

COMENTARIO EDITORIAL

La amiloidosis cardiaca: una condición conocida pero poco comprendida



Fernando
Rivera-Theurel

Fernando Rivera-Theurel, MD^a, Diego H. Delgado, MD^a

La amiloidosis cardiaca (AC) es una patología infiltrativa, subestimada y subdiagnosticada en muchos pacientes con insuficiencia cardíaca. Su fisiopatología involucra el depósito de fibrillas amiloides en diferentes órganos y sistemas, y su identificación constituye un reto en la práctica clínica habitual. Por esa razón y con el fin de resumir conocimientos actuales y establecer rutas de cribado, diagnóstico y tratamiento, algunas sociedades internacionales han emitido recomendaciones que ayuden al clínico a sospechar, detectar y manejar de forma oportuna esta patología¹.

En contexto al artículo presentado por Rapezzi y cols.¹, esta revisión tiene como objetivo revisar y contraponer el posicionamiento al respecto de la AC de distintas sociedades médicas incluyendo la *European Society of Cardiology* (ESC)²; la *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie* (DKG)³; la *Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society* (CCS/CHFS)⁴; la *American Heart Association* (AHA)⁵; y la *Japanese Circulation Society* (JCS)⁶.

Dichas guías proponen rutas diagnósticas accesibles y poco invasivas que se resumen en un esquema de tres pasos: sospecha, diagnóstico definitivo e identificación del subtipo de AC: hereditaria (ATTRv-CA), tipo salvaje (ATTRwt-CA), de cadenas ligeras (AL-CA) o gammapatías de significado incierto^{2,4-6}.

En un esfuerzo de resolver las preguntas más relevantes en el contexto clínico de AC, los autores nos guían en su artículo evidenciando como las distintas sociedades abordan estos diferentes aspectos¹. Como punto de partida inicial, la sospecha clínica empieza al detectarse "señales de alarma" sugerentes de AC; estas se dividen en extra-cardiacas (ej. afectación tendinosa, de nervios periféricos y renal) y cardiacas (ej. QRS de bajo voltaje a pesar de engrosamiento de la pared ventricular; deformación apical preservada a pesar de la reducción en los segmentos basales; u ondas Q sin evidencia de un infarto previo)⁷. Algunas sociedades (ESC y DGK) recomiendan la evaluación de pacientes con grosor de la pared ventricular izquierda >12 mm con la presencia de al menos una

"señal de alarma"^{2,3}. Esto difiere de las recomendaciones de la CCS/CHFS y la AHA^{4,5} donde se recomienda la evaluación en pacientes con insuficiencia cardíaca y presencia de algunas señales de alarma. Sin embargo, se desconoce cómo estas "señales de alarma" deben ser utilizadas, priorizadas y combinadas para el cribado de AC en población con baja prevalencia. Además, se requiere más evidencia para entender el rol y rendimiento individual o combinado de las mismas.

Una vez establecida la sospecha clínica, se recomienda realizar la medición de proteínas monoclonales y la gammagrafía ósea con pirofosfato o bifosfonato, con la posibilidad de realizar un estudio histológico⁸. Las guías alemanas difieren de las otras guías ya que contemplan múltiples caminos diagnósticos incluyendo el uso de resonancia magnética nuclear (RMN) asociada a la biopsia endo-miocárdica para identificar el subtipo de AC³.

Por otra parte, la AHA y la CCS/CHFS recomiendan realizar de forma simultánea la búsqueda de proteínas monoclonales y la gammagrafía ósea, ya que la gammagrafía se debe interpretar con respecto a la presencia o ausencia de proteínas monoclonales, y si existe AC de cadenas ligeras es fundamental no retrasar el manejo⁶.

