

## **PERFIL CLINICO Y EVOLUCION DE LA AMILOIDOSIS CARDIACA EN UN CENTRO ESPAÑOL DE REFERENCIA.**

Título abreviado: Amiloidosis cardiaca en un centro español de referencia.

TITLE: Clinical profile and evolution of cardiac amyloidosis in a Spanish reference center.

### Autores:

Ángela López-Sainz\* <sup>1,2</sup>; kelals@hotmail.com

Aitor Hernandez-Hernandez\* <sup>1,2</sup>; aitorhernandez86@gmail.com

Esther Gonzalez-Lopez<sup>1,2</sup>; esthgonzalez@hotmail.com

Fernando Domínguez<sup>1,2</sup>; fdominguezrodriguez@gmail.com

Maria Alejandra Restrepo-Cordoba<sup>1</sup>; ale\_res@hotmail.com

Marta Cobo-Marcos<sup>1,2</sup>; martacobomarcos@hotmail.com

Manuel Gómez-Bueno<sup>1,2</sup>; mgomezbueno@secardiologia.es

Francisco José Hernandez-Perez<sup>1</sup>; fhernandezcar@gmail.com

Juan Francisco Oteo<sup>1</sup>; jfoteod@hotmail.com

Jesus G Mirelis<sup>1,2</sup>; jesus.gmirelis@telefonica.net

Miguel Angel Cavero<sup>1</sup>; mcaverog@gmail.com

Vanessa Moñivas<sup>1</sup>; vanessamonivas@gmail.com

Susana Mingo Santos<sup>1</sup>; susana.mingo.sm@gmail.com

F. Javier de Haro-del Moral<sup>3</sup>; fjdeharo.hpth@salud.madrid.org

Isabel Krsnik<sup>4</sup>; isabel.krsnik@salud.madrid.org

Clara Salas<sup>2,5</sup>; csalas.hpth@salud.madrid.org

Belén Bornstein<sup>6</sup>; bbornstein.hpth@salud.madrid.org

Ana Briceño<sup>1</sup>; abrice200@hotmail.com

Juan Antonio López<sup>2,7</sup>; jalopez@cnic.es

Jesús Vázquez<sup>2,7</sup>; jesus.vazquez@cnic.es

Luis Alonso-Pulpón<sup>1,2</sup>; luispulpon@secardiologia.es

Javier Segovia<sup>1,2</sup>; jsecu@telefonica.net

Pablo Garcia-Pavia<sup>1,2,8</sup>; pablogpavia@yahoo.es (autor de correspondencia)

<sup>1</sup> Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

<sup>2</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV).

<sup>3</sup> Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

<sup>4</sup> Servicio de Hematología. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

<sup>5</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

<sup>6</sup> Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

<sup>7</sup> Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid.

<sup>8</sup> Universidad Francisco de Vitoria (UFV), Madrid.

\*ALS y AHH contribuyeron por igual y son primeros co-autores.

XXXX1: Hospital Puerta de Hierro Majadahonda

Recuento de palabras: 5016. Incluye texto, bibliografía, sección novedades, conflicto de interés y agradecimientos. Excluye abstracts, tablas y pie de figuras.

Conflicto de interés: EGL ha recibido honorarios por ponencias y/o actividad de asesoría de Pfizer y Proclara. IK ha recibido honorarios por ponencias de Janssen, por actividad de asesoría de Celgene y Prothena y por financiación para investigación de Prothena. PGP ha recibido honorarios por ponencias y/o actividad de asesoría de Akcea, Alnylam, Eidos, Neuroimmune, Pfizer y Prothena y financiación para investigación de Alnylam, Pfizer y Prothena.

Agradecimientos: A Ariadna González y Almudena Ariza por su labor en la coordinación de pacientes y la gestión del portal [www.amiloidosis.es](http://www.amiloidosis.es).

A la Dra Lucía Galán y el Dr Antonio Guerrero del Servicio de Neurología del Hospital Clínico San Carlos por la atención de los pacientes ATTRh.

Dirección de correspondencia:

Dr Pablo García-Pavía

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares

Servicio de Cardiología

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Manuel de Falla, 2. Majadahonda, Madrid, 28222, Spain

Tel: +34-911917297, Fax: +34-911917718

Email: [pablogpavia@yahoo.es](mailto:pablogpavia@yahoo.es)

## RESUMEN

### ***Introducción y objetivos***

La amiloidosis cardiaca (AC) se produce por depósito de fibras de amiloide en el miocardio. Las formas más frecuentes son la amiloidosis por cadenas ligeras (AL) y por transtiretina (ATTR). Nuestro objetivo es describir la experiencia en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico en un centro especializado español.

### ***Métodos***

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de AC en el XXXX1 desde mayo de 2008 a septiembre de 2018 y se analizaron sus características clínicas, evolución y supervivencia.

