuficiencia cardiaca. **NYHA:** New York Heart Association. **IECA:** inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. **ARA2:** antagonista de los receptores de la angiotensina II. **ARM:** antagonista de los receptores de los mineralocorticoides.

Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación estándar.

Cálculos basados en una n=143 salvo: ^an=138, ^bn=140, ^cn=139.

Adaptado de Barge-Caballero G, et al. Med Clin (Barc). 2022 Jan 4. Online ahead of print.

Durante un periodo mediano de seguimiento de 959 días (rango intercuartílico 650-1127 días) se produjeron un total de 222 hospitalizaciones [TI 635,8 (IC95% 554,9-725,2)]. Las más frecuentes fueron las debidas a una causa cardiovascular [n=127, TI 363,7 (IC95% 303,2-432,8)], mientras que 95 fueron motivadas por una causa no cardiovascular [TI 272,1 (IC95% 220,1-332,7)]. Tras excluir los ingresos hospitalarios para la realización de procedimientos programados, continuamos observando una mayor frecuencia de hospitalizaciones de causa cardiovascular [n=108, TI 309,3 (IC95% 253,7-373,5)] que de causa no cardiovascular [n=71, TI 203,3 (IC95% 158,8-256,5)].

	AC-AL (n=15)		AC-ATTR (n=128)		HR (IC 95%)	Valor p
	N	Tasa de incidencia (IC 95%)	N	Tasa de incidencia (IC 95%)		
Ingresos totales	53	1533 (1148,3 – 2005,2)	169	537,2 (459,3 – 624,6)	2,85 (2,05-3,91)	<0,0001
Ingresos de causa CDV	29	838,8 (561,8 – 1204,7)	99	314,7 (255,8 – 383,1)	2,66 (1,70 – 4,07)	<0,0001
Ingresos de causa no CDV	24	694,2 (444,8 – 1032,9)	70	222,5 (173,5 – 281,1)	3,12 (1,88 – 5,02)	<0,0001
Ingresos totales no programados	27	781 (514,6 – 1136,2)	152	483,2 (409,4 – 566,4)	1,62 (1,03 – 2,44)	0,029
Ingresos de causa CDV no programados	14	404,9 (221,4 – 679,4)	95	302 (244,3 – 369,2)	1,34 (0,71 – 2,36)	0,309
Ingresos de causa no CDV no programados	13	376 (200,2 – 643)	57	181,2 (137,2 – 234,7)	2,07 (1,04 – 3,84)	0,027

Tabla 2. Tasas de incidencia de las hospitalizaciones en pacientes con amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras y por transtiretina. **AC-AL:** amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras. **AC-ATTR:** amiloidosis cardiaca por transtiretina. **IC95%:** intervalo de confianza al 95%. **HR:** hazard ratio. **CDV:** cardiovascular.

Las tasas de incidencia se presentan como número de ingresos por 1000 pacientes-año.

El término “no programados” hace referencia a la exclusión de los ingresos hospitalarios para procedimientos programados.

Al analizar el número de hospitalizaciones teniendo en cuenta el tipo de AC, encontramos una cifra significativamente más elevada en los pacientes con AC-AL que en aquellos con AC-ATTR; teniendo en cuenta únicamente los ingresos hospitalarios no programados, observamos que esta diferencia se producía a expensas de las hospitalizaciones de causa no cardiovascular (Tabla 2).

