



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Prevalencia de Captación Miocárdica
de Difosfonatos en la Población Senil
y su Relación con la Insuficiencia Cardíaca**

D. Laroussi Mohamed Salem

2018

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis, el Profesor Domingo Andrés Pascual Figal, por su gran espíritu investigador, por sus ideas originales y acertadas, por su esfuerzo y tiempo dedicado.

A mi jefe de servicio, la Dra. María Antonia Claver Valderas, por confiar en mí, por su apoyo, por su motivación y sus consejos, cuyo fruto ha sido el presente trabajo.

A mis compañeros del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Al Dr. Santiago Agudé Bruix del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Vall d'Hebrón, al que le debo gran parte de mi formación en Cardiología Nuclear por su apoyo y colaboración constante.

Al Dr. Pablo García-Pavía y Fco. Javier de Haro del Moral de los servicios de Cardiología y Medicina Nuclear del Hospital Puerta de Hierro, por su contribución a este trabajo

A los profesionales y personal sanitario, españoles y saharauis que prestan asistencia sanitaria en los campamentos de refugiados saharauis, por sus esfuerzos en cuidar la salud de aquellos enfermos que lo necesiten.

A la Universidad de Murcia y todos aquellos solidarios con la causa del pueblo saharai.

A mis padres por habernos enseñado la generosidad, la nobleza, la paciencia y los valores del pueblo saharai.

A mi mujer por sus grandes sacrificios en la educación de nuestros hijos, y a mis hijos por sus esfuerzos.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AL: Amiloidosis Primaria

AM: Amiloidosis Cardiaca

ATTRm: Amiloidosis Hereditaria por Transtiretina

ATTRwt: Amiloidosis por Transtiretina Natural

BEM: Biopsia Endomiocárdica

CM: Captación Miocárdica

DPD: Ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico

FE: Fracción de Eyección

GC: Gammagrafía Cardiaca

GO: Gammagrafía Ósea

IC: Insuficiencia Cardiaca

IC-FEp: Insuficiencia Cardiaca con Fracción de Eyección preservada

MBq: Megabequerel

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

Tc99m: Tecnecio 99 metaestable

VI: Ventrículo Izquierdo

ÍNDICE

Contenido

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCCIÓN | 5 |
| 1. AMILOIDOSIS. ASPECTOS GENERALES..... | 5 |
| 1.1 Definición e historia | 5 |
| 1.2 Etiología e histopatología | 6 |
| 2. AMILOIDOSIS CARDIACA | 10 |
| 2.1 Definición | 10 |
| 2.2 Anatomía Patológica | 11 |
| 2.3 Fisiopatología | 12 |
| 2.4 Clasificación..... | 14 |
| 3. AMILOIDOSIS CARDIACA POR TRANSTIRETINA..... | 18 |
| 3.1 Transtiretina | 18 |
| 3.2 Amiloidosis por transtiretina natural | 19 |
| 3.3 Amiloidosis hereditaria por transtiretina..... | 21 |
| 4- INSUFICIENCIA CARDIACA. ASPECTOS GENERALES..... | 23 |
| 4.1 Definición de la insuficiencia cardiaca | 23 |
| 4.2 Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada, en rango medio o reducida..... | 25 |
| 4.3 Etiología e historia natural de la insuficiencia cardiaca | 27 |
| 4.4 Prevalencia de la insuficiencia cardiaca | 29 |
| 4.5 Pronóstico | 30 |
| 5- AMILOIDOSIS E INSUFICIENCIA CARDIACA | 31 |
| 5.1 Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca en la amiloidosis..... | 31 |
| 5.2 Prevalencia de amiloidosis ATTRwt..... | 32 |
| 6. MEDICINA NUCLEAR EN EL DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS CARDIACA | 34 |
| 6.1 Definición | 34 |
| 6.2 Historia de la Medicina Nuclear | 34 |
| 6.3 Técnicas de medicina nuclear en el diagnóstico de amiloidosis cardiaca..... | 36 |
| 6.4 Gammagrafía cardiaca con difosfonatos..... | 39 |
| 6.5 PET con trazadores de amiloide | 47 |
| JUSTIFICACIÓN | 55 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| HIPÓTESIS | 59 |
| OBJETIVOS | 63 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 67 |
| 1- Población de estudio | 67 |
| 2- Gammagrafía ósea | 67 |
| 3- Valoración clínica | 69 |
| 4- Análisis estadístico | 70 |
| RESULTADOS | 77 |
| 1- Prevalencia de la captación miocárdica | 77 |
| 2- Características de los pacientes con captación miocárdica | 84 |
| 3- Captación miocárdica e ingresos por insuficiencia cardíaca..... | 87 |
| DISCUSIÓN..... | 91 |
| CONCLUSIONES | 101 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 105 |

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. AMILOIDOSIS. ASPECTOS GENERALES

1.1 Definición e historia

Amiloidosis es un término genérico que hace referencia a un grupo de enfermedades caracterizadas por el depósito extracelular de fibrillas anormales, insolubles y compuestas por proteínas mal plegadas, como consecuencia de fallo de control de calidad en la síntesis de proteínas. Las fibrillas amiloide se depositan en los distintos órganos y tejidos, condicionando alteraciones funcionales y estructurales según la localización e intensidad del depósito, siendo la afectación cardíaca la más importante por su frecuencia y morbimortalidad.

Rudolf Virchow (1821-1902) y Carl F. Rokitansky (1804-1878), habían observado en algunas autopsias la presencia de una sustancia extracelular infiltrativa amorfa en diversos órganos, denominando al proceso degeneración lardácea (del latín *laridum*, semejante a la manteca). Más tarde, al conservar dichos órganos en yodo, se observó que adquirirían una coloración azul semejante al almidón, fue así como se comenzó a utilizar el término Amilosis o Amiloidosis (del griego *Amylon*, almidón. *Eidos*, forma).

La diversidad química de las proteínas amiloide ha sido evidente desde los mediados de los años 70. Desde entonces el número de proteínas humanas amiloides ha ido incrementando constantemente, así se han descrito muchas proteínas que pueden producir depósitos amiloides en distintos tejidos del organismo y dar lugar a diversas afectaciones.

Se conocen hasta el momento actual 36 proteínas en humanos capaces de producir depósitos amiloides en distintos tejidos del organismo. De ellas, dos son de naturaleza yatrogénica y nueve se han identificado también en animales¹ (tabla 1 y 2).

1.2 Etiología e histopatología

Los depósitos de amiloide están formados por acumulaciones de fibrillas rígidas, no ramificadas, que miden aproximadamente hasta unos 10 nm de diámetro, se tiñen con rojo Congo dando refringencia verde, amarilla o naranja bajo luz polarizada² (fig. 1). Las fibrillas amiloides muestran patrón característico de difracción β cruzado en el análisis de difracción de Rayos X. Cada fibrilla está formada a su vez por dos a cinco filamentos laminares plegados en configuración perpendicular al eje principal de la fibrilla en configuración β -plegada. Aunque las propiedades de la tinción con rojo Congo constituyen el patrón de oro para identificar amiloide, su interpretación puede ser en algunas ocasiones bastante difícil¹.

Según los órganos afectados, las amiloidosis se pueden clasificar en formas sistémicas o formas localizadas. En las amiloidosis sistémicas, los depósitos se producen en múltiples órganos, en las paredes vasculares y en el tejido conectivo, y dan lugar a una clínica de afectación multiorgánica. En las formas localizadas, los depósitos se encuentran circunscritos a un solo órgano, ya sea en el contexto de una afectación sistémica (como es más frecuente) o de una forma localizada.

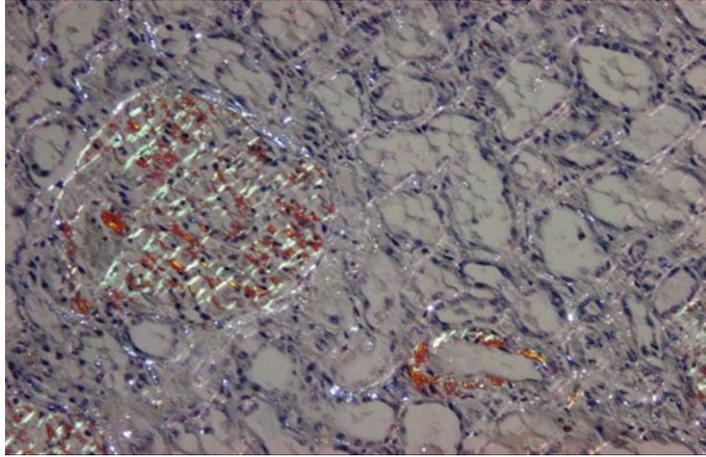


Figura 1: tinción de sustancia amiloide con rojo Congo dando refringencia verde bajo luz polarizada²

Una proteína fibrilar amiloide: es una proteína que fue depositado como fibrilla insoluble, sobre todo en el espacio extracelular de los órganos y tejidos, como consecuencia de cambios secuenciales en el plegamiento de proteínas que resulta en una condición que se conoce como amiloidosis. Se ha demostrado que las fibras extracelulares pueden provocar una respuesta de mal plegamiento de proteínas a nivel intracelular, disminuyendo la actividad proteosómica y reduciendo finalmente la protección celular frente al estrés oxidativo.

La diversidad de la distribución de los depósitos en distintos órganos y la especificidad de tejido son dos de las cuestiones más importantes sin resolver en la fisiopatología de la amiloidosis.

Tabla 1. Proteínas fibrilares amiloides y sus precursores en humanos¹

| Fibrilla amiloide | Proteína precursora | Sistémica y/ o localizada | Adquirida o hereditaria | Órganos diana |
|-------------------|-------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| AL | Cadenas ligeras inmunoglobulinas | S, L | A, H | Todos los órganos excepto SNC |
| AH | Cadenas pesadas inmunoglobulina | S, L | A | Todos los órganos excepto SNC |
| AA | Amiloide sérico A (Apo) | S | A | Todos los órganos excepto SNC |
| ATTR | Transtiretina nativa | S | A | Corazón en varones, ligamentos, membrana sinovial |
| | Variantes transtiretina | S | | SNP, SNA, corazón, ojo, leptomeninges |
| Ab2M | b2-Microglobulina, nativa | S | A | Sistema músculo esquelético |
| | b2-Microglobulina, variantes | S | H | SNA (SN autonómico) |
| AapoAI | Apolipoprotein A I, variantes | S | H | Corazón, hígado, riñón, SNP, testículos, laringe, piel (C-terminal variants) |
| AApoAII | Apolipoprotein A II, variantes | S | H | Riñón |
| AApoAIV | Apolipoprotein A IV, nativa | S | A | Riñón médula y sistémica |
| AApoCII | Apolipoprotein C II, variantes | S | H | Riñón |
| AApoCIII | Apolipoprotein C III, variantes | S | H | Riñón |
| Agel | Gelsolin, variantes | S | H | SNP, cornea |
| Alys | Lysozyme, variantes | S | H | Riñón |
| ALECT2 | Leukocyte chemotactic factor-2 | S | A | Riñón |
| Afib | Fibrinogen a, variantes | S | H | Riñón |
| Acys | Cystatin C, variantes | S | H | SNC, piel |
| Abri | ABriPP, variantes | S | H | SNC |
| ADan* | ADanPP, variantes | L | H | SNC |
| Ab | Ab proteína precursora, nativa | L | A | SNC |
| | Ab proteína precursora, variante | L | H | SNC |
| AaSyn | a-sinucleína | L | A | SNC |
| Atau | Tau | L | A | SNC |
| AprP | Proteína priónica, nativa | L | A | Enfermedad Creutzfeldt-Jakob, insomnias fatales |
| | Proteína priónica variantes | L | H | Enfermedad Creutzfeldt-Jakob, insomnias fatales |
| | Proteína priónica variante | S | H | PNS |
| Acal | (Pro) calcitonina | L | A | Tumores de tiroides de células C |
| AIAPP | Islote polipéptido amiloide ** | L | A | Islotes de Langerhans, insulinomas |
| AANF | Factor natriurético auricular | L | A | Aurícula |
| Apro | Prolactina | L | A | Prolactinoma pituitario |
| Ains | Insulina | L | A | Iatrogénico, inyección local |
| ASPC*** | Proteína de surfactante pulmonar | L | A | Pulmón |
| AGal7 | Galectin 7 | L | A | Piel |
| Acor | Corneodesmosin | L | A | Epitelio corneal, folículos pilosos |
| Amed | Lactadherin | L | A | Senile aortic, media |
| Aker | Kerato-epithelin | L | A | Cornea, hereditario |
| Alac | Lactoferrina | L | A | Cornea |
| AOAAP | Proteína Odontogénica ameloblast-asociada | L | A | Tumores odontogénicos |
| ASem1 | Semenogelin 1 | L | A | Vesículas seminales |
| Aenf | Enfurvitide | L | A | Iatrogénico |

^aLas proteínas están enumeradas según su relación cuando es posible, de tal modo, las apolipoproteínas van agrupadas como son hormonas polipéptidos

*ADan es un producto del mismo gen que ABri.

**También llamado amylin.

***No está aprobado por el análisis secuencia de aminoácidos.

El amiloide está compuesto por:

- Un componente principal, integrado por la proteína precursora fibrilar, que es una proteína específica de cada variedad de amiloidosis
- Los componentes comunes no fibrilares: integrados por el amiloide P (SAP amiloide sérico P) que es una glicoproteína, y los componentes de la matriz extracelular, que estabilizan la fibrilla y favorecen la producción de más fibrillas.
- La distinta distribución de los depósitos de amiloide es uno de los problemas más importantes aún no resueltos en la investigación de la amiloidosis.

Para que una proteína fibrilar amiloide se incluya en el listado de Nomenclatura Oficial de la Sociedad Internacional de Amiloidosis (tablas 1 y 2), debe haber sido caracterizada y analizada mediante el análisis secuencial de proteínas y descrita en una revista científica con revisión por pares.

Dos nuevas proteínas fibrilares han sido reconocidas: AApoCII derivada de apolipoproteína CII y AApoCIII derivada de apolipoproteína CIII, han sido añadidas a la tabla 1. Amiloidosis AApoCII y amiloidosis AApoCIII son formas raras de amiloidosis sistémica hereditaria

A la proteína fibrilar amiloide se le asigna proteína A seguida por el sufijo que es una abreviación del nombre de la proteína padre o precursora. Por ejemplo, cuando las fibrillas amiloides son derivadas de inmunoglobulina de cadenas ligeras, la proteína fibrilar amiloide es AL y la enfermedad es Amiloidosis AL, Amiloide Transtiretina es

ATTR y la enfermedad es Amiloidosis ATTR. De esta forma AL y ATTR no son enfermedades, sino son las proteínas que la provocan¹.

Tabla 2. Proteínas fibrilares amiloides y sus precursores en animales¹

| Proteína fibrilar | Proteína precursora | Sistémica y/o localizada | Órganos efectos un síndrome | Especie |
|-------------------|----------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------|
| AL | Cadenas ligeras inmunoglobulinas | S, L | Plasmacitoma | Gato, Caballo |
| AA | Amiloide sérico A (Apo) | S | Inflamación o infección crónica | Ratón, Cat, Vaca, Perro, Pato, Cerdo de Guinea, etc. |
| AApoAI | Apolipoprotein AI | S | Relacionado con la edad | Perro |
| AApoAII | Apolipoprotein AII | S | Relacionado con la edad | Ratón |
| ATTR | Transtiretina, variante | S | Relacionado con la edad | Chlorocebus aethiops |
| AFib | Fibrinógeno Aa | S | Bazo, hígado | Martes foinea |
| Ab | Ab proteína precursora | L | Relacionado con la edad | Perro, Oveja, Glotón |
| AIAPP | Islote polipéptido amiloide | L | Islotes de Langerhans, insulinoma | Simios, Gato, Mapache |
| AIns | Insulina | L | Islotes de Langerhans | Degú |
| ACas | A-S2C caseína | L | Glándula mamaria | Vaca |

La amiloidosis AL (Light chain Amyloidosis) y la amiloidosis por Transtiretina

ATTR (Transthyretin Amyloidosis), son las formas más comunes de Amiloidosis.

2. AMILOIDOSIS CARDIACA

2.1 Definición

Amiloidosis cardiaca es la afectación del corazón como resultado del depósito amiloide en el tejido cardiaco, ya sea en el contexto de una amiloidosis sistémica o de forma aislada.

La afectación cardíaca es la primera causa de morbi-mortalidad de las amiloidosis sistémicas, especialmente en el caso de amiloidosis AL.

El patrón infiltrativo cardíaco es similar en todas ellas y puede afectar tanto a la función contráctil, como al flujo vascular y a la conducción eléctrica.

2.2 Anatomía Patológica

Anatomopatológicamente, los depósitos de amiloide se tiñen de rosa con tinción de Hematoxilina-Eosina y presentan una metacromasia con la tinción de Violeta de Genciana (fig. 2)².

