

Afección cardíaca en pacientes con amiloidosis

María Adela Aguirre, María Lourdes Posadas-Martínez, Melisa Blomberg, Elsa Nucifora, Dorotea Fantl, María Soledad Sáez, Gustavo Greloni, Carlos Federico Varela, Patricia Sorroche, Diego Giunta, Gabriel Waisman y Fernán González Bernaldo de Quirós

RESUMEN

Introducción: la afectación cardíaca es la principal causa de morbilidad y mortalidad de la amiloidosis, sobre todo en la debida a cadenas livianas (AL) y a transtirretina, en ambos tipos: salvaje y hereditaria.

Objetivos: estimar la prevalencia y la mortalidad de los pacientes con evidencia de compromiso amiloidótico cardíaco en pacientes con diagnóstico de amiloidosis.

Métodos: una cohorte ambispectiva clínica, que incluyó a todos los pacientes consecutivos que tenían evidencia de amiloidosis del Registro Institucional de Amiloidosis en el Hospital Italiano de Buenos Aires, durante el periodo 01/2007-03/2013. Los criterios de diagnóstico de amiloidosis cardíaca fueron previamente especificados. La mortalidad por amiloidosis cardíaca se determinó con una combinación de evaluación activa y pasiva. El tiempo de supervivencia se evaluó con el estimador de Kaplan-Meier. Se utilizó el software SPSS versión 19.

Resultados: el Registro incluyó a 126 pacientes y la prevalencia de amiloidosis cardíaca fue del 40% (IC 31-49%). En ese 40% (50/126) de pacientes confirmados y con sospecha de amiloidosis cardíaca, la mediana de edad fue de 72 años (IQR 79-81) y el 26% eran mujeres (13/50). La mortalidad global de los pacientes con afectación cardíaca fue del 20% (11/50), la mediana de supervivencia fue de 1782 días de seguimiento (IC 95%, 1365-2199). Se confirmó el 47% de los pacientes con afectación cardíaca por amiloidosis mediante biopsia. Las principales razones para el diagnóstico fueron: sospecha clínica 82,4% (42/50), estudios complementarios 67% (34/50), derivado con diagnóstico 6% (3/50).

Conclusiones: la prevalencia de afectación cardíaca y mortalidad en pacientes con amiloidosis fue elevada. Los avances en el diagnóstico de amiloidosis permitirán en el futuro detectar pacientes con alto riesgo de mortalidad de causa cardíaca en nuestro país.

Palabras clave: amiloidosis cardíaca, amiloidosis.

CARDIAC INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH AMYLOIDOSIS

ABSTRACT

Introduction: Cardiac involvement is the leading cause of morbidity and mortality of amyloidosis, especially due to light-chain (AL) and transthyretin in both wild and hereditary types.

Objectives: To estimate the prevalence and mortality of cardiac involvement due to amyloidosis in patients diagnosed with amyloidosis.

Methods: A clinic ambispective cohort, which included all consecutive patients who had evidence of amyloidosis in the Amyloidosis Institutional Registry in the Italian Hospital of Buenos Aires, in the period 01/2007 - 03/2013. The diagnostic criteria were prespecified to define cardiac amyloidosis. Mortality from cardiac amyloidosis was assessed using a combination of active and passive assessment. Survival time was evaluated using the Kaplan-Meier estimator. SPSS software version 19 was used.

Results: The registry included 126 patients and the prevalence of cardiac amyloidosis was 40% (31-49% CI). Among the 40% (50/126) patients with confirmed and suspected cardiac amyloidosis, the median age was 72 years (IQR 79-81) and 26% were women (13/50). The overall mortality of patients with cardiac involvement was 20% (11/50), the median survival was 1782 days of follow up (95% CI 1365-2199). 47% of patients with cardiac involvement by amyloidosis was confirmed with biopsy. The main reasons for diagnosis were: clinical suspicion of 82.4% (42/50), complementary studies 67% (34/50), derived with diagnosis 6% (3/50).

Conclusions: The prevalence of cardiac disease and mortality in patients with amyloidosis was high. Advances in the diagnosis of the cause of amyloidosis in the future may allow detecting patients at high risk of death from cardiac causes in our country.

Key words: cardiac amyloidosis, amiloidosis.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2014; 34(2): 36-40.