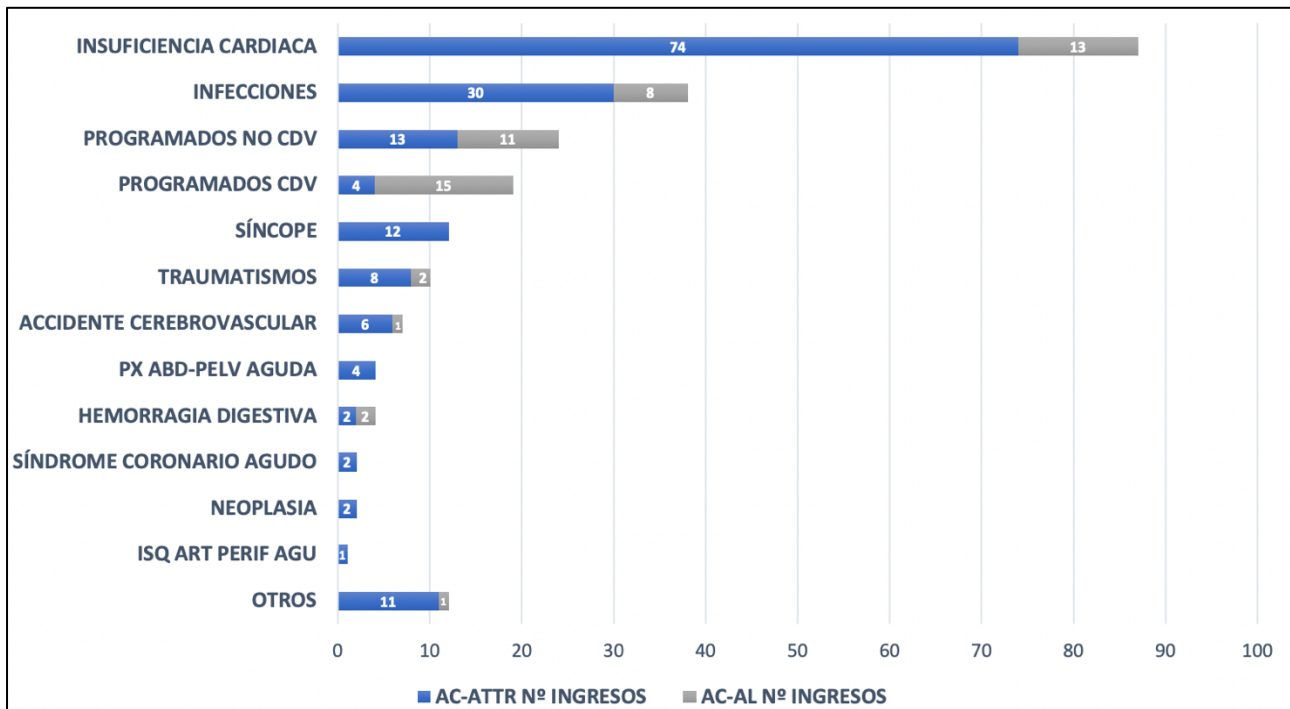


Figura 6. Número absoluto de hospitalizaciones por grupos de enfermedad atendiendo al tipo de amiloidosis cardiaca.

CDV: cardiovascular. **PX ABD-PELV AGUDA:** patología abdominal o pélvica aguda. **ISQ ART PERIF AGU:** isquemia arterial periférica aguda.

El término “programados” hace referencia a los ingresos hospitalarios para llevar a cabo procedimientos programados.

La causa individual de hospitalización más frecuente fue la insuficiencia cardiaca, seguida de las infecciones. En la Figura 6 se presenta el número absoluto de ingresos hospitalarios por grupos de enfermedad teniendo en cuenta el tipo de AC y en la Tabla 3 se detalla el motivo de cada una de las hospitalizaciones.

A lo largo del seguimiento, 4 pacientes (2,8%) recibieron un trasplante cardiaco (2 AC-ATTR y 2 AC-AL) y 53 (37,1%) fallecieron (47 AC-ATTR y 6 AC-AL). La causa de la muerte fue cardiovascular en 44 de ellos (83%, 39 AC-ATTR y 5 AC-AL), incluyendo 24 exitus por insuficiencia cardiaca avanzada, 12 muertes súbitas, 4 exitus por accidente cerebrovascular, 2 exitus por isquemia arterial periférica aguda y 2 exitus por eventos

AC-ATTR	AC-AL
INFECCIONES	
NEUMONÍA BACTERIANA (n=7)	INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS (POST-TC) (n=2)
COLECISTITIS AGUDA (n=6)	INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO (n=2)
INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO (n=5)	GASTROENTERITIS POR CITOMEGALOVIRUS (n=1)
INFECCION SARS-CoV-2 SIN NEUMONÍA (n=3)	FIEBRE SIN FOCO RESUELTA CON ANTIBIOTERAPIA (n=1)
NEUMONÍA SARS-CoV-2 (n=2)	NEUMONÍA SARS-CoV-2 (n=1)
ARTRITIS SÉPTICA (n=2)	INFECCIÓN RESPIRATORIA NO CONSOLIDATIVA VÍRICA (n=1)
COLANGITIS AGUDA (n=1)	
PERITONITIS BACTERIANA AGUDA (n=1)	
EPOC REAGUDIZADO (n=1)	
ABSCESO GLÚTEO (n=1)	
MENINGOENCEFALITIS POR LISTERIA (n=1)	
PROGR NO CDV	
DIÁLISIS PERITONEAL (n=2)	ADMINISTRACION TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO (n=3)
CIRUGÍA HERNIA INGUINAL (n=2)	MOVILIZACIÓN PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS (n=4)
CIRUGÍA PRÓTESIS CADERA (n=1)	TRASPLANTE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS (n=4)
CIRUGÍA QUISTE URACO (n=1)	
CIRUGÍA CÁNCER PRÓSTATA (n=1)	
CIRUGÍA CÁNCER COLON (n=1)	
CIRUGÍA CÁNCER RENAL (n=1)	
CIRUGÍA ESTENOSIS CANAL LUMBAR (n=1)	
CIRUGÍA TUMORACIONES FACIALES MÚLTIPLES (n=1)	
TRASFUSIÓN POR ANEMIA CRÓNICA (n=1)	
BIOPSIA PRÓSTATA (n=1)	
PROGR CDV	
CIERRE OREJUELA (n=1)	BIOPSIA ENDOMIOCÁRDICA POST-TC (n=15)
RECAMBIO MARCAPASOS (n=1)	
IMPLANTE MARCAPASOS (n=1)	
IMPLANTE PRÓTESIS VALVULAR PERCUTÁNEA (n=1)	
TRAUMATISMOS	
FRACTURA DE FEMUR POR CAÍDA CASUAL (n=6)	FRACTURA DE FÉMUR POR CAÍDA CASUAL (n=1)
FRACTURA DE ÓRBITA POR CAIDA CASUAL (n=1)	POLITRAUMATISMO POR ACCIDENTE DE TRÁFICO (n=1)
POLITRAUMATISMO POR ACCIDENTE TRÁFICO (n=1)	
PX ABD-PELV AGUDA	
OBSTRUCCIÓN INTESTINAL (n=1)	
ÚLCERA GÁSTRICA PERFORADA (n=1)	
SUBOCCLUSIÓN INTESTINAL (n=1)	
PERFORACIÓN VESICAL POSTCIRUGÍA URACO (n=1)	
HEMORRAGIA	
HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA (n=2)	HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA (n=1)
	HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA (n=1)
NEOPLASIA	
CÁNCER DE COLON TERMINAL (n=1)	
MELANOMA CON METÁSTASIS HEPÁTICAS (n=1)	
OTROS	
TRANSFUSIÓN POR ANEMIA CRÓNICA (n=7)	PANCREATITIS AGUDA (n=1)
AGITACIÓN EN CONTEXTO DE DEMENCIA (n=2)	
PNP SENSITIVO-MOTORA AXONAL SEVERA (n=1)	
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA (n=1)	