### ***Resultados***

Se incluyeron 180 pacientes con AC, de los cuales, 64 (36%) eran AL (50% varones;  $65 \pm 11$  años) y 116 ATTR (72% varones;  $79 \pm 11$  años, 19 con ATTR hereditaria). La forma de presentación más frecuente fue la insuficiencia cardiaca en ambos grupos (81% AL y 45% ATTR;  $p < 0,01$ ). Otras formas de presentación en pacientes ATTR fueron arritmias auriculares (16%), trastornos de conducción (6%) e incidental (6%). 70 pacientes (40%), tenían otro diagnóstico previo establecido. El 72% de los pacientes ATTR pudo diagnosticarse de forma no invasiva. A pesar de que el retraso diagnóstico fue superior en ATTR ( $2,8 \pm 4,3$  vs  $0,6 \pm 0,7$  años;  $p < 0,001$ ), la mortalidad fue mayor en los pacientes AL (48% vs 32%;  $p = 0,028$ ). El tipo AL (HR: 6,16; IC95%: 1,56-24,30;  $p = 0,01$ ), el sexo femenino (HR: 2,35; IC95%: 1,24-4,46;  $p = 0,01$ ) y la clase funcional NYHA III-IV (HR: 2,07; IC95%: 1,11-3,89;  $p = 0,02$ ) fueron predictores independientes de mortalidad.

### ***Conclusiones***

La AC constituye un reto en la práctica clínica, con gran variabilidad en su presentación en función del subtipo y con un retraso diagnóstico y una mortalidad elevados. Son necesarias mejoras en el diagnóstico temprano y tratamiento de estos pacientes.

Palabras resumen: 249

**Palabras clave:** Amiloidosis cardiaca, AL, ATTR, transtiretina, pronóstico, tratamiento.

## **ABSTRACT:**

### **Background and purpose**

Cardiac amyloidosis (CA) is produced by deposition of amyloid fibers in the myocardium. The most frequent forms are those caused by light chains (AL) and transthyretin (ATTR). Our objective is to describe the experience of a Spanish specialized center in the diagnosis and treatment of patients with CA.

### **Methods**

All patients diagnosed with CA in the XXXX1 from May 2008 to September 2018 were included. Their clinical characteristics, evolution and outcomes were also analyzed.

### **Results**

We included 180 patients with CA, of which 64 (36%) were AL (50% males, 65±11 years) and 116 ATTR (72% males, 79±11 years, 19 with hereditary ATTR). The most common presentation was heart failure in both groups (81% AL and 45% ATTR,  $p<0.01$ ). Other forms of presentation in ATTR patients were atrial arrhythmias (16%), conduction disorders (6%) and incidental (6%). 70 patients (40%), had an alternative previous cardiac diagnosis. 72% of ATTR patients were diagnosed non-invasively. Although the diagnostic delay was higher in ATTR (2.8±4.3 vs 0.6±0.7 years,  $p<0.001$ ), mortality was greater in AL patients (48% vs. 32%,  $p=0.028$ ). AL subtype (HR:6,16;IC95%:1,56-24,30; $p=0,01$ ), female gender (HR:2,35;IC95%:1,24-4,46; $p=0,01$ ) and III-IV NYHA functional class (HR:2,07;IC95%:1,11-3,89; $p=0,02$ ) were independent predictors of mortality.

### **Conclusions**

CA is clinical challenge, with great variability in its presentation depending on the subtype, entailing a wide diagnostic delay and high mortality. Improvements in early diagnosis and in the treatment of these patients are needed.

**Key words:** Cardiac amyloidosis, AL, ATTR, transthyretin, prognosis, treatment.

## **ABREVIATURAS**

**AC:** Amiloidosis cardiaca

**AL:** Amiloidosis por cadenas ligeras

**ATTRh:** Amiloidosis hereditaria por transtiretina

**ATTRwt:** Amiloidosis wild-type por transtiretina

**<sup>99m</sup>Tc-DPD:** <sup>99m</sup>Tc-ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico

**TTR:** Transtiretina

### **¿Qué se sabe del tema?**

- La AC es una entidad hasta ahora infradiagnosticada que presenta un considerable retraso diagnóstico.
- En los últimos años se han producido numerosos avances en el campo con la posibilidad de establecer el diagnóstico de forma no invasiva y el desarrollo de nuevas terapias.

### **¿Qué aporta de nuevo?**

- La ATTR es la forma más frecuente de AC en la actualidad en nuestro medio.
- La presentación clínica y características de los pacientes con AC es heterogénea y difiere sustancialmente entre las formas ATTR y AL.
- Cada vez se realiza con mayor frecuencia el diagnóstico de AC por ATTR de forma no invasiva en nuestro medio.
- El subtipo AL, el sexo femenino y la clase funcional III-IV al diagnóstico se asocian de forma independiente con peor pronóstico.

## INTRODUCCIÓN

El término amiloidosis cardiaca (AC) hace referencia a la afección del corazón como consecuencia del depósito de fibras amiloides<sup>1</sup>. De las más de 30 proteínas que pueden dar lugar a fibras amiloideas, sólo 5 lo hacen de manera significativa a nivel cardiaco<sup>1</sup>. En nuestro medio, los subtipos más frecuentes de AC son la amiloidosis AL, consecuencia del depósito de cadenas ligeras procedentes de una discrasia de células plasmáticas, y la debida al depósito de la proteína transtiretina (TTR) o amiloidosis por TTR (ATTR). Dentro de esta última, existen dos formas: la variante hereditaria (ATTRh), debido a una mutación en el gen TTR y el subtipo no hereditario (ATTRwt) previamente denominada amiloidosis senil<sup>1,2</sup>.