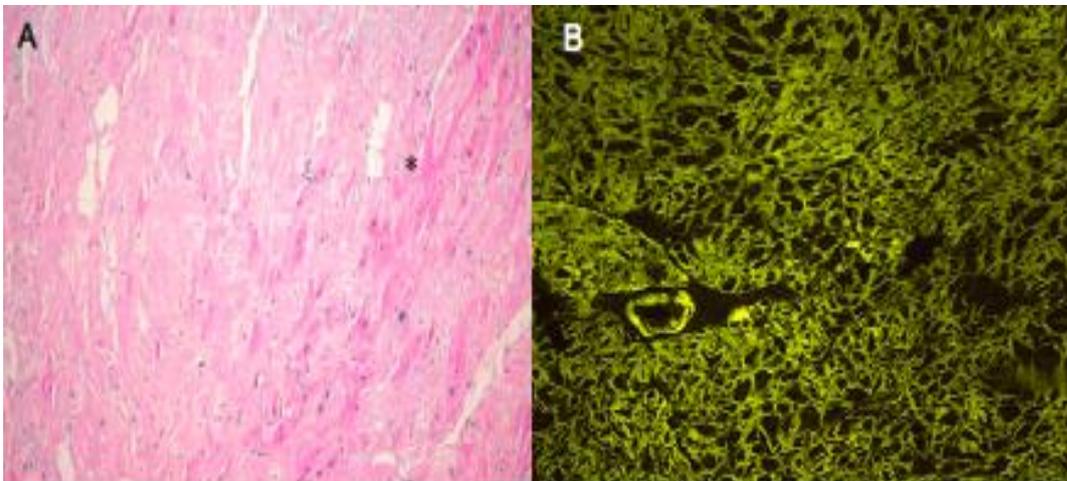


Figura 2: Muestras de biopsia endomiocárdica de paciente con Amiloidosis cardiaca hereditaria por transtiretina con Hematoxilina-Eosina (A) y Tioflavina T (B)².

Los depósitos se distribuyen en forma de agregados nodulares con ramificaciones que envuelven y aíslan a los miocitos. En las fases iniciales, los depósitos producen una disfunción diastólica leve, pero según progresan se produce un engrosamiento de las paredes, con empeoramiento de la relajación y la distensibilidad del ventrículo².

2.3 Fisiopatología

La afectación cardíaca por amiloide es consecuencia de la ocupación del espacio intersticial por las proteínas insolubles y su toxicidad directa. La infiltración intersticial del miocardio aumenta la rigidez y dificulta su relajación dando lugar a la aparición de una disfunción diastólica progresiva. Con el paso de tiempo, se aumenta el grosor parietal y se pueden producir incluso necrosis miocárdica y fibrosis que provocan disfunción diastólica.

El aumento de presiones origina una fisiología restrictiva en las fases más avanzadas y una dilatación importante de las aurículas³. Según progresa la enfermedad, se produce necrosis de los miocitos (en parte por efecto tóxico directo del amiloide)⁴ y desarrollo de fibrosis intersticial. Como resultado de todos estos fenómenos, en las fases avanzadas de la enfermedad, puede haber deterioro de la función sistólica.

Además, la invasión perivascular, puede comprometer la perfusión induciendo isquemia⁵ y afectación del tejido de conducción⁶. En las aurículas, a pesar de que el

depósito suele ser importante raramente provoca alteración en la mecánica o la función de marcapaso⁷.

En el endocardio de las válvulas, la infiltración puede provocar insuficiencia valvular y empeoramiento de la insuficiencia cardiaca.

El depósito amiloide induce estrés oxidativo que puede deprimir la contractilidad de los cardiomiocitos⁸. Además, produce remodelado tisular al interferir en la composición de la matriz extracelular⁹.

A esto contribuye también la isquemia resultante de la infiltración amiloide de la microvasculatura¹⁰.

La afectación difusa de la microvasculatura genera numerosos focos endomiocárdicos de isquemia y microinfartos, las arterias pericárdicas no suelen presentar afección significativa.

Los depósitos en el tejido de conducción no son habituales, aunque la fibrosis perivascular secundaria a la isquemia sí suele afectar al nodo sinusal y el haz de His¹¹.

Como el corazón es frecuentemente el órgano predominantemente afectado en la amiloidosis, pudiendo el depósito amiloide afectar a todas sus estructuras anatómicas (aurículas, ventrículos, espacios perivascuales, válvulas y sistema de conducción) independientemente del tipo de amiloidosis de que se trate, la afectación cardiaca es el factor pronóstico más importante.

2.4 Clasificación

De todas las proteínas capaces de producir material amiloide, sólo cuatro lo hacen de forma significativa a nivel cardíaco². Existe una gran variabilidad clínica entre los distintos tipos de amiloidosis cardíaca e incluso la presentación clínica cardíaca varía dentro de un amplio espectro (Tabla 3).

Tabla 3. Subtipos más frecuentes de Amiloidosis cardíaca².

| Tipo de amiloidosis | Proteína | Afección cardíaca | Mediana de supervivencia (meses) | Clínica extracardíaca habitual | Tratamiento |
|----------------------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Primaria (AL) | Inmunoglobulina ligera | 50% | 13 (4 si IC al diagnóstico y sin tratamiento) | Nefropatía, proteinuria, disfunción autonómica, STC, neuropatía, macroglosia, púrpura | Quimioterapia +TMO |
| Secundaria (AA) | Amiloide A sérico | 5% | 24,5 | Nefropatía, proteinuria, hepatomegalia | Tratamiento de proceso inflamatorio/infeccioso subyacente |
| Hereditaria TTR (ATTR) | Transtiretina | Variable, en función de la mutación | 70 | Neuropatía, disfunción autonómica | Trasplante hepático |
| Hereditaria Apo-AI (AApoAI) | Apolipoproteína A-I | Variable, en función de la mutación | Sin datos | Nefropatía | Trasplante hepático |
| Hereditaria fibrinógeno A (AFib) | Fibrinógeno | Variable, rara | Sin datos | Nefropatía | Trasplante hepático |
| Senil (ATTR) | Transtiretina | 100% | 75 | STC | Soporte |

IC: insuficiencia cardíaca; STC: síndrome del túnel carpiano; TMO: trasplante de médula ósea.

Dado que la clínica cardíaca puede ser la primera manifestación de estas complejas e interesantes enfermedades, el cardiólogo puede ser el primer profesional que se enfrente a estos pacientes, y de su habilidad para identificar y enfocar el diagnóstico depende el inicio precoz del tratamiento.

Las distintas formas de amiloidosis presentan diferencias significativas en el abordaje terapéutico y el pronóstico. La diferenciación se realiza en función de la inmunohistoquímica y el estudio genético.

A continuación, se describen los principales tipos de amiloidosis que lo hacen de forma significativa a nivel cardiaco dando lugar a los distintos tipos de amiloidosis cardiaca

Amiloidosis primaria

La amiloidosis primaria, de cadenas ligeras o AL (Amyloid Light-Chain), es la forma más frecuente de amiloidosis sistémica. Está causada por la producción de una paraproteína anómala por una población monoclonal de células plasmáticas en la médula ósea, el pico de incidencia es a los 50 años afecta de forma similar a ambos sexos. En la biopsia de médula ósea se puede observar hasta un 20% de células con predominio clonal, en el que el más frecuente es subtipo λ .

La afectación cardiaca aislada es poco común, hasta el 20% de los pacientes pueden presentar manifestaciones cardiacas. Suele presentarse como afectación multisistémica, renal, cardiaca, sistema nervioso periférico y sistema autónomo.

La púrpura periorbitaria y macroglosia, es un hallazgo específico de esta enfermedad, pero muy poco común¹². Esta forma de amiloidosis tiene mal pronóstico con una supervivencia mediana sin tratamiento de 12 meses¹³.

Amiloidosis hereditaria

Es una forma de amiloidosis con una evolución clínica más benigna que la amiloidosis AL, que se presenta con manifestaciones cardiológicas, neuropatía y nefropatía, siendo el corazón el órgano más frecuentemente afectado¹⁴.

La forma más frecuente de amiloidosis hereditaria es la asociada a la mutación de la transtiretina o ATTR30. Esta proteína se sintetiza predominantemente en el hígado.

Existen diferentes mutaciones que varían en su expresividad clínica, así como variantes hereditarias no-transtiretina (fibrinógeno, apoproteína, gelsolina) que pueden afectar de forma significativa al corazón¹⁵, pero su incidencia es muy rara.

Amiloidosis ATTRwt

Se produce por el depósito de la forma salvaje de transtiretina (Wild-type transthyretin Amyloidosis) en pacientes de edad avanzada, predominantemente del sexo masculino¹⁶. Es más benigna que la AL y se caracteriza por afectación lenta y progresiva con escasas manifestaciones extracardiacas, el depósito de amiloide se produce de forma casi exclusiva en el corazón.

El amiloide TTR cardiaco se considera muy poco frecuente, pero cada vez hay más datos que indican que es más común de lo que se había pensado¹⁷, especialmente en los ancianos. Se sabe desde hace décadas que alrededor de un 25% de los sujetos > 80 años presentan signos de depósitos de TTR en la autopsia.

En los últimos años se ha identificado de manera creciente la presencia de Amiloidosis ATTR como una enfermedad doble en otras enfermedades. Estudios recientes han identificado ATTR en hasta un 5% de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica, un 13% de los pacientes con IC con fracción de eyección conservada^{17,18} y entre un 6 y un 15% de los pacientes con estenosis aortica, en ancianos tratados con sustitución valvular percutánea.

Amiloidosis secundaria

La amiloidosis secundaria, AA o reactiva, es secundaria a procesos inflamatorios o infecciones crónicas, como por ejemplo artritis reumatoide con una producción elevada de los reactantes de fase aguda, amiloide sérico A. La clínica suele desaparecer cuándo se controla el cuadro desencadenante y las manifestaciones cardiológicas son muy raras.

Amiloidosis auricular aislada

Se produce como consecuencia del depósito en la pared auricular, suele afectar a mujeres y su incidencia se incrementa con la edad, está limitado al miocardio de la aurícula y su significación clínica aún no está claramente establecida¹⁹.

Amiloidosis relacionada con la hemodiálisis

El depósito de β 2-microglobulina se produce en el corazón de pacientes sometidos a hemodiálisis por un largo periodo de tiempo. La sintomatología es fundamentalmente consecuencia la afectación articular y las manifestaciones cardiológicas son mínimas.

3. AMILOIDOSIS CARDIACA POR TRANSTIRETINA

3.1 *Transtiretina*

Proteína conocida anteriormente como prealbúmina transportadora de tiroxina (T4). Es una proteína plasmática, tetramérica, que se encarga de transportar tiroxina y la proteína ligada al retinol, forma complejos con la proteína transportadora de retinol, modulando el transporte de la vitamina A. En su estructura presenta dos lugares idénticos para la unión de T4 en la interfaz dímero-dímero y otro ortogonal para la unión al complejo proteína ligada a retinol-vitamina A. El término previo de prealbúmina fue porque migra cerca del ánodo al que emigra la albúmina en electroforesis, no obstante, el término es confuso porque la TTR no es precursora de albúmina.

Se sintetiza principalmente en el hígado y, en pequeña cuantía, en los plexos coroideos y en la retina. Estructuralmente está compuesta por un tetrámero de 56KDa, con cuatro subunidades idénticas. Cada monómero está formado por 127 aminoácidos organizados en 8 dominios antiparalelos en forma β plegada. El gen de la transtiretina está localizado en el cromosoma 18q12.1 y está formado por 4 exones y 5 intrones²⁰.

3.2 Amiloidosis por transtiretina natural

La ATTRwt (Wild Type) fue descrita por primera vez en 1876 por Soyka.

Anteriormente se la denominaba amiloidosis senil, pero su diagnóstico en sujetos en la sexta y séptima décadas de la vida ha hecho que este término esté en desuso²¹.

La ATTRwt es una enfermedad esporádica con inicio típico a partir de los 70 años²² a diferencia de la ATTRm. Clásicamente ha destacado su predominio en varones (tabla 4).

Los datos de las autopsias muestran que el depósito de la transtiretina en la ATTRwt se produce de forma dispersa en distintos órganos. Sin embargo, el tropismo cardiaco de la TTR hace que el depósito sea mucho mayor en este órgano y que su afectación sea la manifestación clínica principal²².

Los pacientes pueden presentar síntomas derivados del depósito de TTR a nivel extracardiaco como estenosis del canal lumbar, rotura atraumática del tendón del bíceps o «signo de Popeye» y síndrome del túnel del carpo²³. Hasta el 34% de las biopsias obtenidas en la descompresión del en ancianos mostraron depósito de ATTRwt²⁴. La infiltración amiloide se produce probablemente antes del inicio de las manifestaciones cardiológicas, por lo que la historia previa de síntomas compatibles con suele preceder a la amiloidosis natural en unos 3-5 años²⁵.

La IC es la forma más frecuente de presentación de ATTR. Las alteraciones en la conducción cardíaca pueden ser la primera manifestación de la ATTR. La infiltración amiloide del sistema de conducción a nivel del nodo sinusal y auriculoventricular puede hacer necesaria la implantación de marcapasos²¹. Las arritmias auriculares también son muy frecuentes en pacientes con ATTRwt y la primera manifestación de la enfermedad puede ser incluso un accidente cerebrovascular²¹.

El espectro clínico de presentación de la ATTR es heterogéneo y relativamente distinto al fenotipo clínico clásico de esta enfermedad con afectación al género femenino en una proporción significativa de casos con hipertrofia asimétrica del ventrículo izquierdo y compromiso de la FEVI. El hallazgo más común es el patrón de pseudoinfarto en el electrocardiograma sobre todo en derivaciones inferiores, mientras solo una minoría de pacientes presenta bajo voltaje QRS en el ECG⁸⁹.

La mayoría de los pacientes con amiloidosis cardíaca están afectados por AL o ATTR, siendo la forma AL la que tradicionalmente se ha considerado como más frecuente en países desarrollados²³. De hecho, la mayoría de la información sobre amiloidosis cardíaca estaba basada en AL. Sin embargo, mientras el número de pacientes con AL se mantiene estable, el número de pacientes diagnosticados con ATTR se ha incrementado en los últimos años y se ha llegado a considerar que probablemente la ATTR es mucho más prevalente que la AL²⁶.

Tabla 4: Principales características clínicas y diagnósticas de amiloidosis cardiaca ATTRwt y ATTRm²¹

| | ATTRwt | ATTRm |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prevalencia | Desconocida. Parece muy frecuente | < 1:100.000 |
| Estudio genético | Ausencia de mutaciones en TTR | Mutación en TTR |
| Edad de presentación habitual | > 60 años | Variable según mutación causal |
| Sexo | Predominio masculino. 80% casos | Predominio masculino, con fenotipo más agresivo |
| Manifestaciones extracardiacas | <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome del túnel del carpo (33-49%) • Estenosis del canal lumbar • Rotura traumática del tendón bíceps braquial (32%) | <ul style="list-style-type: none"> • Polineuropatía sensitivo-motora bilateral ascendente • Disautonomía: hipotensión ortostática, diarrea-estreñimiento, disfunción eréctil • Afectación ocular: glaucoma, depósitos intravítreos, pupila festoneada |
| Afectación cardiaca | Constante | Variable según mutación causal |
| Presentación cardiaca | <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardiaca (53-86%) • Trastornos de la conducción • FA (43-67%) • EAo degenerativa | <ul style="list-style-type: none"> • Trastornos de conducción • Insuficiencia cardiaca • FA poco frecuente (10%) |
| Técnicas diagnósticas | | |
| ECG | <ul style="list-style-type: none"> • Patrón de seudoinfarto (63-66%) • Bajo voltaje (22-33%) • HVI Sokolow (6-13%) | <ul style="list-style-type: none"> • Patrón de seudoinfarto (18-69%) • Bajo voltaje (2-25%) • HVI Sokolow (3-8%) |
| ECO | <ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofia moderada-grave • FEVI leve-moderadamente deprimida (30%) | <ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofia moderada • FEVI habitualmente conservada |
| Resonancia magnética cardiaca | <ul style="list-style-type: none"> • Realce tardío • Elevación de T1 nativo y VEC | |
| Gammagrafía ^{99m} Tc-DPD | <ul style="list-style-type: none"> • Grado 2-3 | <ul style="list-style-type: none"> • Grado 0: portadores asintomáticos • Grado 1: afección cardiaca inicial • Grado 2-3: afección cardiaca significativa |

ATTRm: amiloidosis hereditaria por transtiretina; ATTRwt: amiloidosis natural; EAo: estenosis aórtica; ECG: electrocardiograma; ECO: ecocardiograma; FA: fibrilación auricular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TTR: transtiretina; VEC: volumen extracelular.

3.3 Amiloidosis hereditaria por transtiretina

La Amiloidosis Hereditaria por Transtiretina (ATTRm) fue descrita por primera vez por Andrade en una familia en el norte de Portugal, en 1952. Las primeras mutaciones se documentaron en pacientes con polineuropatía. Debido al predominio de mutaciones con clínica neurológica, esa entidad se conocía clásicamente como Polineuropatía amiloide familiar (FAP).

Dada la gran diversidad geográfica, es difícil establecer su prevalencia; pero la ATTRm se considera una enfermedad rara, con una prevalencia inferior a 1 por cada 100.000 habitantes²⁶.

Actualmente se conocen más de 120 mutaciones que pueden causar ATTRm. Se transmiten de forma autosómica dominante, con penetrancia variable²². Sin embargo,

datos recientes demuestran que el corazón está afectado en más de la mitad de los casos²³. Por ello, actualmente, se prefiere la denominación como Amiloidosis Hereditaria por Transtiretina (ATTRm), aunque el término FAP, se utiliza también en la literatura.