Tabla 3. Descripción detallada de las hospitalizaciones incluidas en los grupos de enfermedad.

AC-ATTR: amiloidosis cardiaca por transtiretina. **AC-AL:** amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras. **PROGR NO CDV:** ingresos para procedimientos programados no cardiovasculares. **PROGR CDV:** ingresos para procedimientos programados cardiovasculares. TC: trasplante cardiaco **PX ABD-PELV AGUDA:** patología abdominal o pélvica aguda.

arrítmicos (1 bloqueo aurículoventricular completo y 1 tormenta arrítmica). Entre las causas no cardiovasculares, se contabilizaron 5 muertes por infección, 2 por neoplasia y 1 por hematoma subdural agudo post-traumático. No se conoció la causa del fallecimiento en 1 paciente (Figura 7).

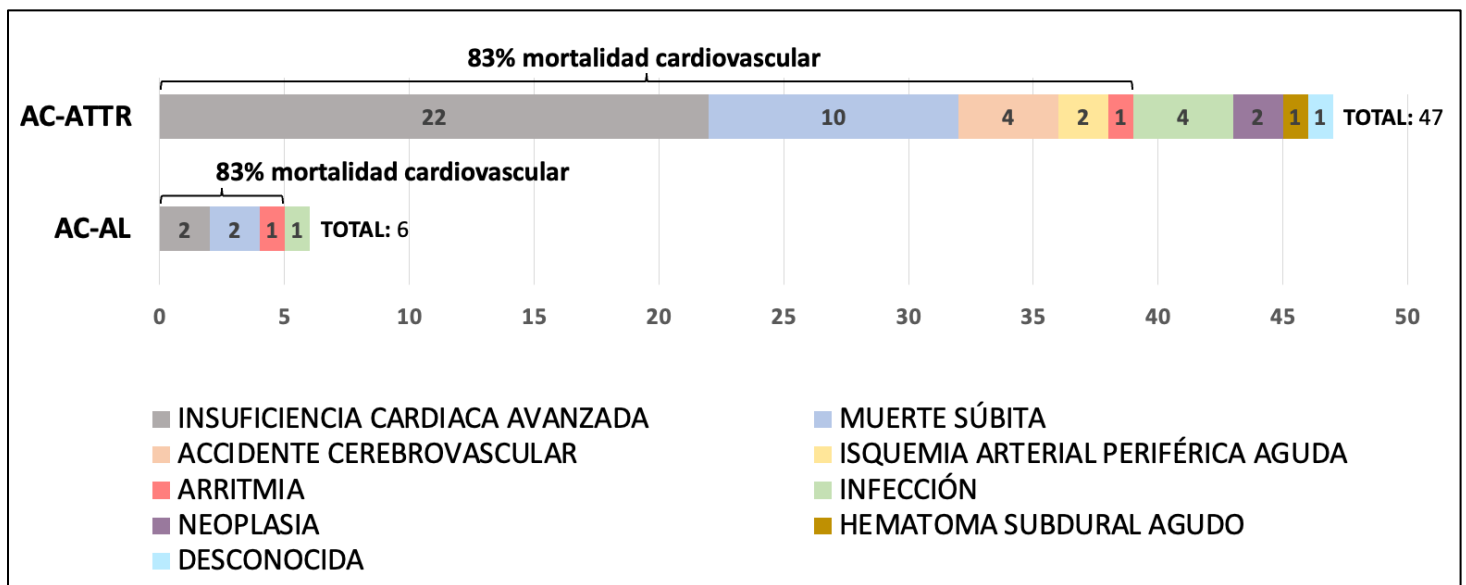


Figura 7. Causas de muerte atendiendo al tipo de amiloidosis cardiaca. **AC-ATTR:** amiloidosis cardiaca por transtiretina.

AC-AL: amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras.

Arritmia: 1 bloqueo aurículoventricular completo, 1 tormenta arrítmica.

Infección: 2 neumonías por coronavirus SARS-CoV2, 1 neumonía bacteria por broncoaspiración, 1 meningoencefalitis por Listeria, 1 infección polimicrobiana de úlcera cutánea.

Neoplasia: 1 pulmonar con metástasis óseas, 1 melanoma con metástasis hepáticas.