Clásicamente, la forma AL había sido considerada como el subtipo de amiloidosis más prevalente en los países desarrollados<sup>3</sup>. Sin embargo, la utilización de técnicas diagnósticas no invasivas como la resonancia magnética cardíaca o la gammagrafía con pirofosfatos<sup>4</sup>, junto al envejecimiento progresivo de la población, hacen que a día de hoy se considere la ATTR como la forma más frecuente de AC<sup>5</sup>.

La AC es una entidad hasta ahora infradiagnosticada que presenta un importante retraso diagnóstico<sup>6</sup>. Parte de este retraso diagnóstico se debe a la consideración tradicional de la AC como una enfermedad no tratable, así como a la complejidad de su diagnóstico incluyendo la necesidad de demostración histológica<sup>2,5</sup>. Sin embargo, actualmente existe la posibilidad de realizar el diagnóstico de AC sin necesidad de demostración histológica en un grupo importante de pacientes con AC y se han producido avances muy importantes tanto en las técnicas de diagnóstico como en el tratamiento<sup>7-13</sup>.

En la última década hemos asistido al desarrollo de nuevas terapias con resultados prometedores tanto en amiloidosis ATTR como en la AL<sup>7-10</sup>. Algunos de estos fármacos han mostrado ya resultados muy satisfactorios en ensayos clínicos<sup>10,11</sup>. Es por ello que se hace imprescindible identificar a aquellos individuos que podrán beneficiarse de los nuevos tratamientos, sobre todo en estadios precoces, cuando dichas terapias podrán ser más efectivas.

Hasta ahora, la experiencia en el diagnóstico y el manejo de los pacientes con AC ha sido limitada y confinada a unos pocos centros. Con el aumento del número de pacientes diagnosticados y el desarrollo de nuevos tratamientos se hace necesario



difundir las características de presentación, pronósticas, evolutivas y el tratamiento de los pacientes con AC.

El objetivo del presente estudio es analizar las características de los pacientes con AC diagnosticados y seguidos en un centro de referencia español durante un periodo de 10 años.

## **MÉTODOS**

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de AC de forma consecutiva en el XXXX1 desde mayo de 2008 hasta septiembre del 2018(Figura 1). El estudio fue aprobado por el CEIm de nuestro centro.

### **Población de estudio**

Se incluyeron pacientes tanto con diagnóstico invasivo como no invasivo de AC. El diagnóstico invasivo se llevó a cabo mediante la demostración histológica de amiloide en una biopsia endomiocárdica o en biopsias extracardiacas cuando asociaban hipertrofia ventricular izquierda (HVI) ( $\geq 12$  mm) por ecocardiograma o resonancia magnética cardíaca (RMC), habiendo excluido otras causas de HVI<sup>12</sup>. Para la diferenciación entre los subtipos AL y ATTR se realizó inmunohistoquímica mediante anticuerpos monoclonales anti-AA, anti-TTR y anti-cadenas ligeras (DAKO, Glostrup, Dinamarca). En casos dudosos o con tinción por varios anticuerpos, se realizó espectrometría de masas para el diagnóstico definitivo del subtipo de amiloide.

El diagnóstico no invasivo de ATTR se estableció cumpliendo los criterios publicados<sup>13</sup> en presencia de datos compatibles con AC mediante técnicas de imagen (ecocardiografía o RMC), un score de Perugini 2 ó 3 en gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-DPD<sup>4</sup> y habiendo excluido amiloidosis AL mediante análisis de cadenas ligeras en suero (*Freelite*, The Binding Site Group, Birmingham, UK) e inmunofijación en sangre y orina. En todas las ATTR se llevó a cabo estudio genético mediante secuenciación completa del gen *TTR*.

En cuanto a los resultados hematológicos, se estableció el diagnóstico de Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) o discrasia de células

plasmáticas incluyendo el diagnóstico de mieloma múltiple así como la necesidad de biopsia de médula ósea (BMO) según criterios vigentes<sup>14</sup> tras valoración por Hematología.

No se incluyeron en el estudio los pacientes portadores de mutaciones en el gen TTR o con amiloidosis AL que no presentaban afectación cardiaca.

### **Variables**

La información se obtuvo mediante revisión de los registros clínicos. Se obtuvieron datos de la primera evaluación y del seguimiento.

La información sobre el estado final del paciente se obtuvo de historia clínica hospitalaria o de Atención Primaria. La mortalidad global fue definida por muerte por cualquier causa a lo largo del seguimiento.

### **Análisis estadístico**

La normalidad de las variables fue evaluada mediante test de Shapiro-Wilk. Las variables continuas se expresaron con media  $\pm$  desviación estándar para variables normales. Las variables categóricas se presentan mediante porcentajes. Para comparar las variables continuas entre grupos se utilizó el test de *t de Student* bilateral para muestras independientes y para las categóricas el *test de  $X^2$*  o el *test exacto de Fisher*. Para calcular la supervivencia se utilizó la curva de *Kaplan-Meier*. Se consideró un valor  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

Se realizó un análisis del tiempo hasta la muerte o trasplante cardiaco entre los pacientes AL y ATTR. Además, realizamos un análisis multivariante de predictores de supervivencia mediante un modelo ajustado por edad, sexo, tipo AC y por aquellas variables con  $p < 0,10$  en el modelo univariable (Tabla 1S. Material suplementario): insuficiencia cardiaca al diagnóstico, grado funcional NYHA III-IV al diagnóstico, Nt-proBNP  $> 3000$  ng/dL, filtrado glomerular (continua y  $< 45$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) y fracción de eyección de ventrículo izquierdo menor del 50%.