Hay mutaciones que producen un cuadro de predominio neurológico y otras un cuadro fundamentalmente cardíaco. Aproximadamente 44 mutaciones conocidas implican afectación cardíaca en mayor o menor grado, aunque sólo unas pocas están asociadas con un fenotipo exclusivamente cardíaco, cuatro mutaciones son reconocidas por tener una afectación predominante o exclusiva cardíaca: Val122Ile, Thr60Ala, Ile68Leu y Leu111Met.

La mutación Val30Met (Val50Met según la nomenclatura actualizada que añadió 20 posiciones a la denominación tradicional de mutaciones en ATTRm) es la mutación más frecuente a nivel mundial y es endémica en Portugal, Japón y Suecia. En Portugal, la incidencia estimada es de 1 de cada 538 individuos²⁶. En España, la isla de Mallorca y la localidad de Valverde del Camino (Huelva) se consideran también zonas endémicas de ATTRm. La prevalencia estimada en Mallorca, considerando solo a los pacientes sintomáticos, es de 3 de cada 100.000 habitantes²⁷.

La mutación Val30Met da lugar a afección predominantemente neurológica con una polineuropatía simétrica, sensitivomotora, ascendente y de inicio en miembros inferiores. Puede asociar disautonomía con hipotensión ortostática, disfunción eréctil, incontinencia urinaria y síntomas gastrointestinales. Se inicia generalmente al final de

la segunda o tercera década de la vida y hasta el 43% de los portadores presentan una afección cardíaca que es causa frecuente de mortalidad²².

Las causas conocidas de la gran variabilidad fenotípica incluyen la distribución geográfica, las diferentes mutaciones y en el caso de Val30Met, el perfil endémico o no. En zonas endémicas se produce fenómeno de en siguientes generaciones.

Destaca por su relevancia la mutación Val122Ile (p. Val142Ile), que está presente en un 3-4% de la población norteamericana de raza negra²³. Aunque su penetrancia es incompleta²³, esta mutación se ha asociado a un 47% de aumento de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca (IC)²⁴. Recientemente, un estudio señaló la amiloidosis Val122Ile como la cuarta causa de IC en población afrocaribeña británica³⁸. Aunque hasta el 30% de los pacientes con esta mutación pueden presentar datos de neuropatía leve²⁴, el fenotipo clínico es habitualmente similar a la ATTRwt²². Val122Ile no debe considerarse una mutación exclusiva de la población de raza negra, ya que también puede estar presente en población caucásica y, por poner un ejemplo, nosotros la hemos identificado en 4 familias españolas de raza blanca sin antepasados de raza negra.

4- INSUFICIENCIA CARDIACA. ASPECTOS GENERALES

4.1 Definición de la insuficiencia cardíaca

La IC es un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (como disnea, edema y fatiga), que puede ir acompañado de signos (como presión venosa yugular

elevada, crepitantes pulmonares y edema periférico) causados por una anomalía cardiaca estructural o funcional que producen una reducción del gasto cardiaco o una elevación de las presiones intracardiacas en reposo o en estrés.

La definición actual de la IC se limita a las fases de la enfermedad en que los síntomas clínicos son evidentes. Antes de la manifestación de los síntomas, los pacientes pueden presentar anomalías cardiacas estructurales o funcionales asintomáticas (disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo), que son precursoras de la IC. La identificación de estas anomalías es importante porque se relacionan con peores resultados, y la instauración de tratamiento en esta fase podría reducir la mortalidad de los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática³⁸.

La identificación de una causa cardiaca subyacente es fundamental para el diagnóstico de la IC. Normalmente, la miocardiopatía es la causa de la disfunción ventricular sistólica o diastólica. No obstante, las anomalías de válvulas, pericardio, endocardio, ritmo cardiaco y conducción también pueden causar IC (y a menudo hay más de una anomalía). Identificar el problema cardiaco subyacente también es crucial por razones terapéuticas, ya que cada enfermedad concreta determina el tratamiento específico que se debe emplear³⁹.

4.2 Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada, en rango medio o reducida

La terminología más importante empleada para describir la IC es histórica y se basa en la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

La IC comprende un amplio espectro de pacientes, desde aquellos con FEVI normal (considerada típicamente como $\geq 50\%$) o IC con FE preservada (IC-FEp) a aquellos con FEVI reducida (típicamente considerada como $< 40\%$) o IC-FEr (tabla 5).

Los pacientes con FEVI en la banda del 40-49% representan una (zona gris), que ahora definimos como IC con FEVI en rango medio (IC-FEm) (tabla 5). La diferenciación de los pacientes con IC según la FEVI es importante, dada su relación con diferentes etiologías subyacentes, características demográficas, comorbilidades y respuesta a los tratamientos⁴⁰.

La mayoría de los estudios clínicos publicados desde 1990 seleccionaron a los pacientes según la FEVI (medida normalmente mediante ecocardiografía, ventriculografía isotópica o resonancia magnética cardiaca), y solamente en pacientes con IC-FEr los tratamientos han logrado una reducción tanto de la morbilidad como de la mortalidad.

El diagnóstico de la IC-FEp es más complejo que el diagnóstico de la IC-FEr. Los pacientes con IC-FEp generalmente no presentan dilatación del VI, pero en su lugar normalmente tienen un aumento del grosor de la pared del VI o un aumento del tamaño de la aurícula izquierda como un signo del aumento de las presiones de llenado. La mayoría tiene signos adicionales de empeoramiento de capacidad de

llenado del VI, también clasificada como disfunción diastólica, que se considera generalmente como la causa más probable de IC en estos pacientes. No obstante, gran parte de los pacientes con IC-FEr tienen también disfunción diastólica y en pacientes con IC-FEp también se encuentran leves anomalías de la función sistólica. Por ello, se prefiere emplear los términos FEVI preservada o reducida en lugar de sistólica conservada o diastólica reducida. Existe una zona gris entre la IC-FEr y la IC-FEp. Estos pacientes tienen una FEVI del 40-49%, de ahí el término IC-FEm (tabla 5).

Tabla 5: Definición de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, en rango medio y reducida³³

| Tipo de IC | IC-FEr | IC-FEm | IC-FEc |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CRITERIOS | Síntomas ± signos ^a | Síntomas ± signos ^a | Síntomas ± signos ^a |
| 1 | FEVI < 40% | FEVI 40-49% | FEVI ≥ 50% |
| 2 | — | • Péptidos natriuréticos elevados ^b • Al menos un criterio adicional: 1. Enfermedad estructural cardíaca relevante (HVI o DAi), 2. Disfunción diastólica (véase la sección 4.3.2). | • Péptidos natriuréticos elevados ^b • Al menos un criterio adicional: 1. Enfermedad estructural cardíaca relevante (HVI o DAi), 2. Disfunción diastólica (véase la sección 4.3.2). |
| 3 | — | — | — |

BNP: péptido natriurético de tipo B; DAi: dilatación auricular izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardíaca; IC-FEc: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; IC-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IC-FEm: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección en rango medio; NT-proBNP: fracción N-terminal del propeptido natriurético cerebral.

^aLos signos pueden no estar presentes en las primeras fases de la IC (especialmente en la IC-FEc) y en pacientes tratados con diuréticos.

^bBNP > 35 pg/ml o NT-proBNP > 125 pg/ml.

Los pacientes sin enfermedad miocárdica del VI detectable pueden tener otras causas de la IC (p. ej., hipertensión pulmonar, valvulopatía, etc.). Los pacientes con enfermedades no cardiovasculares (p. ej., anemia, enfermedad pulmonar, renal o hepática) pueden tener síntomas parecidos o idénticos a los de la IC y cada uno de ellos puede complicar o exacerbar el síndrome de IC.

4.3 Etiología e historia natural de la insuficiencia cardíaca

La etiología de la IC es diversa y varía dentro de cada región y entre distintas regiones del mundo. No existe acuerdo sobre un sistema único de clasificación de las causas de la IC y algunas de las categorías potenciales se superponen (tabla 6).

Numerosos pacientes presentan varias enfermedades diferentes, cardiovasculares y no cardiovasculares, que interactúan y causan IC. La identificación de estas afecciones debe formar parte del proceso diagnóstico, ya que pueden determinar el empleo de opciones terapéuticas específicas.

Muchos pacientes con IC y miocardiopatía isquémica (MCI) tienen antecedentes de infarto de miocardio o revascularización. Sin embargo, una coronariografía normal no excluye la presencia de tejido miocárdico cicatricial o afección de la microcirculación coronaria, como evidencia alternativa de MCI.

En la práctica clínica sigue siendo un reto distinguir claramente entre las miocardiopatías adquiridas y las heredadas. En la mayoría de los pacientes con diagnóstico clínico de IC definitivo no se emplean sistemáticamente pruebas genéticas para confirmar el diagnóstico; sin embargo, el asesoramiento genético está recomendado para pacientes con miocardiopatía hipertrófica (MCH), MCD idiopática o miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD), dado que los resultados de estas pruebas pueden tener implicaciones clínicas

En los últimos 30 años, los avances en los tratamientos y su implementación han mejorado la supervivencia y han reducido la tasa de hospitalización en pacientes con

Tabla 6: Etiologías de la insuficiencia cardiaca³³

| Miocardio enfermo | | |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Enfermedad cardiaca isquémica | Cicatriz miocárdica | |
| | Aturdimiento/hibernación miocárdica | |
| | Enfermedad arterial coronaria epicárdica | |
| | Microcirculación coronaria anormal | |
| | Disfunción endotelial | |
| Daño tóxico | Abuso de sustancias tóxicas de uso recreativo | Alcohol, cocaína, anfetaminas, esteroides anabólicos |
| | Metales pesados | Cobre, hierro, plomo, cobalto |
| | Medicación | Fármacos citostáticos (antraciclinas), fármacos inmunomoduladores (anticuerpos monoclonales, interferones, como trastuzumab, cetuximab), antidepresivos, antiarrítmicos, antiinflamatorios no esteroideos, anestésicos) |
| | Radiación | |
| Daño inmunomediado e inflamatorio | Relacionado con infección | Bacteriana, por espiroquetas, fúngica, protozoica, parasítica (enfermedad de Chagas), por raquitismo, viral (VIH/sida) |
| | No relacionado con infección | Miocarditis linfocítica/de células gigantes, enfermedades autoinmunitarias (enfermedad de Graves, artritis reumatoide, trastornos del tejido conectivo, lupus eritematoso sistémico), hipersensibilidad y miocarditis eosinofílica (Churg-Strauss) |
| Infiltración | Relacionada con enfermedad maligna | Infiltraciones y metástasis directa |
| | No relacionada con enfermedad maligna | Amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis (hierro), enfermedad de depósito de glucógeno (enfermedad de Pompe), enfermedades de depósito lisosomal (enfermedad de Fabry) |
| Alteraciones metabólicas | Hormonales | Enfermedades de tiroides y paratiroides, acromegalia, deficiencia de GH, hipercortisolemia, enfermedad de Conn, enfermedad de Addison, diabetes, síndrome metabólico, feocromocitoma, enfermedades relacionadas con la gestación y el parto |
| | Nutricionales | Deficiencias en tiaminas, carnitina-L, selenio, hierro, fosfatos, calcio, desnutrición compleja (malignidad, sida, anorexia nerviosa), obesidad |
| Alteraciones genéticas | Diversas formas | MCH, MCD, VI no compactado, MAVD, miocardiopatía restrictiva (consulte literatura especializada), distrofias musculares y laminopatías |
| Condiciones de carga anormales | | |
| Hipertensión | | |
| Defectos estructurales de válvula o miocardio | Adquiridos | Valvulopatía mitral, aórtica, tricuspídea, pulmonar |
| | Congénitos | Comunicación interauricular o interventricular, otros (consulte literatura especializada) |
| Enfermedades pericárdicas y endomiocárdicas | Pericárdicas | Pericarditis constrictiva Derrame pericárdico |
| | Endomiocárdicas | SHE, FEM, fibroelastosis endomiocárdica |
| Estados de gasto elevado | | Anemia grave, sepsis, tirotoxicosis, enfermedad de Paget, fistula arteriovenosa, embarazo |
| Sobrecarga de volumen | | Insuficiencia renal, sobrecarga de fluidos iatrogénica |
| Arritmias | | |
| Taquiarritmias | | Arritmias auriculares y ventriculares |
| Bradiarritmias | | Disfunciones del nódulo sinusal, alteraciones de la conducción |

FEM: fibrosis endomiocárdica; GH: hormona del crecimiento; MAVD: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD: miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; SHE: síndrome hipereosinofílico; VI: ventrículo izquierdo; VIH/sida: virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

IC-FEr, aunque los resultados siguen siendo insatisfactorios. Los datos europeos más recientes (estudio piloto ESC-HF) demuestran que las tasas de mortalidad por todas las causas a los 12 meses de los pacientes hospitalizados o estables / ambulatorios con IC son del 17 y el 7% respectivamente, y las tasas de hospitalización a los 12 meses fueron del 44 y el 32%⁴¹. En pacientes con IC (hospitalizados o ambulatorios), la mayoría de las muertes se deben a causas cardiovasculares, fundamentalmente muerte súbita y empeoramiento de la IC. La mortalidad por todas las causas suele ser mayor en la IC-FEr que en la IC-FEp⁴¹. Las hospitalizaciones se deben frecuentemente a causas no cardiovasculares, especialmente en pacientes con HF-FEc.

La hospitalización por causas cardiovasculares no cambió entre los años 2000 y 2010, mientras que aumentaron las hospitalizaciones por causas no cardiovasculares.

4.4 Prevalencia de la insuficiencia cardíaca

La prevalencia de la IC depende de la definición que se use, pero se sitúa aproximadamente en el 1-2% de la población adulta en países desarrollados, y aumenta a más del 10% entre personas de 70 o más años de edad⁴⁶. Entre los mayores de 65 años atendidos por disnea durante el ejercicio, 1 de cada 6 tendrá IC no reconocida (fundamentalmente IC-FEp)⁴⁷. El riesgo de IC a los 55 años es del 33% para los varones y el 28% para las mujeres⁴⁸. Los pacientes con IC-FEp varían del 22

al 73%, dependiendo de la definición aplicada, el contexto clínico (atención primaria, consulta hospitalaria, hospital), la edad y el sexo de la población estudiada, infarto de miocardio previo y año de publicación^{47,49}.

Los datos de tendencias temporales basados en pacientes hospitalizados indican que la incidencia de la IC puede estar disminuyendo, debido más a la IC-FEr que a la IC-FEp⁴². La IC-FEr parece tener un perfil epidemiológico y etiológico distinto que la IC-FEp. Comparados con la IC-FEr, los pacientes con IC-FEp son de más edad, más frecuentemente mujeres y más frecuentemente con antecedentes de hipertensión y fibrilación auricular (FA), mientras que una historia de infarto de miocardio es menos frecuente⁵⁰. Las características de los pacientes con IC-FEm se encuentran entre la IC-FEr y la IC-FEp⁵¹, pero son necesarios más estudios para una mejor caracterización de este grupo de población.

4.5 Pronóstico

La estimación del pronóstico para la morbilidad, discapacidad y muerte ayuda a los pacientes, sus familias y médicos a tomar decisiones sobre el tipo y la planificación de los tratamientos (especialmente las decisiones sobre una rápida transición a terapias avanzadas), además de la planificación de los servicios sanitarios, sociales y recursos.

Se han identificado numerosos marcadores pronósticos de muerte y hospitalización por IC, sin embargo, su aplicación clínica es limitada y la estratificación precisa del riesgo en la IC sigue siendo un reto.

En las últimas décadas se han desarrollado escalas multivariadas para el pronóstico del riesgo para distintos grupos de pacientes con IC⁴³ y algunas de ellas están disponibles en la red como aplicaciones interactivas. Las escalas de riesgo multivariadas pueden ayudar a predecir la muerte de los pacientes con IC, pero no son muy útiles para la predicción de las hospitalizaciones por IC⁴⁴. Una revisión sistemática de 64 modelos pronósticos⁴⁴ junto con un metaanálisis y un estudio de regresión de 117 modelos pronósticos⁴⁵ revelaron que los modelos de predicción de la mortalidad tienen una capacidad de predicción solo moderada, mientras que los modelos diseñados para predecir la variable combinada de muerte u hospitalización o solamente hospitalización tienen una capacidad de discriminación aún menor.

5- AMILOIDOSIS E INSUFICIENCIA CARDIACA

5.1 Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca en la amiloidosis

La IC con FEVI normal (considerada típicamente como $\geq 50\%$) o IC-FEp, es la manifestación clínica principal en la amiloidosis cardiaca (AC). Característicamente de predominio derecho con aparición de edemas en miembros inferiores, ingurgitación yugular, hepatomegalia y ascitis³⁴, como consecuencia de la restricción al llenado ventricular. La ocupación del espacio intersticial por las proteínas insolubles y su toxicidad directa y la infiltración miocárdica amiloide intersticial producen un

engrosamiento de las paredes miocárdicas y aumenta su rigidez, con empeoramiento de la relajación y la distensibilidad ventricular², dando lugar a la aparición de disfunción diastólica progresiva.

La invasión perivascular compromete la perfusión miocárdica induciendo isquemia⁵ y afectación del tejido de conducción⁶, produciendo necrosis, fibrosis intersticial miocárdica y arritmias cardíacas, principalmente fibrilación auricular³⁵.