La supervivencia a 1, 2 y 3 años fue del 92%, 77% y 63% en los pacientes con AC-ATTR y del 80%, 67% y 58% en los pacientes con AC-AL ($p=0,841$). La supervivencia media en el grupo de AC-ATTR fue de 3,4 años y en el de AC-AL de 2,4 años. Las curvas de supervivencia se muestran en la Figura 8.

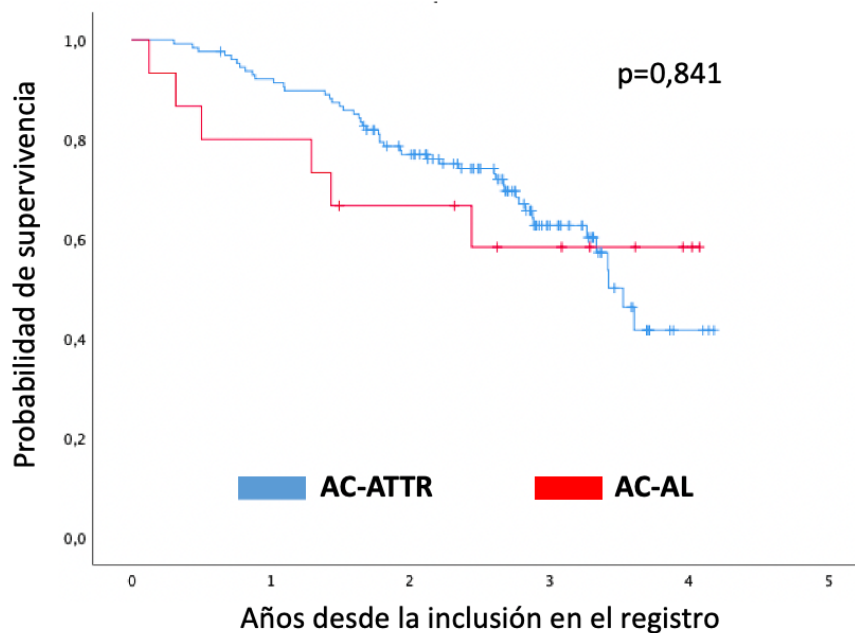


Figura 8. Curvas de supervivencia de los pacientes con amiloidosis cardiaca desde la fecha de su inclusión en el registro. **AC-ATTR:** amiloidosis cardiaca por transtiretina. **AC-AL:** amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras.

DISCUSIÓN

En este trabajo hemos llevado a cabo un análisis descriptivo detallado de los ingresos hospitalarios y la mortalidad de una cohorte contemporánea de pacientes con AC extraída de un registro de vida real prospectivo y multicéntrico.

Los pacientes con AC se caracterizaron por una elevada incidencia de hospitalizaciones, principalmente de causa cardiovascular; esta observación se mantenía al excluir del análisis los ingresos hospitalarios para llevar a cabo procedimientos programados. Estos resultados ponen de manifiesto que, aunque la amiloidosis es una enfermedad con un perfil de afectación sistémico, es la cardiopatía la que sin duda marca su pronóstico.

La insuficiencia cardiaca fue la causa individual de hospitalización más frecuente (87 de 222 ingresos, 39,2 %), seguida de las infecciones (37 de 222 ingresos, 16,7 %). Este dato es congruente con la evidencia previamente publicada ^{16,77} que describe la insuficiencia cardiaca como la manifestación clínica más frecuente de la AC. Además, cabe destacar que las características clínicas basales de nuestros pacientes orientan a que se encontraban en un estadio avanzado de la enfermedad: cerca del 40% referían una clase funcional III ó IV y mostraban signos de congestión a la exploración física, el valor medio de NT-proBNP era 4345 pg/mL y casi el 80% estaban tratados con un diurético de asa.

En consonancia con nuestros datos se encuentran los hallazgos de un subanálisis del ensayo clínico ATTR-ACT en el que se llevó a cabo una descripción detallada de los ingresos hospitalarios de causa cardiovascular y el impacto pronóstico que sobre ellos tuvo el tratamiento con tafamidis en un grupo de pacientes con AC-ATTR ⁷⁸. Los autores

también encontraron una elevada incidencia de este tipo de hospitalizaciones (TI 480 y 700 ingresos por 1000 pacientes-año en el grupo de tafamidis y en el de placebo, respectivamente), siendo la causa individual más frecuente la insuficiencia cardiaca. Al igual que en nuestro trabajo, las otras causas cardiovasculares más observadas fueron los trastornos del ritmo y los síncope, los accidentes cerebrovasculares y los eventos coronarios agudos.

El análisis comparativo de los resultados atendiendo al tipo de AC mostró una incidencia de hospitalizaciones totales significativamente más alta en el grupo AC-AL que en el AC-ATTR (TI 1533 frente a 537,2 ingresos por 1000 pacientes-año, $p < 0,0001$); esta diferencia se mantuvo al evaluar únicamente los ingresos hospitalarios no programados (TI 781 frente a 483,2 ingresos por 1000 pacientes-año, $p = 0,029$). Resulta interesante destacar que al considerar todas las hospitalizaciones los pacientes con AC-AL presentaron una mayor incidencia tanto de las de causa cardiovascular como las de causa no cardiovascular; sin embargo, al excluir los ingresos hospitalarios para procedimientos cardiovasculares programados (en los pacientes con AC-AL fueron 15 biopsias endomiocárdicas post-trasplante cardiaco y en aquellos con AC-ATTR un cierre de orejuela, un implante de marcapasos, un recambio de generador de marcapasos y un implante de prótesis percutánea), la mayor incidencia de hospitalizaciones era debida exclusivamente a las de causa no cardiovascular, principalmente infecciones. Este hallazgo puede explicarse por el mayor compromiso sistémico de la AC-AL en comparación con la AC-ATTR, lo que hace que estos pacientes sean más susceptibles a las complicaciones extracardiacas.