INTRODUCCIÓN

La afectación cardíaca es la principal causa de morbilidad y mortalidad en la amiloidosis sistémica, sobre todo en la debida a cadenas livianas o amiloidosis primaria (AL) y la amiloidosis causada por el depósito de transtirretina en

ambos de tipo salvaje y hereditaria.¹ La transtirretina es la proteína que participa del transporte de hormona tiroidea y modula el transporte de la vitamina A.

La amiloidosis sistémica es una enfermedad multisistémica relativamente poco frecuente, causada por el depósito de una proteína mal plegada en diversos tejidos y órganos. Se puede presentar al médico de cualquier especialidad, y el diagnóstico es con frecuencia tardío.²

Aproximadamente 23 diferentes proteínas precursoras de la formación de amiloide se han descrito en los seres humanos.³

Entregado: 21/04/2014

Aceptado: 30/05/2014

Correspondencia: adela.aguirre@hospitalitaliano.org.ar
Servicio de Clínica Médica. Área de Investigación Clínica. Hospital Italiano de Buenos Aires

En el mundo desarrollado existen principalmente tres tipos de amiloidosis que afectan el corazón: amiloidosis por cadenas livianas (AL),⁴ amiloidosis sistémica senil (SSA)⁵ y amiloidosis hereditaria,⁶ esta última más comúnmente como resultado de una mutación en la transtirretina. En el mundo en vías de desarrollo, la amiloidosis secundaria (AA) es más frecuente, debido a infecciones crónicas y enfermedades inflamatorias pobremente tratadas.⁷

El tratamiento específico de cada clase de amiloidosis es diferente, por lo que la identificación del tipo de proteína amiloidogénica es fundamental.⁸ Actualmente, el tratamiento de la amiloidosis está destinado a reducir y anular la producción de la proteína en cuestión; por este motivo, la terapéutica es radicalmente diferente en los distintos tipos de amiloidosis.

La manifestación más crítica y potencialmente fatal de la amiloidosis sistémica se asocia con complicaciones cardíacas en la denominada “amiloidosis cardíaca” o “cardiomiopatía amiloide”.⁹

La amiloidosis cardíaca es la enfermedad en la que el corazón está infiltrado por la proteína amiloide, ya sea como parte de la amiloidosis sistémica (que es el caso más frecuente) o como un fenómeno localizado único. Es la más común de las miocardiopatías infiltrativas (entre las que se encuentran, la sarcoidosis y la hemocromatosis) y se asocia con un mal pronóstico en el mediano o corto plazo.¹⁰ El fenotipo clínico varía mucho entre los distintos tipos de amiloidosis, e incluso la variante cardíaca tiene un gran espectro de formas de presentación.^{1,11}

Hacer un diagnóstico precoz de la amiloidosis es fundamental porque, una vez que la enfermedad cardíaca clínicamente significativa está presente, el pronóstico es extremadamente pobre.¹⁰ El retraso en el diagnóstico puede hacer que los pacientes no sean aptos para las formas de tratamiento más agresivas, ya que están demasiado comprometidos sistémicamente (falla cardíaca o renal terminal, desnutrición extrema, polineuropatía, etc.) como para tolerar los efectos adversos de estos esquemas terapéuticos.¹²

La incidencia de la amiloidosis es desconocida, pero se cree que la amiloidosis AL, que es la más frecuentemente diagnosticada, tiene una incidencia anual de 6 a 10 casos por millón de habitantes en el Reino Unido y Estados Unidos. La amiloidosis debida a los depósitos de transtirretina (ATTR) puede ser de tipo salvaje, es decir, no mutada, a diferencia de lo que ocurre en los casos de amiloidosis hereditaria o familiar. Esta última predominantemente suele depositarse en el corazón y es más frecuente en autopsias de ancianos de sexo masculino.⁵ Aunque el síndrome clínico asociado conocido como amiloidosis sistémica senil (SSA) rara vez se diagnostica en la vida, cada vez hay más pruebas de que esta patología se halla subdiagnosticada y que con el aumento de la longevidad y la mejora de los métodos de diagnóstico seguramente

podrá ser identificado, lo cual podría convertirse en un problema importante de salud pública.^{13,14}

OBJETIVOS

Objetivo primario

- Estimar la supervivencia de los pacientes con evidencia de compromiso amiloidótico cardíaco en aquellos con diagnóstico de amiloidosis en el Registro Institucional de Amiloidosis.