Para el análisis estadístico se empleó STATA versión 12.0 StataCorp LP (College Station, TX, USA).

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 180 pacientes con AC (64,1% varones; edad media al diagnóstico: 74,3±12,7 años). De ellos, 64 (35,6%) fueron diagnosticados de amiloidosis AL (50% varones; 64,9±11,1 años) y 116 (64,4%) de ATTR (71,6% varones, 79,4±10,5 años). Entre estos últimos, 97 (76,3% varones, 81,5±8,3 años) eran pacientes con ATTRwt y 19 (47,4% varones, 69,1±14,1 años) padecían ATTRh (Figura 1). En la tabla 1 se exponen las características basales de todos los pacientes.

### Diagnóstico

Entre mayo de 2008 y septiembre de 2018, se llevaron a cabo un total de 223 biopsias: 61 (34,1%) biopsias endomiocárdicas (BEM), 71 (41,0%) de médula ósea y 91 (51,4%) de otros órganos. Entre las BEM, se realizaron mayoritariamente en ventrículo derecho (56;91,8%) y sólo en 5 casos (8,2%) se obtuvieron muestras de ventrículo izquierdo. La tasa de complicaciones fue baja considerando que se trata de una técnica invasiva, con sólo dos complicaciones (3,3%) y en ambos casos no fatales. Las complicaciones ocurrieron tras BEM de ventrículo derecho y consistieron en un caso de arritmias ventriculares en el procedimiento y en un derrame leve con taponamiento diferido bajo tratamiento anticoagulante. La rentabilidad de la BEM fue del 98,4%, estableciendo el diagnóstico en el 56% (36) de las amiloidosis AL. Sólo en un caso, se realizó BEM de ventrículo izquierdo tras no demostrarse amiloide en la muestra obtenida previamente de ventrículo derecho. En cuanto a biopsias extracardiacas, se realizaron 16 biopsias de glándula salival, 20 de grasa abdominal, 8 digestivas, 6 renales y una de nervio periférico con rentabilidades variables y bajas a excepción de las biopsias renal y de nervio periférico, dirigidas a órgano afecto (19%, 40%, 60%, 80% y 100%, respectivamente). En las BMO se constató la presencia de más de un 10% de células plasmáticas en el 51% de los casos (36 pacientes) y la presencia de amiloide en un 83% de los casos (58 pacientes). Las BMO se realizaron en pacientes con sospecha de amiloidosis AL para evaluar la presencia de una discrasia plasmática.

El diagnóstico definitivo del subtipo de amiloidosis se obtuvo mediante espectrometría de masas en 8 casos (4,7%). La principal causa que motivó el empleo de esta técnica fue una doble tinción tanto para TTR como para una de las cadenas ligeras por inmunohistoquímica. Los resultados de proteómica catalogaron como AL en 2 de los

casos y como ATTR en 6, coincidiendo con la sospecha clínica inicial en todos los casos salvo en uno.

El diagnóstico de AC por ATTR se estableció de forma no invasiva en 87 (75%) de los pacientes. La realización de BEM sólo fue necesaria en 25 de ellos (22%). 4 pacientes fueron diagnosticados en presencia de afectación cardíaca y biopsia extracardiaca positiva (3 grasa abdominal y 1 digestiva).

Aunque el porcentaje de pacientes diagnosticado de forma no invasiva en el global de la serie aumentó en los últimos años, el número de pacientes diagnosticado por biopsia sigue siendo relevante (Figura 2).

En el período de estudio, se analizó el gen TTR en los sujetos diagnosticados de AC por ATTR. Se encontraron un total de 19 pacientes (17%) portadores de las siguientes mutaciones: 6 portadores de Val50Met (32%), 6 Val142Ile (32%), 3 Glu109Lys (16%), 1 Glu109Gln (5%), 1 Thr80Ala (5%), 1 Ala65Thr (5%) y 1 de c.70-7C>T (5%). En 15 (79%) de los pacientes diagnosticados de ATTRh, ellos fueron los primeros sujetos diagnosticados en sus familias. Entre los 114 pacientes ATTR mayores de 60 años estudiados, se documentó una mutación en un 13% (15) de los casos. Estos resultados permitieron el estudio de 57 familiares de primer grado pertenecientes a 16 familias, encontrándose 20 individuos adicionales (35,1%) portadores de mutaciones en el gen TTR.

A un total de 165 pacientes (92%) de la cohorte se les realizó una gammagrafía con Tc-DPD. De entre ellos, la mayoría (112, 68%) eran pacientes con ATTR que presentaron, principalmente, un score de Perugini 3 (91%). Entre los 53 pacientes AL a los que se les realizó una gammagrafía con Tc-DPD, un 32% (17) presentaron algún grado de captación. 7 pacientes presentaron una captación grado 3, mientras que 6 presentaban una captación grado 2 y 4 un grado 1. De los 13 pacientes con AL y captación en gammagrafía grado 2-3, 7 de ellos tenían captación únicamente en el ventrículo izquierdo, 5 en ambos ventrículos y 1 de forma aislada en el ventrículo derecho.