La supervivencia de nuestra población fue discretamente superior a la observada en otras series de pacientes con características basales comparables ^{16,77}. Aunque en el

actual estudio no hemos evaluado el grado de utilización de terapias específicas modificadoras del proceso amiloidogénico – como los nuevos fármacos quimioterápicos o el trasplante de precursores hematopoyéticos para la AC-AL y tafamidis para la AC-ATTR – asociadas a un beneficio pronóstico, si extrapolamos los datos previamente publicados sobre esta cohorte con un seguimiento más corto es probable que su utilización haya continuado siendo elevada. Teniendo esto en cuenta, y que las series antes referidas incluyeron de forma retrospectiva pacientes diagnosticados en unos años en que muchos de estos tratamientos no estaban todavía disponibles, encontramos una posible explicación a esta mejoría en la supervivencia.

En todo caso, estos resultados continúan siendo desalentadores y otorgan a la AC un pobre pronóstico vital; si consideramos que recientemente se ha publicado que la supervivencia media de una cohorte de pacientes con AC-ATTR en un estadio evolutivo precoz se encuentra entre los 6-8 años ⁸⁰, es muy probable que nuestros datos sean principalmente debidos a la inclusión de pacientes diagnosticados en un estadio avanzado de la enfermedad y ponen de manifiesto la necesidad de diagnosticar y tratar precozmente la AC.

Por último, y de forma análoga a las hospitalizaciones, la mayor parte de los fallecimientos se debieron a causas cardiovasculares, siendo con gran diferencia la más frecuente la insuficiencia cardiaca avanzada. De nuevo, estos resultados ilustran el papel determinante de la afectación cardiaca en una enfermedad sistémica como es la amiloidosis.

Nuestro trabajo presenta una serie de limitaciones. Por un lado, el hecho de que se trate de un análisis observacional hace que puedan haberse cometido los característicos sesgos asociados a este tipo de estudios. Además, la clasificación de las causas de

hospitalización y mortalidad fue realizada por un único investigador y no por un comité de adjudicación externo, estando sujeta a su criterio individual. Por último, aunque el carácter multicéntrico del estudio le otorga un mayor grado de validez para la extrapolación de sus observaciones, también implica que pueda existir heterogeneidad en el manejo clínico de los pacientes.

CONCLUSIONES

1. La amiloidosis cardiaca es una patología asociada a una elevada mortalidad y una alta incidencia de hospitalizaciones.
2. Los ingresos hospitalarios más frecuentes fueron los de origen cardiovascular, y la causa individual de hospitalización más habitual fue la insuficiencia cardiaca.
3. Los pacientes con AC-AL presentaron una tasa de incidencia de hospitalización significativamente mayor que los pacientes con AC-ATTR; al excluir los ingresos para procedimientos programados, observamos que esto se producía a expensas de las hospitalizaciones de causa no cardiovascular.
4. La discreta mejoría en la supervivencia observada podría estar relacionada con una mayor utilización de terapias específicas modificadoras del proceso amiloidogénico; a pesar de ello, los resultados traducen un pobre pronóstico vital que probablemente se deba a la inclusión de pacientes en estadios avanzados de la enfermedad.
5. Las causas de fallecimiento más frecuentes en esta población fueron las cardiovasculares, principalmente la insuficiencia cardiaca avanzada.
6. Nuestros resultados ponen de manifiesto que, aunque la amiloidosis es una enfermedad con un perfil de afectación sistémico, es la cardiopatía la que marca su pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glenner GG, Ein D, Eanes ED, Bladen HA, Terry W, Page DL. Creation of "Amyloid" Fibrils from Bence Jones Proteins in vitro. *Science* 1971 Nov 12;;174(4010):712-714.
2. Kyle RA. Amyloidosis: a convoluted story. *British journal of haematology* 2001;114(3):529-538.
3. Merlini G, Bellotti V. Molecular Mechanisms of Amyloidosis. *The New England Journal of Medicine* 2003 Aug 7;;349(6):583-596.
4. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018 Oct 2;;25(4):215-219.
5. Merlini G, Comenzo RL, Seldin DC, Wechalekar A, Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis. *Expert Review of Hematology* 2014;7(1):143-156.
6. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen Robert H, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009 Dec 3;;114(24):4957-4959.
7. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European heart journal* 2021 Apr 21;;42(16):1554-1568.
8. Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Barge-Caballero E, Paniagua-Martín MJ, Barriales-Villa R, Pombo-Otero J, et al. Cómo enfrentarse a una sospecha clínica de amiloidosis cardíaca? Un enfoque práctico para el diagnóstico. *Cardiocyte* 2016;52(1):27-34.
9. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013 Feb 20;;8(1):31.
10. Connors LH, Lim A, Prokajeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid* 2003;10(3):160-184.
11. Grogan M, MD, Scott CG, MS, Kyle RA, MD, Zeldenrust, Steven R., MD, PhD, Gertz MA, MD, Lin G, MD, 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* 2016;68(10):1014-1020.
12. González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, Quarta CC, de Haro-Del Moral, F Javier, Milandri A, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *European heart journal* 2017 Jun 21,;38(24):1895-1904.
 13. Barge-Caballero G, Barge-Caballero E, López-Pérez M, Bilbao-Quesada R, González-Babarro E, Gómez-Otero I, et al. Cardiac amyloidosis: Description of a series of 143 cases. *Medicina clinica* 2022 Jan 4,.
 14. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in olmsted county, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992;79(7):1817-1822.
 15. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, Milandri A, Gagliardi C, Bartolomei I, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev* 2015 Mar 11,;20(2):117-124.
 16. López-Sainz Á, Hernandez-Hernandez A, Gonzalez-Lopez E, Domínguez F, Restrepo-Cordoba MA, Cobo-Marcos M, et al. Perfil clínico y evolución de la amiloidosis cardiaca en un centro español de referencia. *Revista española de cardiologia* 2021;74(2):149-158.
 17. Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovascular pathology* 2015;24(6):343-350.
 18. Wright JR, Calkins E. Amyloid in the Aged Heart: Frequency and Clinical Significance. *Journal of the American Geriatrics Society (JAGS)* 1975;23(3):97-103.
 19. Longhi S, Quarta CC, Milandri A, Lorenzini M, Gagliardi C, Manuzzi L, et al. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. *Amyloid* 2015 Jul 3,;22(3):147-155.
 20. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, Ammash NM, White RD, Hodge DO, et al. Direct Current Cardioversion of Atrial Arrhythmias in Adults With Cardiac Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2019 Feb 12,;73(5):589-597.
 21. Feng D, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, et al. Intracardiac Thrombosis and Embolism in Patients With Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2007 Nov 20,;116(21):2420-2426.