Objetivos secundarios

- Estimar la prevalencia de los pacientes con evidencia de compromiso amiloidótico cardíaco en pacientes con diagnóstico de amiloidosis.
- Describir las características basales de los pacientes con evidencia de compromiso amiloidótico cardíaco en aquellos con diagnóstico de amiloidosis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Se diseñó una cohorte ambispectiva clínica de todos los pacientes consecutivos que tenían evidencia de amiloidosis del Registro Institucional de Amiloidosis en el Hospital Italiano de Buenos Aires, durante el período 01/2007-03/2013.

Ámbito

El ámbito del registro es el Hospital Italiano de Buenos Aires. El registro tiene carácter institucional sin exclusión de área alguna dentro del ámbito hospitalario, entre ellas el área ambulatoria consultorios externos, guardia, demanda e internación en todos los sectores del hospital central.

Población

Se incluyeron todos los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, mayores de 18 años y de cualquier prestador de salud que presentaran amiloidosis o sospecha de ella.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores a 18 años
- Amiloidosis cardíaca confirmada o sospecha de ella

Criterios de exclusión

- Negativa a participar del estudio o del proceso de consentimiento informado por parte del paciente o representante legal, o negativa a consentir la participación en el estudio en el caso de menores de edad.

Definiciones

Se consideró mortalidad global a la muerte en el seguimiento ocurrida después de la sospecha de amiloidosis confirmada o no.

Se consideró amiloidosis confirmada a la demostración de depósito de amiloide por Anatomía Patológica en grasa abdominal, médula ósea, recto u órgano involucrado (p. ej., riñón, hígado, nervio sural).

Caso clínico compatible no confirmado de amiloidosis

- Cardiológico: la presencia de 2 o más de estos puntos:
- Insuficiencia cardíaca derecha y/o izquierda
- ECG: voltaje de complejo QRS disminuido
- Ecocardiograma: aumento de espesores, con hiperrefringencia de la pared ventricular, aumento del espesor del *septum* (tabique) interauricular. Sin otra causa clara de aumento de los espesores ventriculares (HTA, valvulopatías)
- Resonancia magnética (RM) cardíaca: aumento de captación subendocárdica difusa de gadolinio en las imágenes tardías.

Recolección de datos

Se recolectaron los datos de manera estandarizada con un formulario diseñado a tal fin. Los datos fueron recolectados por estudiantes de medicina entrenados, se chequearon con un médico *staff*. Se revisaron la historia clínica electrónica (HCE), la evaluación del paciente en caso de ser incluido prospectivamente y los estudios complementarios.

Seguimiento

Se utilizó un esquema fijo de evaluaciones telefónicas anuales. Las listas de vigilancia se emplearán para la detección de reinternaciones, mortalidad, nuevas solicitudes de reevaluación por nuevo episodio de amiloidosis en la historia clínica electrónica.

Análisis estadístico

Se presentaron las variables cuantitativas como media y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartil de acuerdo con la distribución observada. Se presentaron las variables categóricas como proporciones. Se calcularon los intervalos de confianza del 95% para cada uno de los estimadores.

Se estimó la supervivencia de los pacientes con evidencia de compromiso amiloidótico cardíaco en pacientes con diagnóstico de amiloidosis en el Registro Institucional de Amiloidosis.

Se evaluó la mortalidad global con el estimador de Kaplan-Meier. Se expresó la mediana de seguimiento con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se testeó la proporcionalidad del evento. Se consideró estadísticamente significativo un *p* valor inferior al *p* 0,05. Se utilizó el software IBM SPSS versión 19.

Consideraciones éticas

La participación del estudio fue, en todos los casos, voluntaria y certificada por el proceso de consentimiento

informado, en total acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente: la Declaración de Principios Éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y las enmiendas posteriores, las guías de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización ICH y las leyes regulatorias locales Disposición ANMAT Nº 5330/97 (con las modificaciones de las Disposición ANMAT Nº 690/2005, 1067/2008 y 6550/2008) y Disposición ANMAT Nº 1310/09.

Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad de manera anónima, con acceso restringido solo para el personal autorizado a los fines del estudio, de acuerdo con la normativa legal vigente: Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326/00 (Ley de Habeas data) y Ley 26. 529 /09.