El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo fue significativamente mayor en el grupo ATTR, con una media de  $2,8 \pm 4,3$  años frente a  $0,6 \pm 0,7$  años en el grupo AL ( $p < 0,001$ ). 70 pacientes (40%), tenían un diagnóstico previo establecido de una afectación cardíaca distinta a la AC (tabla 1). El diagnóstico previo se produjo en el 45% y el 28% de los pacientes con ATTR y AL respectivamente. El

diagnóstico previo más frecuente en ambos subtipos de forma conjunta fue la cardiopatía hipertensiva (17 pacientes; 9,4%), seguida por la IC con FEVI preservada que fue especialmente frecuente entre los pacientes ATTR (12 pacientes, 10%).

### **Origen de los pacientes y presentación clínica**

El grueso de los pacientes diagnosticados con AC en nuestro centro procedía de Cardiología (99; 55,0%), seguido de Hematología (31 pacientes, 17,2%), de donde procedían el 42% de las formas AL, pero también el 4% de las ATTR. Entre los pacientes ATTR, hasta un 41% cumplían criterios de GMSI.

Aunque en nuestro centro hay un especial interés en esta enfermedad y desde hace unos años se plantea su diagnóstico de forma sistemática en los pacientes ingresados con IC que muestran aumento de grosores ventriculares, más de un tercio de los pacientes de nuestra cohorte (70; 39%) fueron derivados desde otros centros (tabla 1). Proporcionalmente fueron más frecuentes las derivaciones de pacientes con amiloidosis AL (29 pacientes, 45%) que con ATTR (41 pacientes, 35%).

En cuanto a la forma de presentación clínica, la insuficiencia cardiaca (IC)/disnea fue la manifestación clínica más frecuente, constituyendo la presentación inicial en el 81% las formas AL frente a sólo el 44% de las ATTR ( $p < 0,001$ ). A diferencia de las AL, en la ATTR la presentación clínica que motivó el diagnóstico fue mucho más variada, incluyendo desde arritmias auriculares como fibrilación auricular (21% en ATTR vs. 8% en AL;  $p = 0,028$ ), trastornos de conducción (6%), alteraciones electrocardiográficas (3%), como parte del estudio etiológico de causas de ACV (5%) o de forma incidental tras la realización de una gammagrafía por motivos reumatológicos u oncológicos (6%).

El diagnóstico de AC se realizó durante un ingreso en el 52,8% de los casos (68,8% en los pacientes AL, 36,8% en los de ATTR hereditaria y 45,4% en los que padecían ATTRwt).

### **Afectación cardiaca**

A nivel cardiológico, hasta un tercio de los pacientes (61; 34%) se encontraban en NYHA III-IV en el momento del diagnóstico. Más de la mitad de ellos (106; 59%), habían requerido al menos un ingreso por IC previamente, especialmente el subgrupo de pacientes AL (70% vs. 53%;  $p = 0,021$ ). Sin embargo, se objetivó un mayor porcentaje

de pacientes con antecedentes de fibrilación auricular (50% vs. 16%;  $p < 0,001$ ) y una mayor tasa de marcapasos en la primera evaluación (21% vs. 5%;  $p = 0,004$ ) en el grupo de ATTR. Una pequeña proporción de pacientes eran portadores de desfibrilador automático implantable en la primera evaluación (3; 2%).

En cuanto a biomarcadores, el NTproBNP medio fue de  $7873 \pm 11312$  pg/mL, siendo significativamente más elevado en AL que en ATTR ( $13338 \pm 16064$  vs.  $4805 \pm 5492$  pg/mL;  $p < 0,001$ ) y entre pacientes diagnosticados durante un ingreso con respecto a los diagnosticados sin estar ingresados ( $10987 \pm 13704$  pg/ml vs  $4308 \pm 6068$  pg/ml;  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias significativas en troponina I entre AL y ATTR ( $0,18 \pm 0,56$  vs.  $0,20 \pm 0,21$   $\mu\text{g/L}$ ;  $p = 0,843$ ). Tampoco hubo diferencias en filtrado glomerular ( $61 \pm 22$  vs.  $63 \pm 25$ ;  $p = 0,539$ ), aunque los pacientes AL presentaron proteinuria en rango nefrótico más frecuentemente (14% vs 0%;  $p < 0,001$ ).

Entre los pacientes AL, 11 (17%) se encontraban en estadio Mayo III al diagnóstico y 48 (75%) en estadio IV. En el subgrupo de ATTR, 39 (34%) se encontraban en estadio II y 25 (22%) en estadio III de Gillmore<sup>15</sup>.

A nivel electrocardiográfico, una cuarta parte de la serie presentaba fibrilación auricular en la primera evaluación, siendo significativamente más frecuente en ATTR (36% vs. 9%;  $p < 0,001$ ). En las formas AL, el clásico patrón de bajos voltajes estaba presente en 34 pacientes (54%) y el patrón de pseudoinfarto en 32 (50%), que constituyó el patrón electrocardiográfico más frecuente en toda la cohorte (Tabla 3).