22. Falk RH. Diagnosis and Management of the Cardiac Amyloidoses. *Circulation* 2005 Sep 27;;112(13):2047-2060.
23. Sperry BW, MD, Jones BM, MD, Vranian MN, MD, Hanna M, MD, Jaber WA, MD. Recognizing Transthyretin Cardiac Amyloidosis in Patients With Aortic Stenosis: Impact on Prognosis. *JACC. Cardiovascular imaging* 2016;9(7):904-906.
24. Smith RRL, Hutchins GM. Ischemic heart disease secondary to amyloidosis of intramyocardial arteries. *The American journal of cardiology* 1979;44(3):413-417.
25. Miani D, Rocco M, Alberti E, Spedicato L, Fioretti PM. Amyloidosis of epicardial and intramural coronary arteries as an unusual cause of myocardial infarction and refractory angina pectoris. *Italian heart journal* 2002;3(8):479-482.
26. Chamarthi B, Dubrey SW, Cha K, Skinner M, Falk RH. Features and Prognosis of Exertional Syncope in Light-Chain Associated AL Cardiac Amyloidosis. *The American journal of cardiology* 1997;80(9):1242-1245.
27. Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, Joshi H, McCarthy M, Ikram A, et al. Are classic predictors of voltage valid in cardiac amyloidosis? A contemporary analysis of electrocardiographic findings. *International journal of cardiology* 2015;214:477-481.
28. Sayed RH, Rogers D, Khan F, Wechalekar AD, Lachmann HJ, Fontana M, et al. A study of implanted cardiac rhythm recorders in advanced cardiac AL amyloidosis. *European heart journal* 2015 May 7;;36(18):1098-1105.
29. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Seminars in hematology* 1995;32(1):45-59.
30. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends in cardiovascular medicine* 2018;28(1):10-21.
31. Kyle RA, Eilers SG, Linscheid RL, Gaffey TA. Amyloid localized to tenosynovium at carpal tunnel release: natural history of 124 cases. *American journal of clinical pathology* 1989;91(4):393-397.
32. Geller HI, Singh A, Alexander KM, Mirto TM, Falk RH. Association Between Ruptured Distal Biceps Tendon and Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2017 Sep 12;;318(10):962-963.