El servicio de clínica estuvo avisado de su participación.

Financiación

Los costos del Registro de Amiloidosis son financiados por el Servicio de Clínica Médica y Hematología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

RESULTADOS

El Registro incluyó a 126 pacientes y la prevalencia de amiloidosis cardíaca fue del 40% (IC 31-49%).

En ese 40% (50/126) de pacientes confirmados y con sospecha de amiloidosis cardíaca, la mediana de edad fue de 72 años (IQR 79-81), y el 26% eran mujeres (13/50). Las características basales se muestran en el cuadro 1.

Compromiso amiloidótico de otros órganos

Se presenta a continuación el compromiso amiloidótico de otros órganos de los pacientes con sospecha de amiloidosis cardíaca.

Afectación cardíaca

Se confirmó el 47% de los pacientes con afectación cardíaca por amiloidosis mediante biopsia. Las principales razones para obtener el diagnóstico fueron: sospecha clínica 82,4% (42/50), estudios complementarios 67% (34/50), derivado con diagnóstico desde otro centro 6% (3/50).

Mortalidad

La mortalidad global de los pacientes con afectación cardíaca fue del 20% (11/50), la mediana de supervivencia fue de 1782 días de seguimiento (IC 95%, 1365-2199).

DISCUSIÓN

La prevalencia de afectación cardíaca en pacientes con diagnóstico de amiloidosis fue elevada en nuestro registro. Este hallazgo debe generar un alto índice de sospecha de afectación cardíaca en todos los pacientes con diagnóstico de amiloidosis en cualquiera de sus formas. La pesquisa de afectación cardíaca debe hacerse tras el diagnóstico de

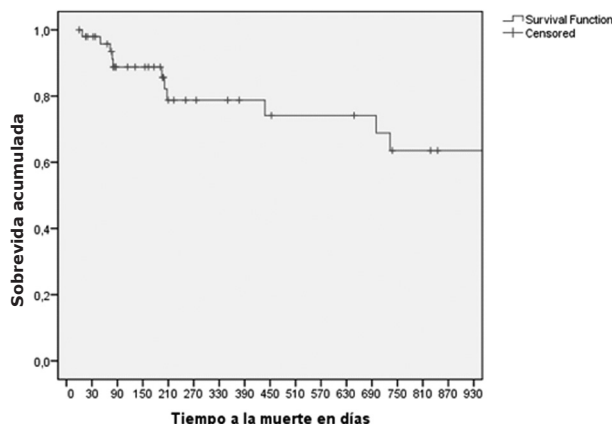
Cuadro 1. Características basales de los pacientes con evidencia de compromiso amiloidótico cardíaco en aquellos con diagnóstico de amiloidosis

Características de pacientes con sospecha de amiloidosis cardíaca (n = 50)	
Edad, años*	72(79-81)años
Fallecimiento*	20%(11)
Antecedentes Personales	
HTA*	72,5%(37)
Dislipidemia*	62,7%(32)
Diabetes*	17,6%(9)
EPOC*	11,8%(6)
Demencia*	9,8%(5)
VIH*	2%(1)
Desnutrición*	5,9%(3)
Enfermedad coronaria *	13,7%(7)
Infarto agudo de miocardio*	13,7%(7)
ICC*	70,6%(36)
Antecedentes familiares	7,8%(4)
Motivo de consulta	
Sospecha clínica*	82,4%(42)
Hallazgos en estudios complementarios*	66,7%(34)
Derivado*	5,9%(3)

Abreviaciones: EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva, HTA, hipertensión; n, número; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; %, porcentaje. Aclaraciones: Se expresan las variables categóricas como porcentajes con su frecuencia absoluta y las variables continuas con la mediana con su rango intercuartil.

Cuadro 2. Compromiso de otros órganos de los pacientes con evidencia de compromiso cardíaco por amiloidosis

Afectación	
Renal	76,5%(39)
Proteinuria	60,8%(31)
Insuficiencia renal	60,8%(31)
Gastrointestinal	29,4%(15)
Hepatomegalia	17,6%(9)
Sangrado gastrointestinal	3,9%(2)
Constipación	7,8%(4)
Diarrea	7,8%(4)
Musculoesquelética	7,8%(4)
Piel	11,8%(6)
Neurológica	21,6%(11)
Ocular	9,8%(5)



la enfermedad y periódicamente en el seguimiento, dado que la mortalidad es elevada una vez que la enfermedad cardíaca se manifiesta clínicamente.

