

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Editorial

Cambios en el diagnóstico de la amiloidosis en las últimas dos décadas. ¿Que 20 años no es nada?



Changes in amyloidosis diagnosis in the last two decades. Twenty years is nothing?

Fernando Domínguez^{a,b,c}^a Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España^c Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Instituto de Investigación Carlos III, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 18 de noviembre de 2023

El término amiloidosis agrupa a una serie de enfermedades que comparten el depósito de proteínas que se pliegan de manera incorrecta y se agrupan para formar depósitos insolubles que pueden interferir con la función normal de los órganos. En el caso de la amiloidosis cardíaca, se han descrito hasta 9 proteínas amiloidogénicas que pueden estar involucradas¹. Sin embargo, en más del 98% de los casos el depósito amiloideo debe a fibrillas compuestas por cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal (AL) o transtirretina (ATTR), ya sea en su forma hereditaria (ATTRv) o adquirida (ATTRwt)².

Hasta hace unos años, la única forma de diagnosticar la amiloidosis cardíaca era mediante biopsia endomiocárdica o biopsia extracardiaca junto con signos de amiloidosis en ecocardiograma o resonancia magnética cardíaca. El diagnóstico se basa en la demostración de depósitos de amiloide mediante tinción con rojo Congo y la característica birrefringencia

«verde manzana» bajo el microscopio de luz polarizada. Posteriormente, la tipificación del amiloide se realiza mediante inmunohistoquímica o en algunos casos mediante espectrometría de masas o microscopia inmunoelectrónica³. Desde 2016, esta situación ha cambiado para los diagnósticos de ATTRwt y ATTRv, ya que Gillmore et al. demostraron que una captación de radiotrazador marcado con difosfonatos grado 2 o 3 en la gammagrafía ósea y ausencia de proteína monoclonal en suero u orina tuvieron una especificidad y un valor predictivo positivo para amiloidosis ATTR cardíaca del 100%⁴.

Carlos Gardel decía en su tango Volver: «Sentir que es un soplo la vida, que 20 años no es nada, que febril la mirada errante en las sombras, te busca y te nombra». Pues bien, en el trabajo recientemente publicado en REC: CardioClinics por Carretero et al.⁵, 2 décadas es mucho tiempo. Los autores muestran una serie de casos de amiloidosis diagnosticadas

Véase contenido relacionado: <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2023.09.001>.Correo electrónico: fdominguezrodriguez@gmail.com

X @fernidom

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2023.10.005>

2605-1532/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

INCREMENTO EN DIAGNÓSTICOS DE AMILOIDOSIS CARDIACA: FACTORES DETERMINANTES



Figura 1 – Factores implicados en el aumento de diagnósticos de amiloidosis cardíaca en los últimos años. ATTR: amiloidosis por transtirretina; ATTRwt: amiloidosis por transtirretina nativa, no hereditaria; FEVlc: fracción de eyección de ventrículo izquierdo conservada; IC: insuficiencia cardíaca.

entre 2005 y 2022 en el Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. El trabajo es relevante porque pone en el contexto de Latinoamérica la evolución del diagnóstico de la amiloidosis con afectación cardíaca. El punto de inflexión aparece precisamente en 2016, cuando los autores describen que empiezan a llevar a cabo diagnósticos no invasivos en ATTR. La principal consecuencia del diagnóstico no invasivo ha sido el aumento exponencial de casos de ATTRwt, pasando de una ausencia de diagnósticos entre 2005-2010 a ser el subtipo más diagnosticado entre 2017 y 2022 (49% de los casos).

El aumento de la sospecha diagnóstica por un mayor conocimiento de la enfermedad, así como el desarrollo de fármacos dirigidos a la etiología, han hecho que la amiloidosis tienda a diagnosticarse en estadios más precoces. Esto se pone también de manifiesto de forma indirecta en el trabajo de Carretero et al., con menor prevalencia de insuficiencia renal, síntomas gastrointestinales o polineuropatía en el último periodo correspondiente a 2017-2022⁵. Asimismo, estos hallazgos también traducen un aumento de los diagnósticos de ATTRwt, en donde la afectación es principalmente cardiológica. En este sentido, los autores recalcan que en el último periodo (2017-2022) se observa un aumento en la frecuencia de detección de insuficiencia cardíaca. Esto también traduce lo que se ha observado en otras partes del mundo, con una prevalencia del 13-14% de ATTRwt entre pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada en trabajos tanto europeos como americanos^{6,7}. Sin embargo, también hay que tener en cuenta que más de un tercio de los pacientes con ATTRwt presentan FEVI <50%, por lo que la sospecha de esta enfermedad no se debe limitar a casos con FEVI conservada⁸.