El aumento de presiones origina una fisiología restrictiva en las fases más avanzadas y una dilatación importante de las aurículas³. Como resultado de todos estos fenómenos, en las fases avanzadas de la enfermedad, progresan las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca.

5.2 Prevalencia de amiloidosis ATTRwt

La prevalencia de la amiloidosis por transtiretina natural y su relación con la insuficiencia cardíaca no se conocen con exactitud. Sin embargo, hay varios datos que sugieren que es una entidad infradiagnosticada y que probablemente se trate la amiloidosis cardíaca más frecuente.

Tradicionalmente se ha considerado que AL es la amiloidosis cardíaca más frecuente. No obstante, el número de pacientes diagnosticados con amiloidosis ATTR se ha incrementado de forma significativa en los últimos años y se ha llegado a considerar que probablemente la ATTR es la amiloidosis más prevalente³⁷.

Según los datos del Centro Británico de Amiloidosis (British National Amyloidosis Centre), la amiloidosis ATTRwt ha aumentado de forma notable y pasó de 0,5% de los pacientes vistos en el centro hasta 2001, a 7% de los 1100 pacientes vistos hasta finales de 2009 con distintas formas de amiloidosis⁵²

Pomerance A. en su trabajo titulado amiloidosis cardiaca senil, publicado en la Revista Británica del Corazón en el año 1965, encontró una prevalencia de Amiloidosis Senil en las autopsias del 10% en pacientes mayores de 80 años y del 50% en pacientes mayores de 90²⁸.

En el año 1983 se publica un estudio de 85 autopsias de pacientes mayores de 80 años, que encuentra una prevalencia del 25% de depósito de ATTR en miocardio del ventrículo izquierdo y aurículas de 21 pacientes¹⁶.

Tanskanen M et al, publican en el año 2008 los resultados de 256 autopsias de la población finlandesa senil \geq 85 años encontrando una prevalencia del 25% del depósito de ATTR.

Mohammed SF et al³², de la Clínica de Mayo, han identificado en un estudio reciente de autopsia de 109 pacientes, un depósito moderada-severo de amiloide ATTR en el ventrículo izquierdo compatible con amiloidosis cardiaca ATTR en un 5% (80% hombres) de los pacientes y depósito ligero intersticial y/o de severidad variable a nivel intramural de los vasos coronarios (12%) de los pacientes con de insuficiencia cardíaca y fracción de eyección conservada sin diagnóstico previo de amiloidosis

cardiaca, lo que sugiere que la amiloidosis natural por transtiretina es una causa prevalente de la insuficiencia cardiaca³².

Recientemente, González López et al, encontrón una prevalencia del 13% en pacientes mayores de 60 años ingresados por IC-FEc y con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) ≥ 12 mm¹⁸.

Por último, resaltar la posibilidad de coexistencia de ATTR junto con una estenosis aórtica degenerativa. Recientemente esta posibilidad se ha destacado en varios trabajos, y un estudio prospectivo ha comunicado una prevalencia de ATTRwt del 6% en la biopsia intraoperatoria entre pacientes mayores de 65 años sometidos a reemplazo valvular aórtico³⁶.

6. MEDICINA NUCLEAR EN EL DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS CARDIACA

6.1 Definición

La Medicina Nuclear se define como la rama de la medicina que emplea los isótopos radiactivos, las radiaciones nucleares, las variaciones electromagnéticas de los componentes del núcleo y técnicas biofísicas afines para la prevención, diagnóstico, terapéutica e investigación médica.

6.2 Historia de la Medicina Nuclear

La Medicina Nuclear inicia su desarrollo como especialidad a finales de los años 40, momento en el que se decide utilizar la energía nuclear con fines médicos.

1946 constituye una fecha histórica, ya que se construye el primer reactor productor de radionúclidos.

La historia de la Medicina Nuclear se remonta a finales del siglo XIX, época en la que Röntgen describió los rayos X en 1895 y, fundamentalmente, los descubrimientos de la radiactividad del uranio en 1896 por Becquerel y de la radiactividad natural por Marie Curie en 1896. Posteriormente ha sido engrandecida con los aportes y descubrimientos de grandes científicos expertos en diferentes disciplinas como la física, química, ingeniería y medicina. Los aportes multidisciplinarios de esta especialidad médica, hace que sea difícil para los historiadores determinar el nacimiento de la medicina nuclear. Aun así, se considera que el descubrimiento de la producción artificial de radionúclidos por Frédéric Joliot-Curie e Irène Joliot-Curie en febrero de 1934 y la producción de radionúclidos por el laboratorio nacional de Oak Ridge para uso médico en 1946 fueron los pasos más importantes para la medicina nuclear.

En 1938 dan comienzo las aplicaciones médicas de los radioisótopos, la medicina nuclear ganó reconocimiento público después de la publicación de un artículo de Sam Seidlin en el Journal of the American Medical Association en diciembre de 1946, en el cual se describía el exitoso tratamiento con yodo radiactivo en un paciente con cáncer de tiroides.

El primer contador de centelleo construido por Cassen en la Universidad de California Los Ángeles en 1949 y sus posteriores incorporaciones, amplió la joven disciplina de la Medicina Nuclear en una especialidad de imagen médica completa.

6.3 Técnicas de medicina nuclear en el diagnóstico de amiloidosis cardíaca

Para detectar el depósito amiloide se han usado fundamentalmente tres grupos de radiotrazadores: componente P de amiloide sérico (SAP) marcado con ^{123}I , aprotinina marcada con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y los trazadores óseos marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$; los más utilizados son $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pirofosfato ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PYP) y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP⁵³

La gammagrafía con SAP marcado con ^{123}I (Componente P de amiloide sérico), Todos los depósitos de amiloide contienen componente P, que es una glicoproteína cuyo mecanismo de captación es dependiente del calcio, permite visualizar los depósitos viscerales de amiloide de cualquier tipo a nivel hepático, renal, esplénico, adrenal y óseo, permite además de valorar la extensión de los depósitos de amiloide, evaluar la respuesta al tratamiento.

Dado que el marcador del SAP no está disponible comercialmente (sólo lo está en algunos centros de todo el mundo), tiene poca sensibilidad en los pacientes con amiloidosis TTR y que, además, no permite caracterizar los depósitos en estructuras dinámicas como el corazón, su utilidad en la AC es muy limitada^{54,55}

Los resultados de la gammagrafía con aprotinina marcada con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ han sido prometedores, es un inhibidor de una proteasa sérica, que constituye parte de la

matriz de amiloide. El empleo de ^{99m}Tc -aprotinina ha demostrado una baja sensibilidad y bajas proporciones de señal cardíaca-fondo por lo que su interpretación es compleja, muestra captación fisiológica en el hígado, bazo y riñones, por eso es útil solo en enfermedad extra abdominal, como por ejemplo el corazón, pero hay un número limitado de estudios que se han realizado y la experiencia con ese trazador es escasa y, como importante limitación, no es posible realizar un seguimiento de la cantidad de depósito presente, especialmente en el miocardio^{56,57}

La gammagrafía de la innervación simpática cardíaca con ^{123}I -MIBG (Metaiodobenzylguanidina), es un análogo de estructura similar a la noradrenalina, por lo que actúa de falso neurotransmisor, se deposita en la placa sináptica. La MIBG no se une de forma directa a los depósitos de amiloide, pero proporciona información funcional indirecta objetivando disfunción simpática cardíaca asociada con el depósito amiloide, que puede ser un rasgo de afectación cardíaca precoz sobre todo en Polineuropatía amiloide familiar.

Los estudios de perfusión miocárdica con trazadores tecnecios MIBI- ^{99m}Tc y ^{99m}Tc -tetrofosmina, mediante la realización de SPECT de perfusión miocárdica con adquisición sincronizada con ECG (Gated), pueden proporcionar una información sobre la perfusión miocárdica y poner de manifiesto alteraciones de la misma, así como información sobre los parámetros funcionales del ventrículo izquierdo como contractilidad, engrosamiento sistólico y los volúmenes ventriculares que pueden verse afectados como consecuencia de la infiltración amiloide miocárdica.

La Ventriculografía Isotópica en equilibrio es una angiocardiografía en equilibrio que consiste en el estudio de los cambios de actividad emitida por un trazador vascular que se producen dentro de las cavidades ventriculares durante el ciclo cardiaco ello permite obtener imágenes y parámetros como la fracción de eyección que refleja de forma precisa y reproducible la función ventricular, la práctica de la ventriculografía está indicada en las situaciones en las que se desee conocer el funcionalismo ventricular cómo puede ser el caso de amiloidosis cardiaca.

Según la última evidencia científica de un gran ensayo internacional multicéntrico la gammagrafía cardiaca difosfonatos, tiene elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de amiloidosis cardiaca ATTR, de hecho, está propuesta como el Gold estándar no invasivo para el diagnóstico de esa enfermedad⁵⁸.

El PET con trazadores de amiloide, es una técnica de imagen molecular de reciente introducción en la práctica clínica para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, estos trazadores presentan gran afinidad por las placas neuríticas de β -amiloide en el cerebro en personas vivas^{59, 60}. las imágenes PET ofrecen mejor calidad de imagen y mayor resolución en comparación con la gammagrafía convencional.

Últimamente se han publicado varios estudios pilotos con muestra variable de pacientes, la mayoría con un número limitado de pacientes, con unos resultados muy prometedores para esta técnica que va tener grandes avances en los próximos años en el diagnóstico de amiloidosis cardiaca^{60, 62}, tanto amiloidosis primaria (AL), como

amiloidosis por transtiretina, pudiendo cuantificar la actividad de la enfermedad y valorar incluso la respuesta al tratamiento de forma precoz.

La gammagrafía cardiaca con difosfonatos junto con el PET cardiaco con trazadores de amiloide, parecen ser las técnicas nucleares más prometedoras con mayor rendimiento diagnóstico en el abordaje de amiloidosis cardiaca.

6.4 Gammagrafía cardiaca con difosfonatos

La gammagrafía con difosfonatos se conoce tradicionalmente como gammagrafía ósea. Es una técnica de imagen funcional que permite el diagnóstico de las lesiones óseas con elevada sensibilidad y precocidad antes de la aparición de cambios óseos estructurales. La visualización del esqueleto entero permite determinar la causa de dolores referidos, detectar lesiones osteoarticulares no sospechadas previamente y valorar patologías articulares y polioestóticas⁶³.

Se destaca por su alta sensibilidad en el diagnóstico de la enfermedad metastásica, permite la exploración de la totalidad de estructuras óseas, buena relación coste-beneficio, ausencia de reacciones indeseables y amplia disponibilidad pudiéndose practicar en la totalidad de la población⁶⁷.

La GO proporciona información funcional y metabólica de alta sensibilidad. Puede considerarse una imagen funcional del flujo sanguíneo óseo y de su actividad metabólica. Esta capacidad de detectar los cambios funcionales, que aparecen antes que los cambios estructurales, es lo que hace a esa técnica nuclear, más precoz y

sensible que la radiología; pero al mismo tiempo es la causa de su relativa inespecificidad ya que cualquier patología a nivel óseo puede producir un cambio en la función metabólica y flujo vascular⁶⁶.

Los radiofármacos generalmente utilizados para la gammagrafía ósea son los difosfonatos y pirofosfatos (análogos de fosfatos) marcados con Tc99m (Tecnecio 99 metaestable), obtenido mediante generador molibdeno-tecnecio, que posee un periodo de semidesintegración radiactiva de 6 horas y una energía de 140 KeV.

El fundamento de la gammagrafía ósea es la adsorción de difosfonatos en cristales de hidroxiapatita en la matriz mineral del hueso. Aunque el mecanismo se desconoce, sí parece demostrada la incorporación del trazador radiactivo al hueso mediante intercambio iónico en la cubierta hidratada externa de los cristales de hidroxiapatita neoformados⁶⁴, demostrándose que el flujo sanguíneo regional y la actividad osteoblástica (la velocidad de producción de los nuevos cristales de hidroxiapatita), son los dos factores principales determinantes en la captación de difosfonatos y la eficiencia de extracción por parte del hueso⁶⁵.

El procedimiento consiste en la administración I.V. de una dosis única media de 500 MBq (megabequerels), entre 300 – 740 MBq de difosfonatos marcado con Tc99m⁶⁸. Entre 2 y 4 horas post inyección, se adquiere estudio de cuerpo entero en proyecciones anterior y posterior, y según indicación estudio dinámico durante la inyección del trazador, imágenes de pool vascular entre 5 y 10 minutos post inyección, imágenes estáticas localizadas, SPECT o SPET (Single Photon Emission

Tomography)⁶⁸ o SPECT-CT en el caso de gamma cámara con equipo TAC incorporado.

La introducción de la imagen híbrida en la práctica clínica ha sido uno de los importantes avances en medicina nuclear en los últimos años. Gracias a los estudios SPECT y SPECT-CT (Fig. 3), se ha mejorado tanto la sensibilidad como la especificidad de esta prueba diagnóstica⁷⁰. Además de conseguir un aumento de exactitud diagnóstica obteniendo unos criterios de benignidad o malignidad basados en la distribución de la actividad, proporcionando a la técnica un valor predictivo negativo muy elevado cercano al 100%⁶⁹.

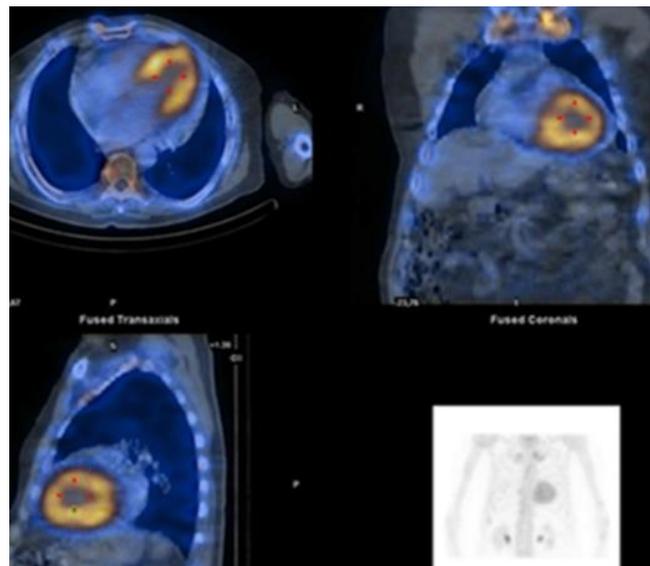


Figura 3: SPECT-CT con Tc99m-DPD de un paciente diagnosticado de amiloidosis por transtiretina (ATTRwt) realizado en nuestro servicio

La captación miocárdica en la gammagrafía con trazadores óseos en la amiloidosis cardiaca fue descrita y confirmada con biopsia endomiocárdica⁷¹ en los años 1970 y 1980. Varios grupos han investigado la utilidad de la gammagrafía con trazadores óseos en amiloidosis cardiaca incluyendo Tc99m -ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (Tc99m-DPD), Tc99m-metilendifosfonato (Tc99m-MDP) y Tc99m-PYP. El mecanismo por el que se produce la incorporación miocárdica de estos trazadores sigue siendo desconocido, parece que puede estar relacionado con los altos niveles del calcio en la amiloidosis^{72,73}. Se cree que hay mayor contenido de compuestos cálcicos en los corazones afectados por ATTR, lo que traduce mayor intensidad de captación de difosfonatos (fig. 4).

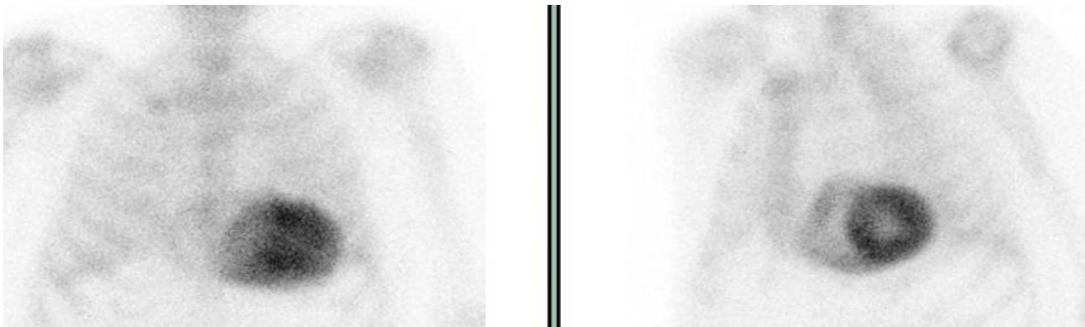


Figura 4: Imágenes gammagráficas estáticas con Tc99m-DPD que muestran intensa captación miocárdica en un paciente diagnosticado de amiloidosis ATTRwt realizadas en nuestro servicio

Otra teoría que puede explicar el mecanismo de la captación miocárdica en ATTR, propone que la intensidad de la captación está relacionada con el tiempo en el que se produce el depósito amiloide en el tejido afecto. En pacientes con amiloidosis primaria (AL) las fibrillas amiloides se acumulan durante un periodo de tiempo más corto que en los sujetos con amiloidosis ATTR⁷¹, junto con las características de las fibrillas amiloidogénicas que pueden ser diferente, y como resultado una mayor captación del trazador.

Perugini et al, han encontrado en 25 pacientes con amiloidosis cardiaca (15 Pacientes con ATTR y 10 con AL), una intensa captación miocárdica en todos los pacientes con ATTR, mientras no hubo captación en los pacientes con AL, con una sensibilidad y especificidad del 100% para amiloidosis ATTR⁷⁴.