En la revisión de Rapezzi y cols., se establece a la ecocardiografía como una herramienta principal para el cribado por su alta disponibilidad y capacidad para detectar múltiples "señales de alarma"^{1,3}. Además, nos puede ayudar a distinguir la AC de otras cardiomiopatías con fenotipo hipertrófico, aunque no podrá diferenciar entre la AC de cadenas ligeras de la AC-ATTR⁵. Las guías proponen utilizar todas las técnicas ecocardiográficas disponibles para la evaluación de AC^{3,4,6}. Como primer intento de estandarizar los hallazgos ecocardiográficos, la ESC propone un puntaje (IWT score) como herramienta diagnóstica. En el cual un valor de 8 o mayor puede ser diagnóstico de AC-ATTR incluso cuando las proteínas monoclonales sean negativas; se tenga una gammagrafía ósea positiva (Puntaje Perugini 2-3) o; cuando una biopsia periférica demuestre depósito amiloide².

^aDivision of Cardiology, Peter Munk Cardiac Centre, University of Toronto, Toronto, Ontario Canada

Una de las preguntas que establecen los autores que aún es un tema controversial en todas las guías analizadas¹, es el uso de biomarcadores (Pro-BNP o TPI). Aunque valores normales prácticamente excluyen el diagnóstico de AC, la elevación de estos valores no es un dato específico, ya que pueden elevarse por otras cardiomiopatías⁶.

Otro punto en discusión es el rol de la RMN, donde se establece su alta sensibilidad para detectar compromiso cardiaco, pero no distingue entre los subtipos de AC⁹. En los algoritmos de la AHA, CCS/CHFS y la JCS, la RMN no es una parte esencial del diagnóstico⁴⁻⁶. Sin embargo, se recomienda cuando tengamos: 1) gammagrafía negativa y proteínas monoclonales negativas con sospecha clínica alta; 2) gammagrafía negativa y proteínas monoclonales positivas. En estos casos una RMN negativa hace poco probable el diagnóstico de AC y podría evitar el estudio histológico². Además, la RMN se recomienda cuando la gammagrafía sea negativa como en algunos casos de mutaciones específicas de AC hereditaria (ej. p.Phe84Leu, p.Ser97Tyr)².

El análisis histológico por biopsia tisular es necesario en la detección de amiloidosis de cadenas ligeras o si hay sospecha clínica alta de AC pese a un resultado negativo o inconcluso de la gammagrafía ósea (Puntaje Perugini 1)². El sitio de elección para la biopsia tisular puede no ser exclusivo del tejido endo-miocárdico, ya que se puede utilizar la biopsia de tejido adiposo, biopsia renal (en pacientes con sospecha de amiloidosis renal) o médula ósea^{4,5}.

Una vez establecido el diagnóstico de AC, se recomienda realizar la evaluación genética sin importar la edad del paciente para buscar la mutación del gen TTR y así distinguir la AC hereditaria del tipo salvaje¹. Esta búsqueda debe ser priorizada en familiares de primer grado y posiblemente otros familiares de pacientes con AC hereditaria, con el fin de determinar el estado de portador de alguna mutación²⁻⁶. Sin embargo, no se recomienda en menores de edad, pero sí en adultos jóvenes cuando los resultados puedan guiar la planificación reproductiva^{2,5}. El cribado clínico en familiares de pacientes con AC hereditaria se recomienda 10 años previos a la presentación clínica del paciente afectado o cuando se presenten datos compatibles con AC². Uno de los problemas al detectar portadores asintomáticos del gen ATTR, es que aún desconocemos los métodos ideales de seguimiento o el momento de inicio del tratamiento farmacológico.

La estratificación de riesgo es abordada sistemáticamente por la ESC, en la cual se tienen 2 puntajes para amiloidosis de cadenas ligeras, 1 para AC salvaje y 2 para la AC hereditaria. Sin embargo, aún existe una brecha en el conocimiento para seleccionar el puntaje adecuado y la relación con las estrategias de tratamiento².

Con respecto al manejo de la AC, los autores analizan el manejo definitivo con medicamentos modificadores de

la enfermedad, el manejo de complicaciones y el rol del bloqueo neuro-hormonal¹. Actualmente contamos con opciones terapéuticas que han demostrado potencial para manejar efectivamente las secuelas cardíacas y neurológicas. Sin embargo, su costo es muy alto, además que los criterios de prescripción y reembolso no están completamente claros¹⁰.