33. Barge-Caballero G, Gargallo-Fernández P, Barge-Caballero E, Crespo-Leiro MG. Popeye's sign, heart disease, and amyloidosis. *The Lancet (British edition)* 2019 Feb 23;;393(10173):e32.
34. Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T, Okada T, Fujimoto T, Ogi Y, et al. Amyloid deposits derived from transthyretin in the ligamentum flavum as related to lumbar spinal canal stenosis. *Modern pathology* 2015;28(2):201-207.
35. Sueyoshi T, MD, Ueda, Mitsuharu, MD, PhD, Jono H, PhD, Irie, Hiroki, MD, PhD, Sei, Akira, MD, PhD, Ide, Junji, MD, PhD, et al. Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons. *Human pathology* 2011;42(9):1259-1264.
36. Barge-Caballero G, López-Bargiela P, Pombo-Otero J, Pardo-Martínez P. Quadriceps tendon rupture in wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt). *European heart journal* 2019 Apr 21;;40(16):1307.
37. Guerreiro de Moura, Carlos Geraldo, Pinto de Souza S. Images in clinical medicine. "Shoulder pad" sign. *The New England journal of medicine* 2004 Dec 16;;351(25):e23.
38. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain (London, England : 1878)* 1952;75(3):408-427.
39. Graziani MS, Merlini G. Serum free light chain analysis in the diagnosis and management of multiple myeloma and related conditions. *Expert review of molecular diagnostics* 2014;14(1):55-66.
40. Perfetto F, Bergesio F, Grifoni E, Fabbri A, Ciuti G, Frusconi S, et al. Different NT-proBNP circulating levels for different types of cardiac amyloidosis. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)* 2016;17(11):810-817.
41. Suhr OB, Anan I, Backman C, Karlsson A, Lindqvist P, Mörner S, et al. Do troponin and B-natriuretic peptide detect cardiomyopathy in transthyretin amyloidosis? *Journal of internal medicine* 2008;263(3):294-301.
42. Cyrille NB, MD, Goldsmith J, PhD, Alvarez J, MD, Maurer MS, MD. Prevalence and Prognostic Significance of Low QRS Voltage Among the Three Main Types of Cardiac Amyloidosis. *The American journal of cardiology* 2014;114(7):1089-1093.

43. Huang J, Zhao S, Chen Z, Zhang S, Lu M. Contribution of Electrocardiogram in the Differentiation of Cardiac Amyloidosis and Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *International heart journal* 2015;56(5):522-526.
44. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *European heart journal* 2013;34(7):520-528.
45. Mesquita ET, Jorge AJL, Souza J, Celso Vale, Andrade TRd. Cardiac Amyloidosis and its New Clinical Phenotype: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2017;109(1):71-80.
46. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation (New York, N.Y.)* 2017 Apr 4;;135(14):1357-1377.
47. Klein AL, Hatle LK, Burstow DJ, Seward JB, Kyle RA, Bailey KR, et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology* 1989;13(5):1017-1026.
48. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart (British Cardiac Society)* 2012;98(19):1442-1448.
49. Phelan, Dermot, MB, BCh, PhD, Thavendiranathan, Paaladinesh, MD, MSc, Popovic, Zoran, MD, PhD, Collier, Patrick, MB, BCh, PhD, Griffin B, MD, Thomas JD, MD, et al. Application of a Parametric Display of Two-Dimensional Speckle-Tracking Longitudinal Strain to Improve the Etiologic Diagnosis of Mild to Moderate Left Ventricular Hypertrophy. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2014;27(8):888-895.
50. Wizenberg TA, Muz J, Sohn YH, Samlowski W, Weissler AM. Value of positive myocardial technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in the noninvasive diagnosis of cardiac amyloidosis. *Am. Heart J.; (United States)* 1982;103(4):468-473.
51. Falk RH, Lee VW, Rubinow A, Hood WB, Cohen AS. Sensitivity of technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in diagnosing cardiac amyloidosis. *Am. J. Cardiol.; (United States)* 1983;51(5):826-830.

52. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation (New York, N.Y.)* 2016 Jun 14;;133(24):2404-2412.
53. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using ^{99m}Tc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy. *Journal of the American College of Cardiology* 2005 Sep 20;;46(6):1076-1084.
54. Ardehali H, Qasim A, Cappola T, Howard D, Hruban R, Hare JM, et al. Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy. *The American heart journal* 2004;147(5):919-923.
55. Bennett MK, Giotra NA, Harrington C, Rao S, Dunn JM, Freitag TB, et al. Evaluation of the Role of Endomyocardial Biopsy in 851 Patients With Unexplained Heart Failure From 2000–2009. *Circulation. Heart failure* 2013;6(4):676-684.
56. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2017;84(12 Suppl 3):12-26.
57. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2019 Jun 11;;73(22):2872-2891.
58. Aimo A, Vergaro G, Castiglione V, Rapezzi C, Emdin M. Safety and Tolerability of Neurohormonal Antagonism in Cardiac Amyloidosis. *European journal of internal medicine* 2020 Oct;80:66-72.
59. Barge-Caballero G, Barge-Caballero E, López-Pérez M, Bilbao-Quesada R, González-Babarro E, Gómez-Otero I, et al. Beta-Blocker Exposure and Survival in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Mayo Clinic proceedings* 2022 Feb;97(2):261-273.
60. Cheng RK, Vasbinder A, Levy WC, Goyal P, Griffin JM, Leedy DJ, et al. Lack of Association Between Neurohormonal Blockade and Survival in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Journal of the American Heart Association* 2021 Dec 21;;10(24):e022859.
61. Swiecicki PL, MD, Edwards BS, MD, Kushwaha SS, MD, Dispenzieri A, MD, Park SJ, MD, Gertz MA, MD. Left ventricular device implantation for advanced cardiac amyloidosis. *The Journal of heart and lung transplantation* 2013;32(5):563-568.