En cuanto a la valoración ecocardiográfica, el grosor septal medio de la cohorte fue de  $16,8 \pm 3,4$  mm, con un 20% de pacientes (35) con HVI excéntrica. No se observaron diferencias significativas entre las formas ATTR y AL en cuanto a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) si bien existía una tendencia a peor FEVI en AL ( $56,2 \pm 12,9\%$  vs.  $52,6 \pm 12,7\%$ ;  $p = 0,077$ ). En contraposición, las formas AL presentaron menor dilatación auricular izquierda ( $44,7 \pm 6,4$  mm vs.  $42,4 \pm 6,0$  mm,  $p = 0,025$ ;  $36,5 \pm 13,1$  mL/m<sup>2</sup> vs.  $31,0 \pm 9,2$  mL/m<sup>2</sup>,  $p = 0,001$ ) pero con cociente E/E' lateral significativamente mayor ( $15,2 \pm 6,5$  vs.  $18,9 \pm 10,4$  cm/s;  $p = 0,013$ ).

De entre los pacientes a los que se les realizó una RMC (67, 37%), en más del 80% se observó el comportamiento característico de cinética acelerada de gadolinio con anulación del miocardio antes de la sangre. Además, en la práctica totalidad de los pacientes se evidenció realce tardío (63; 96,9%), con un patrón subendocárdico global

en más de la mitad de los pacientes (18, 67%) y especialmente en las formas AL (28; 80%)(Tabla 3).

Durante el seguimiento, 9 pacientes (5,9%) requirieron implantación de marcapasos (6 ATTR y 3 AL) y en 2 pacientes se implantó un desfibrilador en prevención primaria (uno a un paciente con amiloidosis AL y fenotipo restrictivo al que se le implantó DAI-CRT en otro centro tras documentarse un bloqueo AV completo y otro a un paciente con ATTRwt con disfunción ventricular severa y síncope).

### **Afectación extracardiaca**

Existían datos clínicos de depósito amiloide a nivel de tejido conectivo en más de la mitad de los pacientes ATTR, principalmente en forma de síndrome del túnel carpiano (STC) (48, 41%), seguido de estenosis del canal lumbar (11, 10%). También las formas AL presentaban síntomas de STC, aunque de forma menos frecuente (14%;  $p < 0,001$ ). Los síntomas neurológicos y digestivos (vómitos o diarrea) fueron relativamente frecuentes (25 y 33%, respectivamente). En cuanto a la afectación neurológica, 16 de los 19 pacientes con ATTRh la presentaban (74%) y también una pequeña proporción de las ATTRwt describían síntomas de neuropatía periférica (11 pacientes, 11%).

### **Tratamiento dirigido y trasplante**

Durante el período del estudio, 18 pacientes (10%) participaron en algún ensayo clínico con moléculas específicas anti-amiloide.

En este período de tiempo, 15 pacientes del subgrupo ATTR (13%) recibieron algún tipo de tratamiento dirigido para la enfermedad. La mayoría (12) recibieron tratamiento estabilizador (Tafamidis en 10 casos y Diflunisal en 2 de ellos). Un total de 3 pacientes con ATTRh y afectación neurológica fueron tratados con un silenciador genético (Patisiran) destinado a suprimir la producción de TTR tras progresión de la enfermedad bajo tratamiento estabilizador (2) o directamente de inicio (1). Por último, 2 pacientes siguieron tratamiento con epigallocatequina-3 galato, polifenol del té verde.

En cuanto a los pacientes AL, la mayoría de los enfermos (46, 72%) recibieron tratamiento antineoplásico, 44 con combinaciones de bortezomib y 2 con alquilantes. Seis enfermos se sometieron a trasplante autólogo de progenitores hematopoyético

(TAPSE) tras otro tratamiento previo y 18 no llegaron a recibir tratamiento o recibieron un único ciclo debido a fallecimiento precoz.

Durante el periodo analizado ningún paciente con ATTRh recibió un trasplante hepático. En cambio, 3 pacientes AL se sometieron a trasplante cardiaco (tabla 4).

### **Supervivencia**

Durante una media de seguimiento de  $1,6 \pm 1,7$  años, la mortalidad global de la cohorte fue del 38% (68 pacientes), siendo significativamente mayor en las formas AL, 48% frente al 32% en el grupo ATTR ( $p=0,028$ ) (Tabla 4). En 61 de los casos fallecidos (88,4%) la causa de la muerte puede atribuirse a la amiloidosis.

La supervivencia al año del global de la serie fue del 76%. La supervivencia a 12, 24 y 36 meses en AL fue del 65%, 52% y 43%, respectivamente y en ATTR fue del 83%, 73% y 59%, respectivamente (Figura 3).

En el análisis multivariable encontramos que los únicos factores asociados de forma significativa con muerte o trasplante cardiaco fueron el subtipo AL [HR=6,16; IC95%:1,56-24,3;  $p=0,010$ ], el sexo femenino (HR=2,35; IC95%:1,24-4,46;  $p=0,009$ ) y la presencia de un grado funcional NYHA III-IV al diagnóstico (HR=2,07; IC95%1,11-3,89);  $p=0,023$ ) (tabla 5).