A pesar de las diferencias temporales en cuanto al subtipo de amiloidosis en el trabajo de Carretero et al., la amiloidosis AL es la más prevalente en su serie. En este caso, tal y como establecen los autores, es muy importante tener en cuenta que el diagnóstico siempre debe ir acompañado de confirmación histológica^{2,9}. Teniendo en cuenta el pronóstico de esta entidad, es fundamental llegar a un diagnóstico precoz.

A veces no es fácil por la disparidad de síntomas, pero debe considerarse en pacientes con señales de alarma como pro-

teinuria inexplicable, neuropatía periférica con características autonómicas, hepatomegalia, coagulopatía por deficiencia del factor X adquirido, macroglosia o equimosis periorbitarias, así como miocardiopatía sugestiva de depósito amiloide. En ocasiones, son pacientes ya diagnosticados de mieloma múltiple o gammopatía monoclonal¹⁰. Asimismo, es muy importante recalcar que cuando existe una sospecha de amiloidosis cardíaca, las dos pruebas fundamentales para orientar el diagnóstico hacia AL o ATTR será el estudio hematológico y la gammagrafía con bifosfonatos. El estudio hematológico incluirá siempre determinación de cadenas ligeras libres en sangre e inmunofijación en sangre y orina, no debe faltar ninguno de los tres componentes^{2,9,10}.

Carretero et al., exponen una serie de limitaciones en su trabajo publicado en REC: CardioClinics⁵. Hacen referencia al posible registro incompleto de datos clínicos y a las limitaciones de las técnicas diagnósticas en el pasado. Sin embargo, considero que más que limitaciones, suponen situaciones de vida real con las que se pueden identificar muchos otros centros que también han vivido una evolución similar en el diagnóstico de la amiloidosis en las últimas 2 décadas. El trabajo es por tanto relevante porque da a conocer la situación actual de la amiloidosis en un centro de referencia en Argentina y se llega a una conclusión superponible al resto del mundo: incremento en la detección de casos, muy relacionado con el desarrollo de técnicas diagnósticas no invasivas. Asimismo, podemos añadir que hoy existe una mayor sospecha de la enfermedad por el hecho de disponer de tratamientos específicos y porque se ha abandonado la idea de que es una enfermedad rara, en el caso de la amiloidosis ATTRwt (fig. 1). Por tanto, en lo que respecta a la amiloidosis, no solo no podemos decir que «20 años no es nada», sino que suponen una eternidad.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

F. Domínguez declara haber recibido pagos por consultoría por parte de Pfizer y pagos por ponencias por parte de Pfizer y Alnylam.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018;25:215–219.
2. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42:1554–1568.
3. Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovasc Pathol*. 2015;24:343–350.
4. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133:2404–2412.
5. Carretero M, Villanueva E, Pérez de Arenaza D, et al. Evolution of the subtypes, clinical characteristics, and diagnostic methods of amyloidosis in an institutional registry. *REC: CardioClinics*. 2023. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccl.2023.09.001>.
6. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36:2585–2594.
7. Hahn VS, Yanek LR, Vaishnav J, et al. Endomyocardial Biopsy Characterization of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Prevalence of Cardiac Amyloidosis. *JACC Heart Fail*. 2020;8:712–724.
8. González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: Disproving myths. *Eur Heart J*. 2017;38:1895–1904.
9. Combarro-Eiriz M, González-López E, Martínez-Naharro A, Barge-Caballero G. Update on the diagnostic and therapeutic approach to transthyretin cardiac amyloidosis. *REC: CardioClinics*. 2022;57:S19–S27.
10. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:1076–1126.