No obstante, en otro estudio de 79 pacientes (45 ATTR y 34 AL), la retención miocárdica del trazador calculada mediante la ratio Corazón / Cuerpo Completo, la exactitud diagnóstica del Tc99m-DPD fue menor por una inesperada captación en un tercio de los pacientes con AL. Otros estudios posteriores han demostrado que la captación miocárdica del DPD tiene un valor pronóstico en predecir eventos cardíacos adversos, tanto sola, como en combinación con el grosor de la pared del ventrículo izquierdo⁷¹. Por lo que parece que la gammagrafía con DPD puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial de ATTR y AL, cuando la captación es intensa o ausente⁷⁵. Mientras una captación miocárdica intermedia fue considerada de significado incierto. Dado el valor pronóstico, el DPD está usado en varios centros en Europa, no obstante,

no está aprobado por la FDA, por lo que no está disponible en la práctica clínica en Estados Unidos, en cuanto al MDP, hay varios estudios de pequeña muestra que concluyen su baja sensibilidad en comparación con el PYP.

Varios trabajos han demostrado el papel de la gammagrafía con difosfonatos en el diagnóstico de amiloidosis cardiaca, la mayoría de estos estudios sugieren que Tc99m-DPD (ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico), Tc99m-PYP (pirofosfatos) y Tc99m-HMDP (hidroximetilen difosfonatos), pueden tener mayor sensibilidad y especificidad, poniendo de manifiesto su gran utilidad en el diagnóstico diferencial cardiomiopatía amiloide del resto miocardiopatías^{74, 76, 77, 71, 78}. De hecho, la gammagrafía cardiaca con difosfonatos permite la identificación precoz de los depósitos de amiloide TTR, en estadios iniciales de la enfermedad antes de que las alteraciones puedan ser apreciables ecocardiografía y resonancia magnética cardiaca^{79, 80}, y ha sido utilizada para el diagnóstico de amiloidosis ATTR en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (IC-FEp)⁸³.

El diagnóstico de amiloidosis se hace tradicionalmente por biopsia. No obstante, la biopsia de grasa subcutánea, glándulas salivares y recto tiene importantes limitaciones diagnósticas, su utilidad es del 50-70% de los casos de amiloidosis primaria (AL)⁸¹. El rendimiento es aún menor cuando se trata de Amiloidosis ATTR⁸², por lo que se suele recurrir a la biopsia endomiocárdica para su diagnóstico, que es un procedimiento no exento de complicaciones, incluyendo perforación miocárdica y taponamiento cardiaco, que es potencialmente mortal.

Según la última evidencia científica de un gran estudio multicéntrico internacional, la gammagrafía cardiaca con difosfonatos tiene una sensibilidad >99% y una especificidad de 97% para el diagnóstico de amiloidosis ATTR, la especificidad pasa a ser del 100% si se descarta amiloidosis primaria, por lo que gammagrafía está considerada el Gold Estándar no invasivo para el diagnóstico de amiloidosis ATTR⁵⁸.

Un total de 1498 pacientes con sospecha clínica o confirmación histológica de amiloidosis fueron remitidos para valoración en uno de los siguientes centros especializados de referencia en Europa y Estados Unidos: Centro Nacional de Amiloidosis del Reino Unido, Centro de Investigación y Tratamiento de la Amiloidosis, Pavía y la Universidad de Bolonia (Italia), Red Mondor de Amiloidosis (Francia), Centro Médico Universitario, Groningen (Países Bajos), Centro Médico de la Universidad de Columbia, Nueva York (EEUU), Programa de Amiloidosis Cardiaca del Hospital Brigham y Hospital Ginecológico, (Boston), Massachusetts (EEUU), Clínica de Mayo, Rochester, Minnesota (EEUU), y Centro de Amiloidosis, Universidad de Boston (EEUU).

A todos los pacientes se realizó una gammagrafía ósea, inmunofijación sérica de suero y orina, cadenas ligeras libres en suero, ecocardiografía, resonancia magnética cardiaca. La captación miocárdica fue graduada según la escala de Perugini: grado 0 = captación ausente, grado 1 < captación ósea, grado 2 = captación ósea y grado 3 >

captación ósea. El diagnóstico final se basa en los resultados de dichas pruebas analíticas y de imagen cardiaca, junto con los resultados del estudio anatomopatológico y el estudio genético. Se realizó biopsia endomiocárdica en 374 de los 1498 pacientes; 327 positiva y 47 negativa. De los 1124 pacientes restantes que no realizaron biopsia endomiocárdica el diagnóstico se basa en los hallazgos ecocardiográficos con o sin resonancia magnética cardiaca. En 139 pacientes el diagnóstico fue confirmado por la presencia de depósito amiloide a nivel extracardiaco, sin afectación en ecocardiografía y resonancia magnética. Los 360 pacientes restantes eran negativos.

Un total de 280 pacientes con ecocardiografía y resonancia cardiaca compatibles con amiloidosis, sin confirmación histológica fueron excluidos del análisis. Se han analizado los resultados del estudio inmunohistoquímicos y el estudio genético en los 1217 pacientes estudiados (857 positivos y 360 negativos). En el grupo de pacientes con biopsia endomiocárdica, se obtiene una sensibilidad > 99% para la captación miocárdica grados 1, 2 y 3 con una especificidad del 86%, y una sensibilidad del 90% y una especificidad del 97% para la captación miocárdica grados 2 y 3. Por lo que podemos concluir que la captación miocárdica grados 2 y 3 sola permite un diagnóstico fiable de amiloidosis ATTRwt con una sensibilidad del 90% que pasa a ser > 99% si se añade el grado 1, y una especificidad del 97% que pasa a ser 100%, si se descarta la amiloidosis primaria.

Con la publicación de estos resultados de este gran estudio multicéntrico internacional⁵⁸, la gammagrafía cardiaca con difosfonatos pasa a ser Gold Estándar no invasivo para establecer el diagnóstico definitivo amiloidosis cardiaca ATTR, sin necesidad de la realización sistemática de la biopsia endomiocárdica, que no deja de ser un procedimiento invasivo con potenciales complicaciones mortales.

6.5 PET con trazadores de amiloide

La patología amiloide está relacionada con la enfermedad de Alzheimer, su ausencia es incompatible con un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, la acumulación de placas neuríticas en la sustancia gris no es un hallazgo exclusivo de la enfermedad de Alzheimer, puede estar presente en pacientes de edad avanzada asintomáticos y en algunos pacientes con demencias neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy y demencia de la enfermedad de Parkinson.

El β -amiloide es un péptido que se genera cuando las enzimas degradan la proteína precursora del amiloide, en los cerebros sanos estos péptidos se eliminan y no se acumulan, sin embargo, en la enfermedad de Alzheimer existe tanto una producción excesiva de β -amiloide, como una eliminación no efectiva de los mismos. los péptidos forman estructuras fibrilares y se acumulan y se agregan formando placas de β -amiloide, estas placas son principalmente neuríticas lo que las neuronas adyacentes tienen neuritas distróficas o malformadas. Las placas neuríticas de β -

amiloide es una de las características neuropatológicas de la enfermedad de Alzheimer. No obstante, la ausencia de placas indica ausencia de enfermedad de Alzheimer. Para encontrar placas de β -amiloide en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer es preciso teñir y examinar al microscopio secciones del tejido cerebral, se pueden utilizar muestras de biopsias pequeñas, pero esto tiene sus limitaciones ya que tanto la cantidad como la ubicación de las placas amiloides por todo el cerebro son importantes para evaluar de manera efectiva la carga amiloide global. Por lo tanto, el diagnóstico definitivo de enfermedad de Alzheimer utilizando este método solo puede hacerse post-mortem mediante autopsia cerebral.

Últimamente se han desarrollado y aprobado en la Unión Europea y Estados Unidos radiofármacos PET que permiten detectar β -amiloide en el cerebro de personas vivas.

La idea de visualización de β -amiloide en vivo, surgió de las tinciones histopatológicas utilizadas para detectar amiloide en secciones de tejido cerebral, una de esas tinciones es la tioflavina T que se fija al β -amiloide y presentan brillo fluorescente bajo el microscopio, sin embargo, la tioflavina T y otras tinciones similares son iónicas y esto impide que atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que resultan inadecuadas como trazadores en vivo. Por tanto, gran parte de la investigación se centró en encontrar derivados de la tioflavina T no iónicos o lipofílicos, capaces de cruzar la barrera hematoencefálica.

Uno de los primeros desarrollos de radiofármacos marcados con carbono 11, fue el C11-PiB (Pittsburgh Compound B), tenía una semivida de 20 minutos, lo que no resultaba práctico para el uso habitual. Posteriormente se desarrollaron radiofármacos PET marcados con Flúor 18, (18F) de vida más larga: Florbetapir (18F) Amyvid, Florbetaben (18F) Neuraceq, Flutemetamol (18F) Vizamy, que son análogos de la tioflavina, una de las tinciones histopatológicas utilizadas en la biopsia endomiocárdica (BEM) para identificar el depósito amiloide.

Últimamente se han publicado varios estudios pilotos de PET con trazadores de amiloide PET marcados con Flúor 18, (18F) con unos resultados muy prometedores para esta técnica, tanto en el diagnóstico de amiloidosis primaria (AL), como en el diagnóstico de amiloidosis por transtiretina (fig. 5).

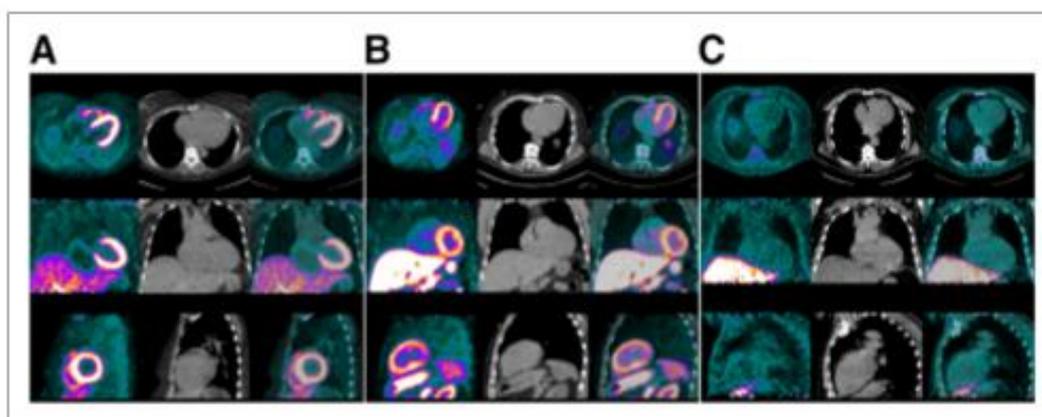


Figura. 5: PET-CT con 18F-Florbetaben (a la izquierda imágenes PET, en el medio imágenes CT y a la derecha las imágenes de fusión PET-CT). A. un paciente con amiloidosis primaria (AL). B. un paciente con amiloidosis por transtiretina ATTR y C. un control sano⁶²

En un estudio piloto de 14 pacientes, 5 controles sanos y 9 pacientes con amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras y por transtiretina, confirmada histológicamente, Dorbala S et al. encuentran captación miocárdica en el ventrículo izquierdo en el PET con Florbetapir (18F) en todos los 9 pacientes con amiloidosis cardiaca documentada. Los sujetos sanos de control fueron todos negativos. Por tanto, una sensibilidad y especificidad del 100%, tanto para amiloidosis cardiaca AL, como para amiloidosis ATTR⁶¹.

En otro estudio piloto con PET con 18F-Florbetaben de 14 pacientes (5 pacientes con amiloidosis primaria, 5 pacientes con amiloidosis por transtiretina y 4 controles con miocardiopatía hipertrófica). Los autores encuentran un mayor porcentaje de retención del 18F-Florbetaben en los pacientes con amiloidosis primaria y por transtiretina en comparación con el grupo con miocardiopatía hipertrófica. Por tanto, concluyen que el porcentaje de retención miocárdica del trazador es un factor independiente de la disfunción miocárdica en la amiloidosis⁶².

Park M. et al. en un estudio de autopsias de 30 sujetos: (10 pacientes con amiloidosis primaria, 10 pacientes con amiloidosis por transtiretina y 10 controles sanos), han confirmado mediante el uso de autorradiografía in vitro⁸⁴, que la captación de 18F-Florbetapir es específica en amiloidosis AI y ATTR.

El PET con trazadores de amiloide, es una técnica que permite la detección precoz de amiloide cardiaco de manera no invasiva y sin necesidad de biopsia miocárdica, es una técnica que excluye el riesgo de complicaciones derivadas de un

procedimiento invasivo y, por lo tanto, resulta coste-efectiva respecto a la biopsia cardiaca para el diagnóstico de AC. Podría tener diferentes usos en la amiloidosis cardiaca. En pacientes con alta sospecha de afección cardiaca y captación intensa de ¹⁸F-florbetapir, una biopsia endomiocárdica negativa podría interpretarse como un falso negativo y se podría replantear una nueva biopsia. Por otro lado, El PET permite detectar una afección cardiaca temprana y valorar el grado de actividad de la enfermedad, lo que indica el inicio de nuevos tratamientos quimioterápicos que pueden reducir el depósito de amiloide y sus consecuencias irreversibles, y valorar la eficacia del tratamiento. Incluso la publicación de Dorbala et al. señala que el depósito del radiotrazador puede reflejar no solo la presencia de amiloide, sino diferenciar el depósito de amiloide por cadenas ligeras o transtiretina. Además, permite evaluar el depósito cardiaco y extracardiaco de amiloide en una sola exploración y mejorar el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con amiloidosis cardiaca.

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

1- Se desconoce la prevalencia de la amiloidosis cardiaca por transtiretina natural (ATTRwt) en la población anciana.

2- La gammagrafía cardiaca con difosfonatos tiene elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de amiloidosis cardiaca por transtiretina natural. Es una técnica disponible, de bajo coste, fácil de realizar y fácil de interpretar.

3- La amiloidosis cardiaca por transtiretina natural puede ser una causa importante de insuficiencia cardiaca en el anciano, máxime considerando el envejecimiento de nuestra población.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

1- La prevalencia de la amiloidosis cardiaca por transtiretina natural se puede determinar mediante el estudio de una muestra amplia de gammagrafías óseas no seleccionadas en la población senil.

2- La prevalencia de la captación miocárdica en la gammagrafía ósea es elevada y va asociada al envejecimiento poblacional, lo que sugeriría una elevada prevalencia de amiloidosis cardiaca por transtiretina natural.

4- La captación miocárdica, y por tanto la presencia de amiloidosis cardiaca por transtiretina natural, está asociada con mayor riesgo de insuficiencia cardiaca.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

- 1- Determinar la prevalencia de captación miocárdica en los estudios de gammagrafía ósea en una muestra representativa de la población anciana sin sospecha clínica previa de amiloidosis cardíaca.

- 2- Investigar la asociación entre la captación miocárdica sugestiva de amiloidosis cardíaca por transtiretina natural y envejecimiento.

- 3- Estudiar la relación entre la captación miocárdica sugestiva de amiloidosis cardíaca por transtiretina natural y la presencia de insuficiencia cardíaca.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1- Población de estudio

Para la realización del presente estudio se revisaron de forma retrospectiva 1509 estudios gammagráficos de cuerpo entero, realizados en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, entre los años 2010 y 2016 a 1114 pacientes mayores de 75 años, edad media de 80.5 ± 4.1 años, 65% hombres y 35% mujeres.

Los estudios se realizan según las indicaciones habituales de la gammagrafía ósea, siendo la indicación principal, la estadificación, despistaje de metástasis óseas, y seguimiento de los pacientes oncológicos para valorar recidiva o progresión enfermedad metastásica ósea, principalmente en el cáncer de próstata y cáncer de mama (95,7%) y enfermedades reumatológicas (4,3%).

Se excluyen del estudio los pacientes que han realizado una exploración gammagráfica por sospecha de amiloidosis cardiaca.

2- Gammagrafía ósea

El estudio gammagráfico de cuerpo entero se realiza entre las 2 y 3 horas post inyección tras la administración endovenosa de 740 MBq de trazadores óseos

marcados con tecnecio 99 metaestable (Tc99m): 709 estudios gammagráficos (47%) se realizaron con HMDP (hidroximetil difosfonato), 604 (40%) con Tc99m-HDP (hidroxietileno difosfonato), y 196 (13%) con Tc99m-DPD (Ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico).

Se adquieren imágenes de cuerpo completo en proyecciones anterior y posterior con gamma cámara de doble cabezal de GE Healthcare, modelo Infinia Hawkeye 4, SPECT-CT, o de Philips Healthcare, modelo Philips Skylight AZ, con Colimador LEHR (baja energía y alta resolución) con una matriz de 256 x 1024 y velocidad de camilla de 10 centímetros por minuto.