El rol del bloqueo neuro-hormonal es un tema en discusión debido a la poca tolerancia y a la falta de evidencia con respecto a su beneficio¹. El consenso general sugiere el usar cautelosamente o incluso evitar los IECAS o bloqueadores del receptor de angiotensina, debido al riesgo de hipotensión y poca tolerancia^{5,6}. Por su parte, los beta-bloqueadores se consideran contraindicados en estos pacientes debido a su falta de beneficio en la sobrevida, calidad de vida, y efectos adversos (ej. hipotensión, hipo perfusión coronaria, disminución del gasto cardiaco o alteraciones en la conducción eléctrica)³. Incluso se ha sugerido que pueden afectar la sobrevida de los pacientes con AC¹¹.

En estudios retrospectivos, la digoxina ha demostrado beneficio en el control de la frecuencia cardiaca en pacientes con fibrilación auricular, además de ser segura, siempre y se utilice en pequeñas dosis y con monitorización cercana¹². Las guías con respecto a la digoxina recomiendan evitar su uso^{2,6} o usarla de forma cuidadosa²⁻⁵.

Un punto donde las guías internacionales concuerdan es el uso de anticoagulación en fibrilación o flutter auricular con ATTR-AC²⁻⁵, debido al alto riesgo de trombosis auricular izquierda no capturada de forma adecuada con el puntaje CHA₂DS₂-VASc¹³. La CCS/CHFS recomienda los anticoagulantes orales directos en ausencia de contraindicaciones⁴, aunque se requiere mayor evidencia para sustentar su uso. Incluso, se recomienda anticoagulación en pacientes con ritmo sinusal debido al riesgo de trombosis auricular izquierda^{2,5,14}. La oclusión de la orejuela izquierda se considera cuando el riesgo hemorrágico alto contraindique la anticoagulación⁵. El consenso de las guías acuerda que en todo paciente considerado para cardioversión eléctrica se realice ecocardiografía transesofágica para descartar trombosis auricular³⁻⁵.

Las arritmias auriculares y los trastornos de conducción son altamente prevalentes en estos pacientes. Debido a esto, la ESC recomienda la monitorización electrocardiográfica ambulatoria anual, sin importar su situación clínica o tratamiento². La monitorización ayudará a detectar arritmias subclínicas y a entender la correlación sintomática de estas condiciones⁶. En AL-CA la DGK recomienda el Holter cada 6 meses o cada 12 meses en caso de estabilidad clínica³. El uso de ECG y monitorización ambulatoria con ECG es necesaria cuando los pacientes presenten nuevos síntomas, como vértigo, síncope o palpitaciones³.

Con respecto al uso de dispositivos implantables (ej. marcapasos, re-sincronizadores y desfibriladores) los

autores recomiendan seguir las indicaciones estándares sin importar la expectativa de vida del paciente, ya que no contamos con evidencia de estudios controlados en estos pacientes¹⁻⁶.

El trasplante cardíaco en ATTR-CA debe ser considerado cuando no exista enfermedad extra-cardíaca significativa y en pacientes con AL-CA se podría considerar para permitir una estrategia de trasplante autólogo de células madre si existe enfermedad cardíaca importante^{3,4}. El uso de terapias de apoyo circulatorio como puente al trasplante cardíaco no es ideal, debido a la fisiopatología restrictiva de la AC y su uso requiere mayor investigación⁴.

Los tratamientos modificadores de la enfermedad comprenden medicamentos que bloquean o disminuyen la deposición amiloide en los tejidos. La elección se realiza dependiendo del subtipo de AC, además de los sistemas involucrados (ej. cardíaco, neurológico o ambos). En su revisión Rapezzi y cols.¹, justifican su uso cuando exista evidencia clara de involucro cardíaco en el ecocardiograma o RMN²⁻⁶.