62. Kristen AV, Kreusser MM, Blum P, Schönland SO, Frankenstein L, Dösch AO, et al. Improved outcomes after heart transplantation for cardiac amyloidosis in the modern era. *The Journal of heart and lung transplantation* 2018;37(5):611-618.
63. Rapezzi C, Aimo A, Serenelli M, Barison A, Vergaro G, Passino C, et al. Critical Comparison of Documents From Scientific Societies on Cardiac Amyloidosis: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2022 Apr 5;;79(13):1288-1303.
64. Pollak A, Falk RH. Left Ventricular Systolic Dysfunction Precipitated by Verapamil in Cardiac Amyloidosis. *Chest* 1993 Aug;104(2):618-620.
65. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2022 May 3;;79(17):1757-1780.
66. Sperry BW, MD, Ikram A, MD, Hachamovitch R, MD, Valent J, MD, Vranian MN, MD, Phelan, Dermot, MD, PhD, et al. Efficacy of Chemotherapy for Light-Chain Amyloidosis in Patients Presenting With Symptomatic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;67(25):2941-2948.
67. Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, Arai S, Witteles RM, Liedtke M. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood* 2017 Aug 17;;130(7):900-902.
68. Aimo A, Buda G, Fontana M, Barison A, Vergaro G, Emdin M, et al. Therapies for cardiac light chain amyloidosis: An update. *International journal of cardiology* 2018 Nov 15;;271:152-160.
69. Ericzon B, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? *Transplantation* 2015 Sep;99(9):1847-1854.
70. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *The New England journal of medicine* 2018 Jul 5;;379(1):11-21.
71. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *The New England journal of medicine* 2018 Jul 5;;379(1):22-31.

72. Maurer MS, Sultan MB, Rapezzi C. Tafamidis for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2019;380(2):196-7.
73. Andrich K, Hegenbart U, Kimmich C, Kedia N, Bergen HR, 3rd, Schonland S, et al. Aggregation of Full-length Immunoglobulin Light Chains from Systemic Light Chain Amyloidosis (AL) Patients Is Remodeled by Epigallocatechin-3-gallate. *J Biol Chem*. 2017;292(6):2328-44.
74. Ferreira N, Cardoso I, Domingues MR, Vitorino R, Bastos M, Bai G, et al. Binding of epigallocatechin-3-gallate to transthyretin modulates its amyloidogenicity. *FEBS Lett*. 2009;583(22):3569-76.
75. Cardoso I, Martins D, Ribeiro T, Merlini G, Saraiva MJ. Synergy of combined doxycycline/TUDCA treatment in lowering Transthyretin deposition and associated biomarkers: studies in FAP mouse models. *J Transl Med*. 2010;8:74.
76. Ward JE, Ren R, Toraldo G, Soohoo P, Guan J, O'Hara C, et al. Doxycycline reduces fibril formation in a transgenic mouse model of AL amyloidosis. *Blood*. 2011;118(25):6610-7.
77. Barge-Caballero G, Vázquez-García R, Barge-Caballero E, Couto-Mallón D, Paniagua-Martín MJ, Barriales-Villa R, et al. Light chain and transthyretin cardiac amyloidosis: Clinical characteristics, natural history and prognostic factors. *Medicina clinica* 2021 Apr 23;156(8):369-378.
78. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic Cardiac Amyloidoses: Disease Profiles and Clinical Courses of the 3 Main Types. *Circulation* 2009 Sep 29;120(13):1203-1212.
79. Miller AB, Januzzi JL, O'Neill BJ, Gundapaneni B, Patterson TA, Sultan MB, et al. Causes of Cardiovascular Hospitalization and Death in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial [ATTR-ACT]). *The American journal of cardiology* 2021 Jun 1;148:146-150.
80. Law S, Bezard M, Petrie A, Chacko L, Cohen OC, Ravichandran S, et al. Characteristics and natural history of early-stage cardiac transthyretin amyloidosis. *European Heart Journal* 2022 -05-24.

APÉNDICE

Los resultados de este estudio han sido presentados como comunicación oral en la última edición de la Reunión Anual de la Sociedad Gallega de Cardiología, celebrada los días 27 y 28 de mayo de 2022 en A Coruña, recibiendo el tercer premio.

CARACTERIZACIÓN DE LOS INGRESOS HOSPITALARIOS Y LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON AMILOIDOSIS CARDIACA. RESULTADOS DEL REGISTRO DE AMILOIDOSIS CARDIACA EN GALICIA (AMIGAL)

Autores: Carlos Gómez Martín, Gonzalo Barge Caballero, Eduardo Barge Caballero, Manuel López Pérez, Raquel Bilbao Quesada, Eva González Babarro, Inés Gómez Otero, Andrea López López, Mario Gutiérrez Feijoo, Alfonso Varela Román, Carlos González Juanatey, Oscar Díaz Castro, María G. Crespo Leiro.

Presenta:

Carlos Gómez Martín

*Estudiante de 6º curso de Medicina en la Universidade de Santiago de Compostela
Rotatorio de Medicina en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña*

27-28
mayo 2022
A CORUÑA



**Reunión Anual de
la Sociedad Gallega
de Cardiología**



TERCER PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN ORAL

**CARACTERIZACIÓN DE LOS INGRESOS HOSPITALARIOS Y LA
MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON AMILOIDOSIS CARDIACA.
RESULTADOS DEL REGISTRO DE AMILOIDOSIS CARDIACA EN GALICIA**

del que son autores:

**Gómez-Martín, Carlos; Barge-Caballero, Gonzalo; En representación de
todos los investigadores del Registro de Amiloidosis Cardiaca en Galicia
(AMIGAL)**

Dr. Javier García Seara
Presidente SOGACAR