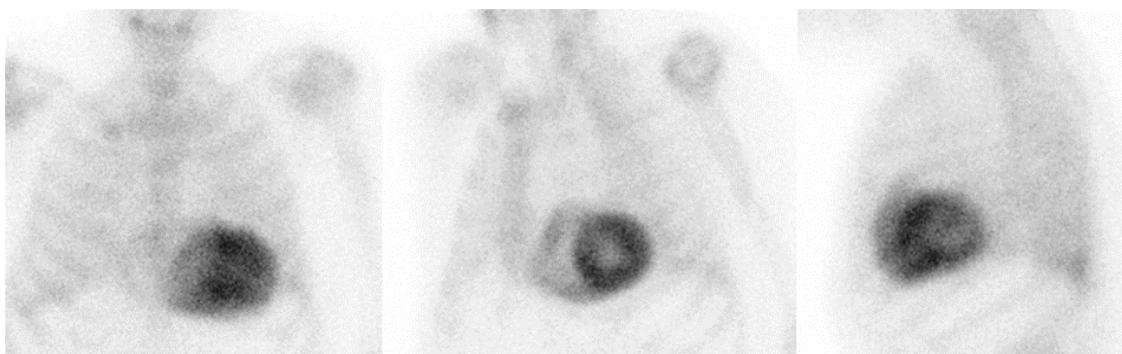


Figura 6: Imágenes planares en proyecciones anterior, oblicua y lateral izquierda con Tc99m-DPD de un paciente con captación miocárdica grado 3 (superior al hueso)

Se realiza una graduación visual de la captación en las paredes miocárdicas según la escala de Perugini, tomando como referencia la intensidad de la captación del trazador en el hueso, de modo que ausencia de captación es grado 0, una

captación de intensidad inferior a al hueso es grado 1, igual al mismo es grado 2 y una intensidad superior al hueso es grado 3

Se realiza una primera valoración de los estudios gammagráficos tomando cualquier captación en el área cardíaca como criterio de inclusión, para aumentar la sensibilidad y no perder ningún posible estudio positivo y posteriormente una segunda valoración con examen y reanálisis de las imágenes gammagráficas por dos cardiólogos nucleares expertos de distintos centros (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia y Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid), de forma independiente y ciega a los datos de los pacientes y las discrepancias se resuelven de forma consensuada entre ambos. Los grados 0 y 1 se califican como estudios negativos, y los grados 2 y 3 se califican como estudios positivos para amiloidosis ATTR.

3- Valoración clínica

Se investigan los episodios de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca en todos los pacientes a estudio, tanto antes, como después de la realización de la gammagrafía, según la base de datos clínica administrativa de “Registro del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)”, que es un registro obligatorio que incluye todos los hospitales públicos y privados de toda la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia. Se compara la distribución de los pacientes con los datos del censo oficial y

no se encuentran diferencias significativas, por lo que la muestra es considerada representativa de la población general.

Se revisan las historias clínicas de todos los pacientes que presentan captación miocárdica grado 2 y 3 (n = 31). Los pacientes vivos con captación miocárdica grado 2 y 3 (n = 11), que pueden acudir a la consulta, se estudian por la unidad de insuficiencia cardíaca del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca según protocolo local de amiloidosis cardíaca, incluyendo análisis de sangre, electrocardiograma (ECG), ecocardiografía transtorácica, electroforesis de proteínas séricas, inmunofijación sérica y cadenas ligeras libres en suero y orina para descartar amiloidosis primaria (AL), así como estudio genético para identificar mutaciones en el gen TTR. Se realizaron también las determinaciones de creatinina, proteínas, troponina I, hemoglobina, ferritina sérica y la saturación de transferrina en sangre mediante técnicas automatizadas.

4- Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan con frecuencia (porcentaje) y las variables continuas como media (desviación estándar, DS) o mediana (Quintiles Q1-Q5).

El análisis descriptivo de las características clínicas está representado en función del grado de captación. El estudio de la distribución de población fue comparado con el censo oficial de la Región de Murcia (<http://econet.carm.es/inicio/>-

/crem/sicrem/PU_padron/p16/sec2_sec2.html; actualizado el 6 de febrero de 2017)

utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov para hombres y mujeres por separado.

La prevalencia de la captación miocárdica fue calculada en función de la distribución de la población de la región de Murcia según el censo oficial

(http://econet.carm.es/inicio/-/crem/sicrem/PU_padron/p16/sec2_sec2.html;

actualizado el 6 de febrero de 2017), así como según la población estándar europea

([http://ec.europa.eu/eurostat/web/population-demography-migration-](http://ec.europa.eu/eurostat/web/population-demography-migration-projections/population-data/main-tables)

[projections/population-data/main-tables](http://ec.europa.eu/eurostat/web/population-demography-migration-projections/population-data/main-tables)).

| A 1 de enero de 2017 | | | |
|----------------------------------------------------------|--------------|----------------|----------------|
| Avance Padrón - 2017 - MURCIA (Región de) - TOTAL | | | |
| | TOTAL | Hombres | Mujeres |
| Total | 1.469.656 | 736.000 | 733.656 |
| De 0 a 4 años | 80.584 | 41.618 | 38.966 |
| De 5 a 9 años | 91.083 | 46.810 | 44.273 |
| De 10 a 14 años | 87.466 | 45.190 | 42.276 |
| De 15 a 19 años | 80.398 | 41.099 | 39.299 |
| De 20 a 24 años | 80.399 | 41.419 | 38.980 |
| De 25 a 29 años | 87.362 | 44.193 | 43.169 |
| De 30 a 34 años | 100.298 | 50.687 | 49.611 |
| De 35 a 39 años | 126.708 | 66.807 | 59.901 |
| De 40 a 44 años | 127.454 | 66.894 | 60.560 |
| De 45 a 49 años | 117.652 | 60.663 | 56.989 |
| De 50 a 54 años | 106.134 | 53.850 | 52.284 |
| De 55 a 59 años | 90.006 | 44.657 | 45.349 |
| De 60 a 64 años | 69.651 | 34.039 | 35.612 |
| De 65 a 69 años | 62.106 | 29.491 | 32.615 |
| De 70 a 74 años | 51.954 | 24.028 | 27.926 |
| De 75 a 79 años | 41.868 | 18.412 | 23.456 |
| De 80 a 84 años | 36.036 | 14.731 | 21.305 |
| De 85 y más años | 32.497 | 11.412 | 21.085 |

Fecha de actualización: 26/04/2017.

European Standard Population

| Age | European (EU-27 plus EFTA 2011-2030) Std Million |
|--------------|---------------------------------------------------------|
| 00 years | 10,000 |
| 01-04 years | 40,000 |
| 05-09 years | 55,000 |
| 10-14 years | 55,000 |
| 15-19 years | 55,000 |
| 20-24 years | 60,000 |
| 25-29 years | 60,000 |
| 30-34 years | 65,000 |
| 35-39 years | 70,000 |
| 40-44 years | 70,000 |
| 45-49 years | 70,000 |
| 50-54 years | 70,000 |
| 55-59 years | 65,000 |
| 60-64 years | 60,000 |
| 65-69 years | 55,000 |
| 70-74 years | 50,000 |
| 75-79 years | 40,000 |
| 80-84 years | 25,000 |
| 85+ years | 25,000 |
| Total | 1,000,000 |

<http://seer.cancer.gov/stdpopulations/>

Se utilizó el test exacto de Fisher para contrastar las diferencias en frecuencia y la prueba de Kruskal-Wallis o el análisis de varianza (ANOVA) para comparar las diferencias en medias o distribuciones.

El análisis de regresión logística se utilizó para valorar la asociación entre la captación miocárdica y los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca, ajustado a las variables de sexo y edad.

El análisis estadístico fue realizado con el programa estadístico R (R statistical software) versión 3.4.2.

RESULTADOS

RESULTADOS

1- Prevalencia de la captación miocárdica

Un total de 1114 pacientes mayores de 75 años fueron estudiados de edad media 80.54 ± 4.13 años, (mediana 80.07, IQR 77.40-82.95), 65% hombres y 35% mujeres.

Encontramos 31 (2,78%) de los 1114 pacientes estudiados con captación miocárdica grados 2 y 3 en la gammagrafía ósea y se distribuyeron de la siguiente forma: 9 (0.81%) pacientes con moderada captación miocárdica grado 2 (fig. 7) y 22 (1.97%) pacientes con intensa captación miocárdica grado 3 (fig. 8).

Encontramos una correlación significativa entre la edad y género. Los pacientes sin captación miocárdica tenían una edad media de 80.42 ± 4.06 años, mientras los pacientes con captación miocárdica grados 2 y 3, eran significativamente más ancianos con edad media de 84.67 ± 4.06 años ($p < 0.001$). La prevalencia de captación miocárdica aumentaba con la edad alcanzando un 8.53% en el quintil de sujetos ≥ 83.8 años, la prevalencia de captación miocárdica por quintiles de edad está representada en figura 9.



Figura 7: Rastreo gammagráfico de cuerpo entero con Tc99m-HMDP de un paciente con captación miocárdica grado 2 (intensidad similar al hueso)

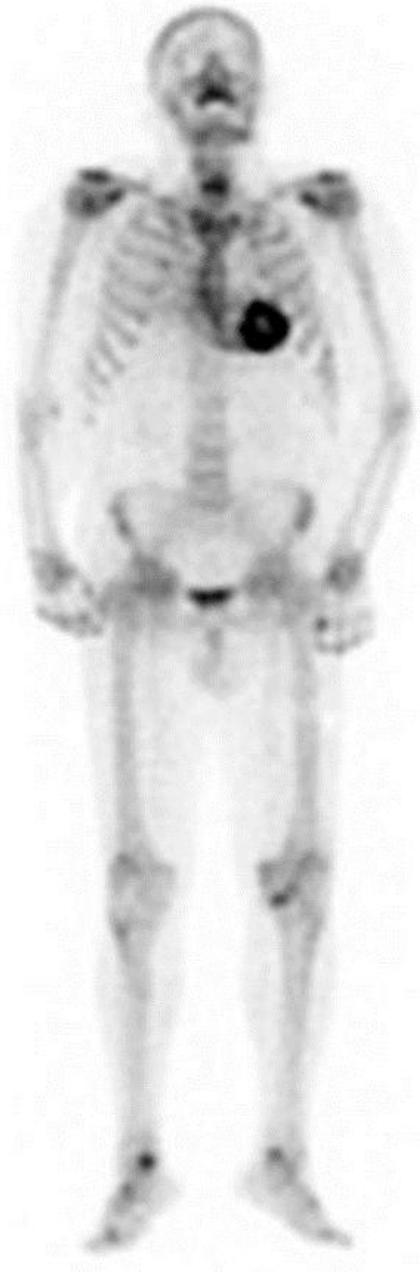


Figura 8: Estudio gammagráfico de cuerpo entero con Tc99m-DPD de un paciente con captación miocárdica grado 3 (intensidad superior a la captación ósea)

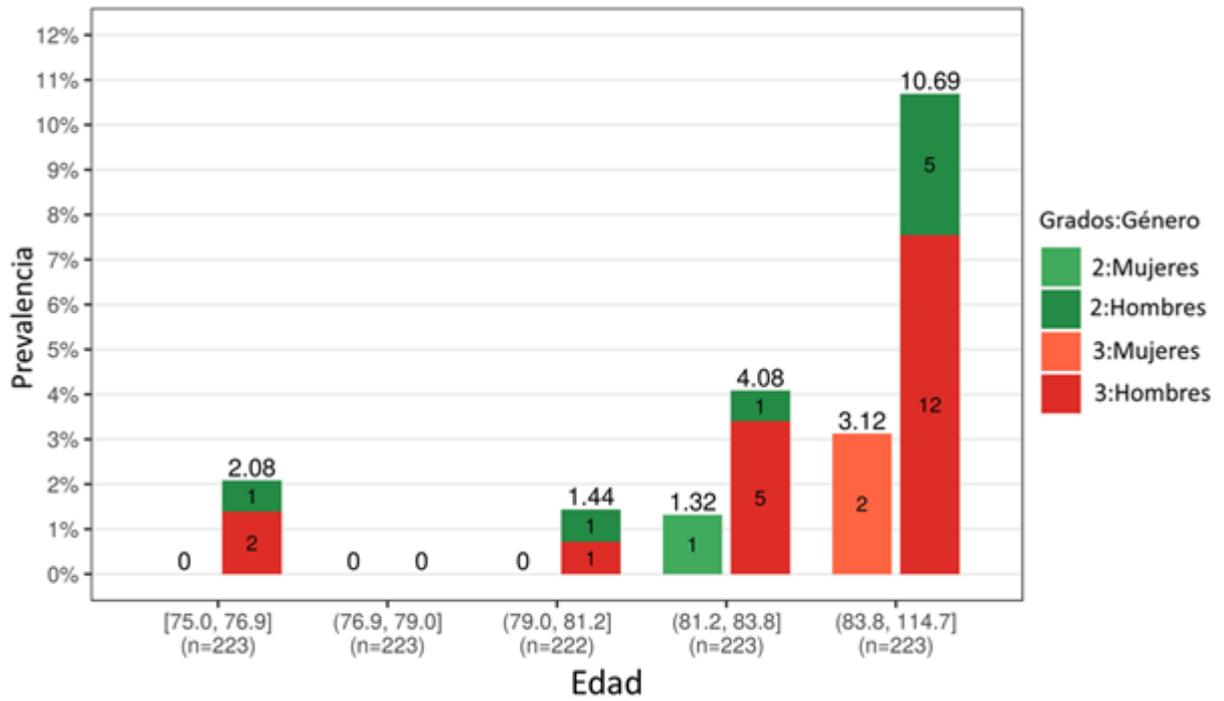


Figura 9: Prevalencia de captación miocárdica por quintiles de edad por grados

En cuanto al género; los hombres representaban el 64,1% en el grupo sin captación miocárdica y un 90,3% de los pacientes con captación moderada-severa, la prevalencia de la captación miocárdica era del 3,88% (n=27/792) en varones y 0,77% (n=3/392) en mujeres en toda la población a estudio (fig. 10).

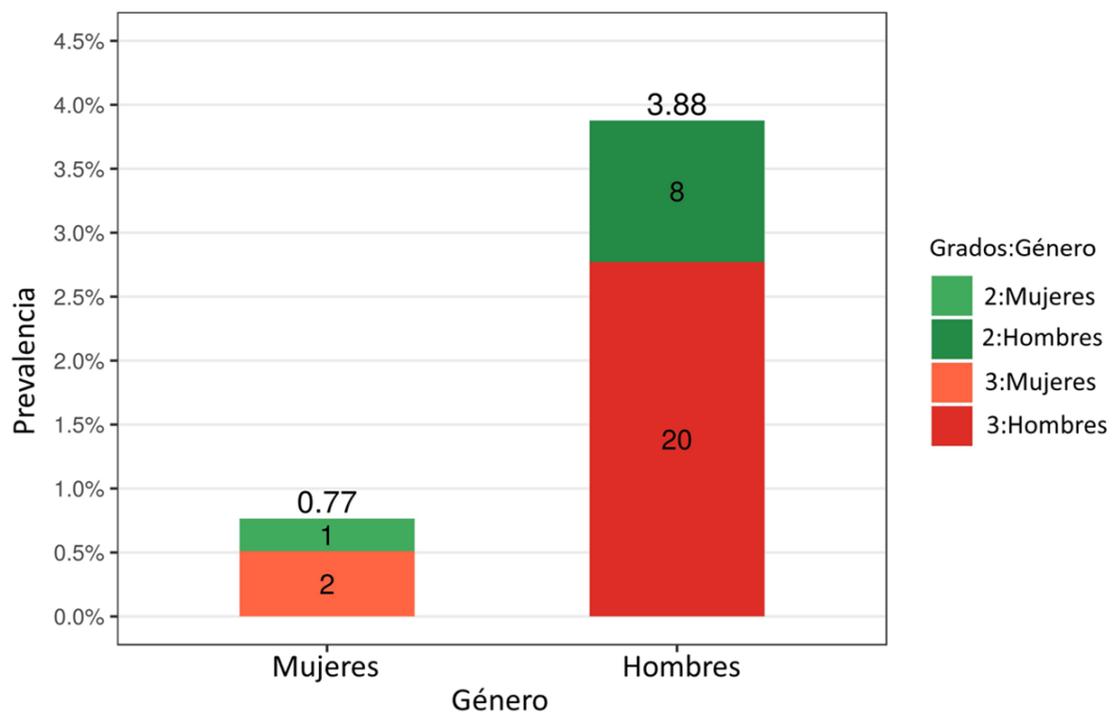


Figura 10: Prevalencia de captación miocárdica según género por grados

La tabla 7 muestra la prevalencia según diferentes puntos de corte de edad y género en la población estudiada. En sujetos mayores de 80 años la prevalencia fue 4.58% en hombres y 1.59% en mujeres, y aumentaba con la edad hasta 11.03% y 2.70% respectivamente en mayores de 85 años, alcanzando 16.67% en hombres mayores de 90 años.

Tabla 7. Prevalencia de la captación miocárdica por punto de corte de edad y género

| Punto de corte, años | Todos | | Varones | | Mujeres | |
|----------------------|--------|-------------|---------|-------------|---------|-------------|
| | Número | Prevalencia | Número | Prevalencia | Número | Prevalencia |
| ≥75 | 1114 | 2.78% (31) | 722 | 3.88% (28) | 392 | 0.77% (3) |
| ≥80 | 568 | 4.58% (26) | 379 | 6.07% (23) | 189 | 1.59% (3) |
| ≥85 | 145 | 11.03% (11) | 108 | 13.89% (15) | 37 | 2.70% (1) |
| ≥90 | 24 | 16.67% (4) | 20 | 20.00% (4) | 4 | 0% (0) |

La prevalencia expresada como % (número)

La población estudiada fue similar a la población general en cuanto a la distribución de edad dentro de cada sexo comparada con el patrón de la Región de Murcia (fig. 11), Aunque el porcentaje de varones fue mayor en la población a estudio (65%) respecto a la de la Región de Murcia (40%), las prevalencias obtenidas dentro de cada sexo pueden extrapolarse a los varones y mujeres de la población general respectivamente, por lo que la muestra se considera representativa de la población general. La prevalencia se estandarizó de acuerdo a la población del censo de Murcia y a la estándar europea.