La mortalidad en pacientes con amiloidosis y compromiso cardíaco también fue elevada en nuestro registro. No obstante, otros estudios informan mortalidad del 40% en el primer año.⁸ Es posible que la diferencia con nuestro registro esté dada por subdiagnóstico tanto de la amiloidosis como del compromiso cardíaco.

Las características basales de nuestros pacientes muestran que la mayoría de quienes tenían compromiso cardíaco también padecían hipertensión arterial y dislipidemia, lo que podría haber incidido en la mortalidad.

La afectación renal, que suele acompañar a la amiloidosis sistémica, está presente en la mayoría de nuestros pacientes, complicando el manejo de la insuficiencia cardíaca y limitando el espectro de fármacos útiles para el control de la enfermedad; este factor también puede haber incidido en su mortalidad.

Este trabajo no es de intervención sino una descripción de nuestra cohorte ambispectiva, por lo tanto no pueden desprenderse de él conclusiones específicas para el tratamiento de estos pacientes que permitan un cambio en el paradigma actual de manejo.

Dado que la tecnología disponible para la detección de transtirretina mutada está disponible en nuestro centro desde hace pocos meses, no hemos podido estimar la mortalidad específica por causa de amiloidosis tal como se describe en otros estudios, para tener datos de nuestra población.¹⁵ Los avances en el diagnóstico de amiloidosis permitirán en el futuro detectar a aquellos pacientes con alto riesgo de mortalidad de causa cardíaca en nuestro país.¹⁰

Las potenciales áreas de trabajo futuro incluyen recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con compromiso cardíaco por amiloidosis, indicaciones de tratamiento específico según el tipo de proteína amiloidogénica y estrategias para disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes.¹⁶

CONCLUSIONES

La prevalencia de afectación cardíaca y mortalidad en pacientes con amiloidosis fue elevada. Los avances en el diagnóstico de amiloidosis permitirán en el futuro detectar pacientes con alto riesgo de mortalidad de causa cardíaca en nuestro país.

En resumen, todo paciente con diagnóstico de amiloidosis debe tener una vigilancia estrecha con el objeto de pesquisar alteraciones cardíacas clínicamente y con la ayuda de estudios complementarios, debido a la elevada mortalidad relacionada con el compromiso cardíaco. Eso permitirá un manejo más individualizado de los tiempos de tratamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, et al. Updates in cardiac amyloidosis: a review. *J Am Heart Assoc.* 2012;1(2):e000364.
2. Blancas-Mejía LM, Ramirez-Alvarado M. Systemic amyloidoses. *Annu Rev Biochem.* 2013;82:745-74.
3. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart.* 2011;97(1):75-84.
4. Mishra S, Guan J, Plovie E, et al. Human amyloidogenic light chain proteins result in cardiac dysfunction, cell death, and early mortality in zebrafish. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305(1):H95-103.
5. Ng B, Connors LH, Davidoff R, et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med.* 2005;165(12):1425-9.
6. Sekijima Y, Yoshida K, Tokuda Y, et al. Familial transthyretin amyloidosis [Internet]. En: Pagon RA, ed. *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington; 2001 [citado 20 abr 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1194/>
7. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2361-71.
8. Gertz MA. The classification and typing of amyloid deposits. *Am J Clin Pathol.* 2004;121(6):787-9.
9. Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(3):410-5.
10. Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Recent improvements in survival in primary systemic amyloidosis and the importance of an early mortality risk score. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(1):12-8.
11. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart.* 2011;97(1):75-84.
12. Estep JD, Bhimaraj A, Cordero-Reyes AM, et al. Heart transplantation and end-stage cardiac amyloidosis: a review and approach to evaluation and management. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2012;8(3):8-16.
13. Maceira AM, Prasad SK, Hawkins PN, et al. Cardiovascular magnetic resonance and prognosis in cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10:54.
14. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood.* 2009;114(24):4957-9.
15. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation.* 2009;120(13):1203-12.
16. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation.* 2005;112(13):2047-60.