## DISCUSIÓN

Este estudio describe las características de una amplia cohorte de pacientes con AC. Mediante el análisis de la práctica clínica de un centro con experiencia en el manejo y seguimiento de esta entidad demostramos que la ATTR es la forma más frecuente de AC en nuestro medio. Queda de manifiesto las variables formas de presentación de la AC, así como las heterogéneas manifestaciones electrocardiográficas y ecocardiográficas de los pacientes que padecen esta enfermedad. Nuestro trabajo pone de manifiesto también la alta rentabilidad de la biopsia endomiocárdica en las formas AL y que un número creciente de pacientes con ATTR son diagnosticados de forma no invasiva en los últimos años. Por último, identificamos el subtipo AL, la clase funcional avanzada y el sexo femenino como factores predictores de mortalidad o trasplante en estos pacientes.

Hasta la fecha, son pocas las series publicadas que describan las características de pacientes con AC.<sup>16,17</sup> En los últimos años, hemos asistido a un creciente interés por esta entidad, con la aparición de un gran número de estudios en este campo. Nuestros datos son fruto de la experiencia de un centro con programa de trasplante cardíaco y una unidad de cardiopatías familiares, pioneros en la atención a estos enfermos, así como el resultado del aprendizaje continuo sobre la enfermedad<sup>1,2,18-25</sup>.

Hasta ahora la amiloidosis AL se consideraba la forma más frecuente de AC en países desarrollados, siendo la ATTR un subgrupo poco representado en las publicaciones previas. Sin embargo, los datos actuales apuntan a que la ATTR es en realidad la AC más frecuente<sup>5</sup>, siendo una entidad hasta ahora infradiagnosticada y con una prevalencia real no conocida. La ATTR constituye hoy más de la mitad de los pacientes atendidos en nuestro centro y asistimos a un cambio de tendencia, con un claro aumento de estos pacientes en los últimos años (Figura 4). La posibilidad de disponer de tratamientos específicos para el tratamiento de la ATTR<sup>2</sup> hace aún más indispensable identificar a estos pacientes y contribuirá probablemente a expandir el número de pacientes con amiloidosis cardíaca, tanto ATTR como AL, diagnosticados en los próximos años.

El diagnóstico de la AC sigue siendo un punto clave. Nuestros datos muestran que el cuadro clásico descrito previamente en la literatura (miocardiopatía restrictiva

con hipertrofia concéntrica y bajos voltajes en ECG) sólo está presente en una minoría de los pacientes. Aunque la IC es la manifestación clínica más frecuente, y así fue también en nuestra cohorte, a diferencia de las formas AL, el perfil clínico de los pacientes ATTR es mucho más variado y va más allá de la IC. Este hallazgo requiere un cambio de mentalidad a la hora de sospechar esta patología. El tiempo medio desde inicio de síntomas hasta el diagnóstico en los pacientes atendidos en nuestro centro fue de  $0,6\pm 0,7$  años en AL y  $2,8\pm 4,3$  años en los pacientes ATTR. El retraso diagnóstico medio en ambos grupos es inferior al descrito en la literatura donde se describe un retraso de alrededor de 2 años en las formas AL, con menos de la mitad de los pacientes ATTR diagnosticados en los primeros 6 meses<sup>6</sup>. Creemos que el menor tiempo observado en nuestros pacientes es consecuencia de una alta sospecha clínica, la realización precoz de BEM y el elevado número de pacientes ATTR con diagnóstico no invasivo.

La experiencia acumulada en nuestro centro en la realización de más de 20.000 gammagrafías óseas con Tc-DPD a lo largo de los últimos 10 años, avala en nuestra opinión la incorporación rutinaria de esta prueba en el proceso diagnóstico de los pacientes con ATTR. De hecho, el 72% de los pacientes con ATTR en nuestra serie fueron diagnosticados de forma no invasiva. También la RMC, con su gran capacidad para la caracterización morfológica, funcional y tisular es fundamental en el diagnóstico no invasivo de esta enfermedad<sup>19</sup>. La posibilidad de evaluar parámetros como el volumen extracelular y el *T1 mapping*, creemos que incrementará su rendimiento diagnóstico en los próximos años<sup>26</sup>.

Sin embargo, la demostración histológica sigue siendo fundamental en un grupo relevante de pacientes y particularmente en aquellos con sospecha de AL. Nuestro grupo ya describió la importancia de dirigirse al órgano afecto sin demora<sup>8</sup> y los datos actuales muestran la alta rentabilidad de la BEM en AC.

Una vez establecido el diagnóstico de AC, es crítico establecer el subtipo. Esta distinción no siempre es sencilla, ni siquiera en manos experimentadas. Así, no toda captación en una gammagrafía es equivalente a ATTR y no todo componente monoclonal en un paciente con AC implica el diagnóstico de AL. Nosotros describimos una prevalencia significativa de GMSI en la población de ATTRwt (41%), superior a cohortes previas y mayor respecto a la población general de su misma edad. En este contexto, la utilización de técnicas de tipaje inmunohistoquímicas y proteómica es

fundamental. En nuestro caso, la espectrometría de masas fue necesaria para confirmar el subtipo de amiloidosis en 5% de los pacientes biopsiados.