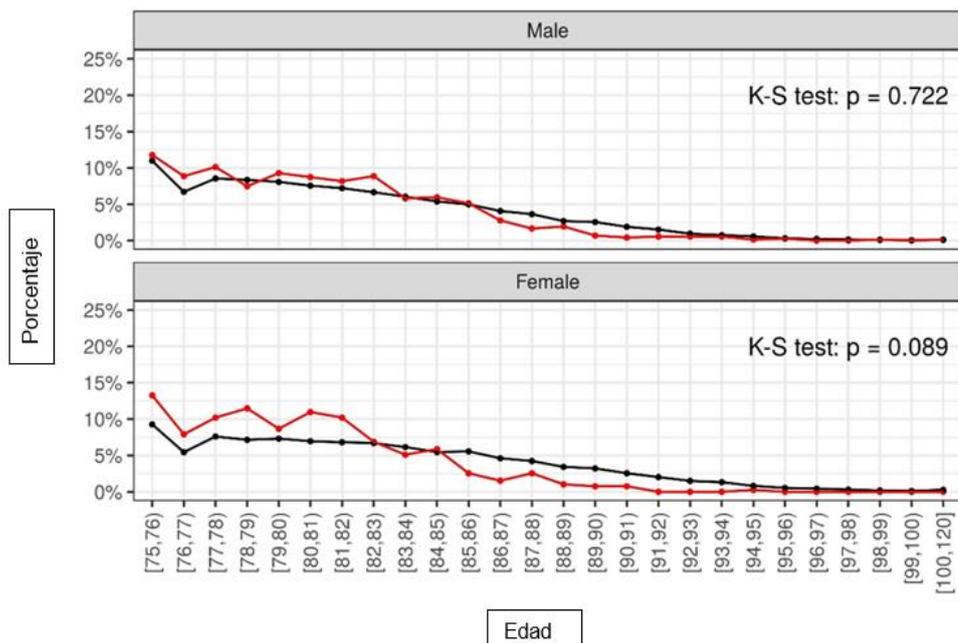


Figura 11: Distribución por género de la población estudiada (color rojo) y la población de la comunidad según el censo oficial (color negro)

La prevalencia estimada de la captación miocárdica en función de la distribución de la población según el censo oficial de la Región de Murcia es 2.53% para la población general mayor de 75 años, 4.33% para hombres y 1.32% para mujeres.

La prevalencia estimada según la población europea estándar es 2.59% para la población general mayor de 75 años, 4.15% para hombres y 1.03% para mujeres

2- Características de los pacientes con captación miocárdica

La tabla 8 muestra las características clínicas en el momento de la realización de la gammagrafía ósea en los pacientes con captación miocárdica grados 2 y 3 (n=31).

Se observó la historia del síndrome del túnel carpiano en 16% de los pacientes con captación miocárdica y un porcentaje significativo (45%) de pacientes que estaban recibiendo tratamiento con diuréticos, aunque el número de pacientes con diagnóstico establecido de insuficiencia cardíaca en la historia clínica era menor (19%).

Entre los pacientes vivos n = 18, un subgrupo de pacientes (n = 11) aceptó acudir a la consulta para realizar analíticas de sangre y orina para identificar el tipo de amiloidosis. En todos los pacientes estudiados se descartó tanto el diagnóstico de amiloidosis por cadenas ligera (AL), así como la presencia de mutaciones del gen TTR, por lo que se descartó también el diagnóstico de amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRm).

Tabla 8: Historia clínica de los pacientes con captación miocárdica en el momento de la realización de la gammagrafía.

| Variables | Total (n=31) |
|-------------------------------|---------------------|
| Varones | 28 (90.3%) |
| Edad | 84.67 ± 4.57 |
| Hipertensión | 25 (80.6%) |
| Dislipidemia | 9 (29.0%) |
| Diabetes Mellitus | 8 (25.8%) |
| Tabaquismo | 13 (41.9%) |
| Vasculopatía periférica | 3 (9.6%) |
| Enfermedad cerebrovascular | 6 (19.3%) |
| Enfermedad coronaria | 4 (12.9%) |
| infarto de miocardio previo | 1 (3.2%) |
| insuficiencia cardíaca previa | 6 (19.3) |
| Fibrilación auricular | 7 (22.6%) |
| Marcapasos | 1 (3.2%) |
| Neuropatía autonómica | 2 (6.4%) |
| Síndrome del túnel carpiano | 5 (16.1%) |
| Enfermedad maligna | 29 (93.5%) |
| Quimioterapia previa | 2 (6.4%) |
| Tratamiento farmacológico | |
| Diuréticos de asa | 14 (45.1%) |
| IECA o BRA | 22 (71.0%) |
| Antialdosterónicos | 1 (3.2%) |
| Betabloqueantes | 5 (16.1%) |
| Anticoagulación | 5 (16.1%) |

Los datos están en n (%), media ± desviación estándar

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

BRA: bloqueadores de los receptores de angiotensina II

La tabla 9 muestra las características analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas de los pacientes estudiados con captación miocárdica moderada-intensa (grados 2 y 3).

Table 9. Características analíticas, electrocardiográficas y ecocardiográficas de los pacientes estudiados.

| VARIABLES | Total (n=11) |
|-------------------------------------|---------------------|
| Tiempo desde la gammagrafía | 3.7±2.3 |
| Analíticas | |
| NTproBNP, pg/mL | 1423 (607-2002) |
| Troponina T, pg/mL | 28 (25-58) |
| Creatinina, mg/dl | 1.22 (0.94-1.43) |
| TFG, ml/min/m ² | 54 (45-70) |
| Urea, mg/dl | 63 (49-75) |
| Sodio, mEq/L | 138 (137-141) |
| Potasio, mEq/L | 4.55 (4.32-5.00) |
| Hemoglobina, g/dl | 11.95 ± 2.20 |
| Electrocardiografía | |
| Bloqueo AV de primer grado | 3 (27%) |
| BRIHH/ BRDHH | 0 (0.0%)/2 (25%) |
| Bajo voltaje QRS | 4 (36%) |
| Criterios de HVI | 0 (0%) |
| Patrón de pseudoinfarto | 7 (64%) |
| Ecocardiografía | |
| FEVI <50% | 0 (0%) |
| FEVI, % | 60 (57-67) |
| GMP Septal, mm | 13.5 ± 2.7 |
| GMP Posterior, mm | 12.0 (11.5-14.5) |
| Índice masa de VI, g/m ² | 126 ± 44 |
| DTDVI, mm | 46(41-52) |
| VTDVI, ml/m ² | 55 (43-58) |
| VAI, ml/m ² | 42 (36-47) |
| Diámetro AI | 42 (39-48) |
| TAPSE, mm | 21.3 ± 6.7 |
| PSAP | 40 (32-52) |
| E/A ratio | 0.81 ± 0.55 |
| E/e` septal | 19.50 ± 7.42 |

Los datos están expresados como n (%), Media \pm DS o mediana (IQR). NT-proBNP: Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral. TFG: Tasa de Filtración Glomerular. AV: atrio-ventricular. BRIHH: Bloqueo de Rama Izquierda del Haz de His. BRDHH: Rama Derecha del Haz de His. HVI: Hipertrofia del Ventrículo Izquierdo. IM: Infarto de Miocardio. FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo. GMP: Grosor Máximo de Pared. VI: Ventrículo Izquierdo. DTVI: Diámetro Telediastólico del Ventrículo Izquierdo. DTVR: Diámetro Telediastólico del Ventrículo Derecho. AI: Aurícula Izquierda. VAI: Volumen de Aurícula Izquierda. TAPSE: Desplazamiento Sistólico del Plano del Anillo Tricúspideo

La mayoría de los sujetos estudiados mostraban concentraciones elevadas de NT-proBNP con una mediana de 1423 pg/ml y troponina T con una mediana de 28 pg/ml, predominio de bajo voltaje QRS o patrón de pseudoinfarto en el electrocardiograma, masa del ventrículo izquierdo aumentada con fracción de eyección conservada, y dilatación de aurícula izquierda con presiones de llenado elevados en la ecocardiografía.

3- Captación miocárdica e ingresos por insuficiencia cardíaca

Según la información acerca de los ingresos hospitalarios con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en toda la población estudiada (n=1114). Un total de 162 (14,54%) pacientes han tenido algún ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca: el porcentaje global de hospitalizaciones fue del 14.13% para los pacientes sin captación miocárdica y 29.3% para los pacientes con captación miocárdica ($p<0,034$). Como se

muestra en la tabla 10, después de ajustar por edad y género, la captación miocárdica fue asociada con alto riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR 2.60, 95% CI 1.09-5.74, p=0.022).

Tabla 10. Análisis de regresión logística de hospitalización por insuficiencia cardíaca en toda la población estudiada (n=1,114)

| | No ajustado | | Ajustado | |
|----------------|----------------------|--------|----------------------|--------|
| | HR (95%) | p | HR (95%) | p |
| Captación | 2.487 (1.068, 5.335) | 0.0246 | 2.600 (1.092, 5.739) | 0.0224 |
| Sexo(femenino) | 1.489 (1.059, 2.086) | 0.0213 | 1.578 (1.117, 2.224) | 0.0093 |
| Edad | 1.025 (0.985, 1.065) | 0.2191 | 1.021 (0.980, 1.062) | 0.3086 |

No hubo diferencias en la mortalidad durante el seguimiento entre los dos grupos, (42.5% en el grupo sin captación miocárdica y 40.0% en el grupo con captación miocárdica). Después de ajustar por edad y género, la captación miocárdica no fue asociada con mayor riesgo de mortalidad (p=0.883).

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Este es uno de los primeros estudios en valorar la prevalencia de amiloidosis cardíaca ATTRwt y su relación con los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca a partir de la captación miocárdica observada en la gammagrafía con difosfonatos en una amplia muestra de pacientes mayores de 75 años remitidos para la realización de gammagrafía con difosfonatos por las indicaciones habituales, sin sospecha previa de amiloidosis cardíaca. Encontramos captación miocárdica grados 2 y 3, que está relacionada con la edad y el género masculino en una proporción significativa de pacientes.

La prevalencia de una captación miocárdica moderada-intensa fue del 0,77% de mujeres y en un 3,88% de hombres ≥ 75 años, la probabilidad de encontrar este hallazgo aumenta con la edad, alcanzando 11% en pacientes > 85 años y 13,9% en varones, lo que es altamente sugestivo de amiloidosis cardíaca por transtiretina natural (ATTRwt), lo que se confirmó en todos los individuos que estaban disponibles a ser investigados y además fue asociado con mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca lo que apoya la relación entre la amiloidosis ATTRwt y la insuficiencia cardíaca en el anciano. Estos resultados obtenidos en una gran muestra de pacientes confirman el papel de la amiloidosis cardíaca por transtiretina natural como causa prevalente de la insuficiencia cardíaca en el anciano.

La amiloidosis cardíaca ATTRwt es una enfermedad relacionada con la edad, provocada por el depósito miocárdico extracelular de fibrillas de amiloide TTR.

Varios estudios de autopsia post mortem han sugerido alta prevalencia del depósito miocárdico de ATTR en pacientes ancianos, de hecho, más del 25% de sujetos >85 años muestran algún grado de depósito amiloide en sus corazones^{16, 29}. No obstante, la prevalencia real de amiloidosis cardíaca ATTRwt en la población senil general sigue siendo desconocida.

La limitación principal para determinar la prevalencia es que el Gold Estándar para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca es la confirmación histológica de importantes depósitos en el corazón en ausencia de mutaciones del gen TTR en el estudio genético. No obstante, según la última evidencia científica de un gran ensayo internacional multicéntrico la gammagrafía cardíaca con difosfonatos tiene una sensibilidad >99% y una especificidad de 97% para el diagnóstico de amiloidosis ATTR, la especificidad pasa a ser del 100% si se descarta amiloidosis primaria⁵⁸, por lo que la gammagrafía cardíaca con difosfonatos está considerada el Gold Estándar no invasivo para el diagnóstico de esta enfermedad que parece ser una causa infradiagnosticada de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada en el anciano.

Otros estudios anteriores han reportado la exactitud diagnóstica de la gammagrafía ósea con trazadores fosfonados con una sensibilidad y especificidad del 100% para amiloidosis ATTR^{58,74,85}. Hoy en día, la existencia de una captación cardíaca grado 2 o 3 en ausencia de cadenas ligeras en plasma u orina, es suficiente para establecer el diagnóstico de amiloidosis cardíaca ATTR de forma fiable, sin

necesidad de practicar biopsia endomiocárdica, ni ningún otro procedimiento diagnóstico. De hecho, la captación miocárdica es un hallazgo precoz que precede las manifestaciones clínicas y electrocardiográficas, antes de que las alteraciones morfológicas sean apreciables en pruebas de imagen como la ecocardiografía, resonancia magnética o CT cardiacos^{10, 86, 87}.

Valoramos todos los pacientes mayores de 75 años remitidos a nuestro servicio para la realización de gammagrafía ósea por las indicaciones habituales, salvo los pacientes remitidos por sospecha de amiloidosis cardiaca, esta muestra de población anciana fue seleccionada para estudiar la prevalencia de amiloidosis cardiaca ATTRwt en la población general de la misma edad. La distribución por edad y sexo de nuestra cohorte es similar a los datos del censo oficial de la población, por lo que la muestra estudiada es considerada representativa de la población general.

La prevalencia de la captación miocárdica fue 2,78% en individuos ≥ 75 años, 77% en mujeres y 3,88% en hombres. Teniendo en cuenta que en los pacientes que eran disponible a ser estudiados (35%), hemos descartado el diagnóstico de amiloidosis primaria y amiloidosis hereditaria por transtiretina en todos los pacientes estudiados (100%), por lo que podemos concluir que la prevalencia de la amiloidosis por transtiretina natural en personas ancianas mayores de 75 años es 2,5-3,0%. Nuestros resultados confirman que la amiloidosis ATTRwt es una enfermedad relacionada con la edad y afecta a uno de cada 10 sujetos por encima de los 85 años.

Nuestros resultados se contrastan con los resultados de un estudio realizado en la Universidad de Bolonia en Italia, en el que Longhi et al, analizan retrospectivamente una gran cohorte de pacientes remitidos para gammagrafía de cuerpo entero por indicaciones oncológicas y reumatológicas³⁷ y encuentran una prevalencia de captación cardiaca del 0,36% en toda la población estudiada y del 1,4% en pacientes mayores de 80 años³⁷. Hay varias razones que pueden explicar esta discrepancia, primero la cohorte italiana es más joven con una media 74 años y el paciente más anciano con captación cardiaca es de 84 años, además, la proporción de varones es significativamente menor que en nuestra cohorte (37% vs 65%), ambas circunstancias, una población más joven junto con el predominio del sexo femenino pueden explicar una prevalencia significativamente menor que la nuestra. Otra posible explicación de la diferencia de prevalencia entre ambos estudios es el hecho de que la Universidad de Bolonia es un centro experto de referencia en amiloidosis cardiaca, que utiliza la gammagrafía para identificar a los pacientes con amiloidosis durante décadas, por lo que los pacientes con cardiopatía amiloide pueden haber sido identificados de forma sistemática y excluidos de la cohorte sin sospecha de amiloidosis.

Por el otro lado, nuestros resultados son similares a la prevalencia comunicada recientemente en un estudio prospectivo que ha encontrado una prevalencia del 6% de amiloidosis ATTRwt entre pacientes mayores de 65 años sometidos a reemplazo valvular aórtico³⁶ y algunos estudios clásicos de autopsia post mortem que documentan la presencia de depósito amiloide moderado a severo en el ventrículo izquierdo de 11,5% de hombres y 6,7% de mujeres mayores de 60 años, por lo tanto la

prevalencia observada en nuestro estudio es incluso menor a la observada en series no seleccionadas de pacientes ancianos, cuando se trata únicamente de la infiltración amiloide del ventrículo izquierdo, sin tener en cuenta otros mínimos depósitos en otras localizaciones.

Varios estudios recientes han comunicado que la amiloidosis cardíaca ATTRwt es una causa relevante de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada. En un estudio de autopsias de la Clínica de Mayo, Mohammed SF et al³², han demostrado mayor depósito de ATTR en el ventrículo izquierdo en las autopsias de pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección conservada en comparación con los controles de la misma edad y depósito moderado-severo de amiloide ATTR compatible con amiloidosis cardíaca ATTR en un 5% (80% hombres) de las de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, sin diagnóstico previo de amiloidosis cardíaca³².

En otro estudio prospectivo reciente, González López et al, encontraron una captación grado 2 y 3 en la gammagrafía cardíaca con ^{99m}Tc-DPD, compatible con amiloidosis cardíaca ATTRwt en el 13% de los pacientes mayores de 60 años ingresado por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada con hipertrofia ventricular izquierda ≥ 12 mm¹⁸.