Actualmente, tafamidis es el único medicamento modificador aprobado para la AC (hereditaria o salvaje) sin compromiso neurológico²⁻⁶. La ESC recomienda su uso sin importar la clase funcional², mientras que la AHA lo recomienda en NYHA I-III⁵; y la CCS/CHFS y DGK en NYHA I-II^{3,4}. Una de las mayores limitantes del uso de tafamidis es el costo y la falta de evidencia en clase funcional NYHA IV¹⁵. Cuando existen fenotipos mixtos (afección cardíaca y neurológica), se podrá recomendar tafamidis, mientras que con polineuropatía más avanzada se recomienda el uso de patisiran². Otros medicamentos que se

pueden utilizar incluyen el: inotersen⁵, diflunisal^{4,5} y doxiciclina con epigallocatequina gallato^{3,4}. Hay que tomar en cuenta que la elección de estos medicamentos depende de su accesibilidad, disponibilidad y efectos adversos⁵.

Rapezzi y cols., establecen algunas preguntas que aún se encuentran por resolver en relación con estas terapias; incluyendo su uso en pacientes asintomáticos con afección cardíaca o pacientes con gammagrafía ósea positiva sin datos de afección cardíaca en el ecocardiograma o RMN¹. Una de las cuestiones que requiere mayor investigación es la progresión y respuesta al tratamiento, ya que existe mucha variabilidad entre las guías y sus recomendaciones.

La amiloidosis cardíaca es un área relativamente nueva de investigación, y aunque la evidencia va aportando más piezas al rompecabezas que representa esta patología, se requiere un esfuerzo multidisciplinario internacional para poder realizar un consenso que nos ayude a aclarar los puntos que Rapezzi y cols., han demostrado que las guías internacionales difieren o no existe un consenso: 1) la secuencia y uso de métodos diagnósticos; 2) el rol del bloqueo neuro-hormonal y; 3) el manejo definitivo con terapias modificadoras de la enfermedad¹.

En conclusión, el análisis realizado por Rapezzi y cols.¹ de las guías internacionales nos proporciona recomendaciones útiles para el diagnóstico y manejo de estos pacientes. Y además se enfatizan las múltiples áreas donde se requiere mayor evidencia de estudios clínicos controlados para poder emitir recomendaciones que puedan ofrecer un mejor pronóstico y calidad de vida a los pacientes con amiloidosis cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