Finalmente, nuestros datos muestran una supervivencia del 76% en a un año, equiparable a otros centros de referencia<sup>16</sup>, y con peor pronóstico en las formas AL frente a las ATTR (65% vs 83% a un año). Existe un consenso generalizado sobre la utilidad de los nuevos fármacos anti-mieloma (inhibidores del proteasoma, inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales anti-mieloma) en el tratamiento de los pacientes AL y la utilización de dosis altas de quimioterapia y TASPE permite obtener remisiones de larga duración en enfermos seleccionados<sup>10</sup>. El pobre pronóstico de los pacientes AL y la complejidad de los tratamientos requeridos refuerza la necesidad de que estos pacientes sean atendidos por equipos especializados que cuenten con la colaboración estrecha de unidades de IC avanzada y Hematología.

A la luz de los resultados presentados, cabe señalar que la AC sigue siendo una entidad con mal pronóstico, incluso en centros de referencia. La complejidad del diagnóstico y manejo de los pacientes ATTR y AL, así como la posibilidad de diversos tratamientos específicos creemos que avalan la creación de centros de referencia que dispongan de los recursos y la experiencia para dar respuesta a las necesidades de estos pacientes, de forma análoga a otros países de nuestro entorno<sup>27</sup>.

### ***Limitaciones***

Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo, realizado en un único centro y sujeto a sesgos de selección y supervivencia.

Cabe resaltar el que cerca del 80% de los diagnósticos se han realizado en los últimos 5 años, lo que puede también influir en los resultados.

### **CONCLUSIONES**

La ATTR es la forma más frecuente de AC en la actualidad. La presentación clínica y características de los pacientes con AC es heterogénea y difiere entre la ATTR y la AL. La biopsia cardíaca presenta una alta rentabilidad diagnóstica con pocas complicaciones. Una parte importante de los pacientes con ATTR hoy en día se diagnostican de forma no invasiva. El subtipo AL, el sexo femenino y la clase funcional III-IV al diagnóstico se asocian de forma independiente con peor pronóstico. En un contexto de aparición de

nuevas alternativas terapéuticas para la AC es necesario que los cardiólogos se familiaricen con las características y el proceso diagnóstico de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:797-808.
2. Gonzalez-Lopez E, Lopez-Sainz A, Garcia-Pavia P. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope. *Rev Esp Cardiol* 2017;70:991-1004.
3. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev* 2015;20:117-124.
4. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using <sup>99m</sup>Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1076-1084.
5. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2017;135:1357-137.
6. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther* 2015;32:920-928.
7. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:11-21.
8. Sayago I, Krsnik I, Gómez-bueno M, et al. Analysis of diagnostic and therapeutic strategies in advanced cardiac light-chain amyloidosis. *J Hear Lung Transplant* 2016;35:1-8.
9. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:22-31.
10. Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2017;2017:1-12.
11. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007-1016.
12. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005;112:2047-2060.
13. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404-2412.

14. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-48.
15. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2872-2891
16. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: Disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 2009;120:1203-1212.
17. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016;387:2641-2654.
18. Krsnik I, Cabero M, Morillo D, et al. Light chain amyloidosis: Experience in a tertiary hospital: 2005-2013. *Rev Clin Esp* 2015;215:1-8.
19. Gallego-Delgado M, Gonzalez-Lopez E, Munoz-Beamud F, et al. Extracellular Volume Detects Amyloidotic Cardiomyopathy and Correlates With Neurological Impairment in Transthyretin-familial Amyloidosis. *Rev Esp Cardiol* 2016;69:923-930.
20. López-Sainz Á, de Haro-Del Moral FJ, Dominguez F, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis among elderly patients with systolic heart failure or conduction disorders. *Amyloid* 2019;26:156-163.
21. Zegri-Reiriz I, de Haro-del Moral FJ, Dominguez F, et al. Prevalence of Cardiac Amyloidosis in patients with Carpal Tunnel Syndrome. *J Cardiovasc Transl Med* 2019 (in press).
22. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585-2594.
23. Gonzalez-Lopez E, Gagliardi C, Dominguez F, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J* 2017;38:1895-1904.
24. García-Pavía P, Avellana P, Bornstein B, et al. Abordaje familiar en la amiloidosis cardiaca hereditaria por transtiretina. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:523-526.
25. Gomez-Bueno M, Segovia J, Garcia-Pavia P, et al. Cardiac amyloidosis: the importance of a multidisciplinary approach. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:698-702.
26. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, et al. Magnetic Resonance in

Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:466-477.

27. Rowczenio D, Quarta CC, Fontana M, et al. Analysis of the TTR gene in the investigation of amyloidosis: A 25-year single UK center experience. *Hum Mutat* 2019;40:90-96.

## **Figuras**

Figura 1. Clasificación de pacientes con amiloidosis cardiaca según subtipo.

Figura 2. Porcentaje de pacientes con AC diagnosticados de forma invasiva y número total de pacientes con AC diagnosticados por año.

Figura 3. Supervivencia según subtipo de amiloidosis cardiaca

Figura 4. Número de pacientes con amiloidosis cardiaca atendidos en el XXXX1 según subtipo de 2008 a 2018.