En el presente estudio encontramos que una captación miocárdica moderada severa de difosfonatos, que es casi definitiva para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca por transtiretina, está asociada con mayor riesgo de ingreso hospitalario por

insuficiencia cardíaca, de hecho, ese riesgo es 2,6 veces mayor si hay captación miocárdica. Además, gran parte de los pacientes estaba tomando diuréticos y tenían concentraciones elevadas de los péptidos natriuréticos. Estos resultados apoyan el punto de vista que el depósito de amiloide ATTR es un proceso continuo y que la captación cardíaca de difosfonatos precede la clínica de la insuficiencia cardíaca, permitiendo de esta forma un diagnóstico precoz de amiloidosis cardíaca ATTR. De hecho, la captación miocárdica es un hallazgo precoz que precede las manifestaciones clínicas y electrocardiográficas, antes de que las alteraciones morfológicas sean observadas en pruebas convencionales de imagen cardíaca (ecocardiografía, RMN cardíaca o CT)^{75,86,87}.

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones, sobre todo, derivadas de su carácter retrospectivo, por lo que no sabemos con exactitud las características clínicas de los pacientes estudiados, tampoco hemos sido capaces de estudiar a todos los pacientes con captación miocárdica grados 2 y 3, como algunos han fallecido, otros no pueden acudir a la consulta por su estado de salud, y algunos han rechazado ser estudiados.

Nuestro estudio va a contribuir a mejorar el conocimiento sobre la amiloidosis cardíaca ATTR y su relevancia como causa prevalente de la insuficiencia cardíaca en el anciano, esta enfermedad que va a tener mucho empuje en los próximos años.

Nuestra investigación gana importante relevancia como consecuencia de los últimos avances en la industria farmacéutica en revolucionar el tratamiento de esta enfermedad²².

Dado que la clínica cardiaca puede ser la primera manifestación de esta entidad, el clínico y sobre todo el cardiólogo puede ser el primer profesional que se enfrente a estos pacientes, y debe tener en cuenta esta enfermedad porque de su habilidad para identificar y enfocar el diagnóstico depende el inicio precoz del tratamiento.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1- En una amplia muestra de gammagrafías óseas no seleccionadas, realizadas en sujetos mayores de 75 años sin sospecha previa de amiloidosis, la prevalencia de captación miocárdica grados 2 y 3 es 2.8% para el total, 3.9% para varones y 0.8% para mujeres.
- 2- Considerando la distribución de población general mayor de 75 años de la Región de Murcia, dicha prevalencia sería de 2.5% y 2.6% considerando el patrón de población estándar europea.
- 3- La prevalencia va asociada al envejecimiento de la población y al sexo masculino, alcanzando 11% en varones de >85 años.
- 4- La captación miocárdica está asociada con mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca.
- 5- En los pacientes estudiados, los hallazgos clínicos más frecuentes fueron concentraciones elevadas de NT-proBNP y troponina T, QRS con bajo voltaje o patrón de pseudoinfarto en el electrocardiograma, y aumento de masa del ventrículo izquierdo con fracción de eyección conservada y dilatación de aurícula izquierda con presiones de llenado elevados en la ecocardiografía.
- 6- Nuestros resultados apoyan el papel de la amiloidosis cardíaca ATTRwt como causa prevalente de insuficiencia cardíaca en el anciano, por lo que debe ser tenida en cuenta en la evaluación de pacientes mayores de 75 años.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Sipe, J. D., Benson, M. D., Buxbaum, J. N., Ikeda, S. I., Merlini, G., Saraiva, M. J. M., & Westermark, P. (2016). Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*, 23(4), 209–213.
2. García-Pavía, P., Tomé-Esteban, M. T., & Rapezzi, C. (2011). Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. *Revista Española de Cardiología*, 64(9), 797–808.
3. Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med*. 2006;166:1805–13.
4. Brenner, DA, Jain, M, Pimentel DR, Wang B, Connors LH, Skinner M, et al. Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress. *Circ Res*. 2004;94:1008–10.
5. Crotty TB, Li CY, Edwards WD, Suman VJ. Amyloidosis and endomyocardial biopsy: Correlation of extent and pattern of deposition with amyloid immunophenotype in 100 cases. *Cardiovascular pathology* : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology. 1995;4:39-42
6. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The conduction system in cardiac amyloidosis. Clinical and pathologic features of 23 patients. *The American Journal of Medicine*. 1977;62:677-686

7. Plehn JF, Southworth J, Cornwell GG, 3rd. Brief report: Atrial systolic failure in primary amyloidosis. *The New England journal of medicine*. 1992;327:1570-1573
8. Brenner DA, Jain M, Pimentel DR, Wang B, Connors LH, Skinner M, Apstein CS, Liao R. Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress. *Circulation research*. 2004;94:1008-1010
9. Muller D, Roessner A, Rocken C. Distribution pattern of matrix metalloproteinases 1, 2, 3, and 9, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases 1 and 2, and alpha 2-macroglobulin in cases of generalized aa- and al amyloidosis. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*. 2000;437:521-527
10. Smith RR, Hutchins GM. Ischemic heart disease secondary to amyloidosis of intramyocardial arteries. *The American Journal of Cardiology* 1979;44:413-7
11. James TN. Pathology of the cardiac conduction system in amyloidosis. *Ann Intern Med*. 1966;65:28–36
12. Burroughs EI, Aronson AE, Duffy JR, Kyle RA. Speech disorders in systemic amyloidosis. *The British journal of disorders of communication*. 1991;26:201-206

13. Cibeira, T., & Bladé, J. (2011). Amiloidosis primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Institut de Malalties Hemato-Oncològiques. Servei d'Hematologia., haematologica/edición española 2011; 96(4), 13–18.
14. Saraiva MJ. Sporadic cases of hereditary systemic amyloidosis. The New England journal of medicine. 2002;346:1818-1819
15. Dubrey SW, Burke MM, Hawkins PN, Banner NR. Cardiac transplantation for amyloid heart disease: The United Kingdom experience. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2004; 23:1142-1153
16. Cornwell GG, Murdoch WL, Kyle RA, Westermark P, Pitkanen P. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. The American Journal of Medicine. 1983;75:618-623
17. Moon, J. C. (2017). Amiloidosis cardiaca por transtiretina: antes una enfermedad monogénica minoritaria, ¿ahora una vía común en la insuficiencia cardiaca? Transthyretin Cardiac Amyloidosis: From Rare Monogenic Disease to Common Pathway in Heart Failure ?, 69(10), 888–889.

18. González López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, De Haro Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36:2585–94.
19. Westermark P, Johansson B, Natvig JB. Senile cardiac amyloidosis: Evidence of two different amyloid substances in the ageing heart. *Scandinavian journal of immunology*. 1979;10:303-308
20. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012;126:1286-300
21. González-López, E., López-Sainz, Á., & Garcia-Pavia, P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:991–1004
22. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2451-66
23. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135:1357-77
24. Dzungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart*. 2012;98:1546-54

25. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, Salvi F, Ciliberti P, Pastorelli F, Biagini E, Coccolo F, Cooke RM, Bacchi-Reggiani L, Sangiorgi D, Ferlini A, Cavo M, Zamagni E, Fonte ML, Palladini G, Salinaro F, Musca F, Obici L, Branzi A, Perlini S. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120:1203-12
26. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev*. 2015;20:117-24
27. Reinés JB, Vera TR, Martín MU, et al. Epidemiology of transthyretin associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llàtzer Hospital descriptive study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9-29
28. Pomerance A. Senile cardiac amyloidosis. *Br Heart J*. 1965;27:711-8.
29. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, Singleton A, Kiuru-Enari S, Paetau A, Tienari PJ, Myllykangas L. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med*. 2008;40:232-9.
30. Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. Updates in cardiac amyloidosis: a review. *J Am Heart Assoc*. 2012;1:e000364.

31. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Banypersad SM, Sattianayagam P, Wechalekar A, Gibbs SD, Venner CP, Wassef N, McCarthy CA, Gilbertson JA, Rowczenio D, Hawkins PN, Gillmore JD, Lachmann HJ. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e000098.
32. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2014;2:113-22.
33. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:1167.e1-e85.
34. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, Chamarthi B, Reisinger J, Skinner M, Falk RH. The clinical features of immunoglobulin light-chain (al) amyloidosis with heart involvement. *QJM.* 1998;91:141-157
35. Falk RH, Rubinow A, Cohen AS. Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: Correlation with echocardiographic abnormalities. *Journal of the American College of Cardiology.* 1984;3:107-113
36. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, et al. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis: prevalence and prognosis in patients undergoing surgical aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9:e005066.

37. Longhi S, Guidalotti PL, Quarta CC, et al. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with 99mTc-DPD scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:531-2.
38. Wang TJ. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003;108:977–982.
39. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33:1750–7.
40. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, Shah SJ, Ahmed A, Bonow RO, Cleland JGF, Cody RJ, Chioncel O, Collins SP, Dunmon P, Filippatos G, Lefkowitz MP, Marti CN, McMurray JJ, Misselwitz F, Nodari S, O'Connor C, Pfeffer MA, Pieske B, Pitt B, Rosano G, Sabbah HN, Senni M, Solomon SD, Stockbridge N, Teerlink JR, Georgiopoulou VV, Gheorghiade M. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail*. 2014;2:97–112.
41. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L, Crespo Leiro M, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L. EURObservational Research

- Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15:808–17.
42. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med.* 2015;175: 996–1004.
43. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34:1404–13.
44. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, Woodward M, Patel A, McMurray J, MacMahon S. Risk prediction in patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2:440–6.
45. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart-failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2:429–36.
46. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93: 1137–46.

47. Van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:772–7.
48. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JCM, Stricker BHC. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J England.* 2004;25:1614–9.
49. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, De Sousa A, Oliveira AG. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:531–9.
50. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2012;33:1750–7.
51. Lam CSP, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with midrange ejection fraction (40–50%). *Eur J Heart Fail.* 2014;16:1049–55.
52. Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. Updates in cardiac amyloidosis: a review. *J Am Heart Assoc.* 2012;1:e000364.
53. De Haro-Del Moral, F. J., Sánchez-Lajusticia, A., Gómez-Bueno, M., García-Pavía, P., Salas-Antón, C., & Segovia-Cubero, J. (2012). Role of Cardiac

- Scintigraphy With ^{99m}Tc -DPD in the Differentiation of Cardiac Amyloidosis Subtype. *Revista Española de Cardiología (English Version)*, 65(5), 440–446.
54. Hawkins, P. N., Lavender, J. P., & Pepys, M. B. (1990). Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with ^{123}I -labeled serum amyloid P component. *N Engl J Med*, 323(8), 508–513.
55. Hazenberg, B. P., van Rijswijk, M. H., Piers, D. A., Lub-de Hooge, M. N., Vellenga, E., Haagsma, E. B., Jager, P. L. (2006). Diagnostic performance of ^{123}I -labeled serum amyloid P component scintigraphy in patients with amyloidosis. *Am J Med*, 119(4), 355 e15-24.
56. Glaudemans AW, Slart RH, Zeebregts CJ, Veltman NC, Tio RA, Hazenberg BP, et al. Nuclear imaging in cardiac amyloidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:702–14.
57. Han S, Chong V, Murray T, McDonagh T, Hunter J, Poon FW, et al. Preliminary experience of ^{99m}Tc -aprotinin scintigraphy in amyloidosis. *Eur J Haematol*. 2007;79:494–500.
58. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404–2412.
59. Johnson KA1, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *J Nucl Med*. 2013;54:476-90.

60. Villemagne VL1, Ong K, Mulligan RS et al. Amyloid imaging with (18)F-florbetaben in Alzheimer disease and other dementias. *J Nucl Med.* 2011;52:1210-7
61. Dorbala S, Vangala D, Semer J, et al. Imaging cardiac amyloidosis: a pilot study using ¹⁸F-florbetapir positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:1652-62.
62. Law WP, Wang WY, Moore PT et al. Cardiac Amyloid Imaging with 18F-Florbetaben PET: A Pilot Study. *J Nucl Med.* 2016;57:1733-1739.
63. Ángel Soriano Castrejón, José Martín-Comín, Ana María García Vicente, *Medicina Nuclear en la Práctica Clínica, Grupo Aula Médica. Madrid, 2009.*
64. Gil Gayarre M, Delgado García M, Martínez Morillo M, Otón Sánchez C. *Manual de radiología clínica. Madrid: Harcourt España; 1994*
65. Maisey M. *Medicina nuclear. Aspectos clínicos. Barcelona: Doyma; 1983.*
66. M. Mitjavila, M.A. Balsa, I. Roca. *Gammagrafía ósea en pediatría. Rev Esp Med Nuclear, 2004;23:289-302*
67. Ll. Bernà Roqueta. *La gammagrafía ósea en oncología. Rev. Esp. Med. Nuclear, 2003;22:1-2*The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:1723–1738
68. *The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:1723–1738.
69. Martínez del Valle Torres MD et al. *Técnicas de imagen en el diagnóstico de metástasis óseas. Rev Esp Med Nucl. 2007;26:237-58.*

70. Savelli G, Maffioli L, Maccauro M, De Deckere E, Bombardieri E. Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions. *Q J Nucl Med.* 2001;45:27-37.
71. Bokhari, S., Castaño, A., Pozniakoff, T., Deslisle, S., Latif, F., & Maurer, M. S. ^{99m}Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2013;6:195–201.
72. Chen W, Dilsizian V. Molecular imaging of amyloidosis: will the heart be the next target after the brain? *Curr Cardiol Rep.* 2012;14:226–233.
73. Janssen S, Piers DA, van Rijswijk MH, Meijer S, Mandema E. Soft-tissue uptake of ^{99m}Tc-diphosphonate and ^{99m}Tc-pyrophosphate in amyloidosis. *Eur J Nucl Med.* 1990;16:663–670.
74. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, Leone O, Farsad M, Ciliberti P, Bacchi-Reggiani L, Fallani F, Branzi A, Rapezzi C. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1076–1084.
75. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Pettinato C, Fanti S, Leone O, Ferlini A, Longhi S, Lorenzini M, Reggiani LB, Gagliardi C, Gallo P, Villani C, Salvi F. Role of (^{99m}Tc)-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4:659–670.

76. Rapezzi C, Guidalotti P, Salvi F, Riva L, Perugini E. Usefulness of Tc-99m-DPD scintigraphy in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1509-1510.
77. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, Ferlini A, Salvi F, Gallo P, Gagliardi C, Branzi A. Usefulness and limitations of 99mTc-3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:470-478.
78. Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, Ferlini A, Biagini E, Grigioni F, Bacchi-Reggiani ML, Lorenzini M, Milandri A, Branzi A, Rapezzi C. Defining the diagnosis in echocardiographically suspected senile systemic amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5:755-758.
79. Glaudemans AW, van Rheeën RW, van den Berg MP, Noordzij W, Koole M, Blokzijl H, Dierckx RA, Slart RH, Hazenberg BP. Bone scintigraphy with (99m)technetiumhydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin-derived systemic amyloidosis. *Amyloid.* 2014;21:35-44.
80. Fontana M, Banypersad SM, Treibel TA, Maestrini V, Sado DM, White SK, Pica S, Castelletti S, Piechnik SK, Robson MD, Gilbertson JA, Rowczenio D, Hutt DF, Lachmann HJ, Wechalekar AD, Whelan CJ, Gillmore JD, Hawkins PN, Moon JC. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:157-165.

81. Ansari-Lari MA, Ali SZ. Fine-needle aspiration of abdominal fat pad for amyloid detection: A clinically useful test? *Diagn Cytopathol.* 2004;30:178-181.
82. Fine NM, Arruda-Olson AM, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Gertz MA, Kyle RA, Swiecicki PL, Scott CG, Grogan M. Yield of noncardiac biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol.* 2014;113:1723-1177.
83. Castano A, Bokhari S, Maurer MS. Unveiling wild-type transthyretin cardiac amyloidosis as a significant and potentially modifiable cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36:2595-2597.
84. Park MA, Padera RF, Belanger A, Dubey S, Hwang DH, Veeranna V, Falk RH, Di Carli MF, Dorbala S. 18F-Florbetapir Binds Specifically to Myocardial Light Chain and Transthyretin Amyloid Deposits: Autoradiography Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8:e002954.
85. Cappelli F, Gallini C, Di Mario C, et al. Accuracy of 99mTc-Hydroxymethylene diphosphonate scintigraphy for diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2017:1–8.
86. Hongo M, Hirayama J, Fujii T, et al. Early identification of amyloid heart disease by technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy: a study with familial amyloid polyneuropathy. *Am Heart J* 1987;113:654–62.
87. Glaudemans AWJM, van Rheenen RWJ, van den Berg MP, et al. Bone scintigraphy with 99m technetium-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin-derived systemic

amyloidosis. *Amyloid* 2014;21:35–44.

88. Hodkinson HM, Pomerance A. The clinical significance of senile cardiac amyloidosis: a prospective clinico-pathological study. *Q J Med* 1977;46:381–7.
89. González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, Quarta CC, de Haro-del Moral FJ, Milandri A, Salas C, Cinelli M, Cobo-Marcos M, Lorenzini M, Lara-Pezzi E, Foffi S, Alonso-Pulpon L, Rapezzi C, Garcia-Pavia P. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis – Disproving myths. *Eur Heart J* 2017;38:1895–1904.