- Rapezzi, C., Aimo, A., Serenelli, M., Barison, A., Vergaro, G., Passino, C., Panichella, G., Sinagra, G., Merlo, M., Fontana, M., Gillmore, J., Quarta, C. C., Maurer, M. S., Kittleson, M. M., Garcia-Pavia, P., & Emdin, M. (2022). Critical Comparison of Documents From Scientific Societies on Cardiac Amyloidosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 79(13), 1288-1303
- Garcia-Pavia, P., Rapezzi, C., Adler, Y., Arad, M., Basso, C., Brucato, A., Burazor, I., Caforio, A. L. P., Damy, T., Eriksson, U., Fontana, M., Gillmore, J. D., Gonzalez-Lopez, E., Grogan, M., Heymans, S., Imazio, M., Kindermann, I., Kristen, A. V., Maurer, M. S., . . . Linhart, A. (2021). Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Journal of Heart Failure*, 23(4), 512-526
- Yilmaz, A., Bauersachs, J., Bengel, F., Büchel, R., Kindermann, I., Klingel, K., Knebel, F., Meder, B., Morbach, C., Nagel, E., Schulze-Bahr, E., aus dem Siepen, F., & Frey, N. (2021). Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clinical Research in Cardiology*, 110(4), 479-506
- Fine, N. M., Davis, M. K., Anderson, K., Delgado, D. H., Giraldeau, G., Kitchlu, A., Massie, R., Narayan, J., Swiggum, E., Venner, C. P., Ducharme, A., Galant, N. J., Hahn, C., Howlett, J. G., Mielniczuk, L., Parent, M.-C., Reece, D., Royal, V., Toma, M., . . . Zieroth, S. (2020). Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society Joint Position Statement on the Evaluation and Management of Patients With Cardiac Amyloidosis. *Canadian Journal of Cardiology*, 36(3), 322-334.
- Kittleson, M. M., Maurer, M. S., Ambardekar, A. V., Bullock-Palmer, R. P., Chang, P. P., Eisen, H. J., Nair, A. P., Nativi-Nicolau, J., & Ruberg, F. L. (2020). Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 142(1), e7-e22
- Kitaoka, H., Izumi, C., Izumiya, Y., Inomata, T., Ueda, M., Kubo, T., Koyama, J., Sano, M., Sekijima, Y., Tahara, N., Tsukada, N., Tsujita, K., Tsutsui, H., Tomita, T., Amano, M., Endo, J., Okada, A., Oda, S., Takashio, S., . . . on behalf of the Japanese Circulation Society Joint Working, G. (2020). JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Circulation Journal*, 84(9), 1610-1671
- Vergaro, G., Aimo, A., Barison, A., Genovesi, D., Buda, G., Passino, C., & Emdin, M. (2020). Keys to early diagnosis of cardiac amyloidosis: red flags from clinical, laboratory and imaging findings. *Eur J Prev Cardiol*, 27(17), 1806-1815
- Gillmore, J. D., Maurer, M. S., Falk, R. H., Merlini, G., Damy, T., Dispenzieri, A., Wechalekar, A. D., Berk, J. L., Quarta, C. C., Grogan, M., Lachmann, H. J., Bokhari, S., Castano, A., Dorbala, S., Johnson, G. B., Glaudemans, A. W. J. M., Rezak, T., Fontana, M., Palladini, G., . . . Hawkins, P. N. (2016). Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*, 133(24), 2404-2412
- Dorbala, S., Cuddy, S., & Falk, R. H. (2020). How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovasc Imaging*, 13(6), 1368-1383.
- Emdin, M., Aimo, A., Rapezzi, C., Fontana, M., Perfetto, F., Seferović, P. M., Barison, A., Castiglione, V., Vergaro, G., Giannoni, A., Passino, C., & Merlini, G. (2019). Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update. *European Heart Journal*, 40(45), 3699-3706
- Cheng, R. K., Vasbinder, A., Levy, W. C., Goyal, P., Griffin, J. M., Leedy, D. J., & Maurer, M. S.

- (2021). Lack of Association Between Neurohormonal Blockade and Survival in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Heart Assoc*, 10(24), e022859.
- 12.** Muchtar, E., Gertz, M. A., Kumar, S. K., Lin, G., Boilson, B., Clavell, A., Lacy, M. Q., Buadi, F. K., Hayman, S. R., Kapoor, P., Dingli, D., Rajkumar, S. V., Dispenzieri, A., & Grogan, M. (2018). Digoxin use in systemic light-chain (AL) amyloidosis: contra-indicated or cautious use? *Amyloid*, 25(2), 86-92.
- 13.** Sanchis, K., Cariou, E., Colombat, M., Ribes, D., Huart, A., Cintas, P., Fournier, P., Rollin, A., Carrié, D., Galinier, M., Maury, P., Duparc, A., & Lairez, O. (2019). Atrial fibrillation and subtype of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis: clinical and echocardiographic features, impact on mortality. *Amyloid*, 26(3), 128-138.
- 14.** Feng, D., Edwards, W. D., Oh, J. K., Chandrasekaran, K., Grogan, M., Martinez, M. W., Syed, I. I., Hughes, D. A., Lust, J. A., Jaffe, A. S., Gertz, M. A., & Klarich, K. W. (2007). Intracardiac Thrombosis and Embolism in Patients With Cardiac Amyloidosis. *Circulation*, 116(21), 2420-2426.
- 15.** Maurer, M. S., Schwartz, J. H., Gundapaneni, B., Elliott, P. M., Merlini, G., Waddington-Cruz, M., Kristen, A. V., Grogan, M., Witteles, R., Damy, T., Drachman, B. M., Shah, S. J., Hanna, M., Judge, D. P., Barsdorf, A. I., Huber, P., Patterson, T. A., Riley, S., Schumacher, J., . . . Rapezzi, C. (2018). Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*, 379(11), 1007-1016.