

## Abordaje de la insuficiencia cardíaca amiloidótica desde la pluripatología

Alberto Benavente-Fernández<sup>1</sup>, Pedro Manuel García-Ceberino<sup>1</sup>, Leticia Alonso-Casado<sup>2</sup>, Andrea Castro-López<sup>3</sup>, Sara Pérez-Moyano<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada. España

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Elche. Elche (Alicante). España

<sup>3</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada. España

<sup>4</sup>Unidad de Medicina Interna, Especialidades Médicas y Cuidados Paliativos. Hospital de Baza. Baza (Granada). España

Recibido: 01/03/2020

Aceptado: 01/03/2020

En línea: 31/03/2020

**Citar como:** Benavente-Fernández A, García-Ceberino PM, Alonso-Casado L, Castro-López A, Pérez-Moyano S. Abordaje de la insuficiencia cardíaca amiloidótica desde la pluripatología. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Mar); 5(Supl 1): 34-36. doi: 10.32818/reccmi.a5s1a13.

**Cite this as:** Benavente-Fernández A, García-Ceberino PM, Alonso-Casado L, Castro-López A, Pérez-Moyano S. Approach to amyloid heart failure from pluripatology. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Mar); 5(Supl 1): 34-36. doi: 10.32818/reccmi.a5s1a13.

**Autor para correspondencia:** Alberto Benavente-Fernández. [alberto.benavente.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:alberto.benavente.sspa@juntadeandalucia.es)

### Palabras clave

- ▷ Insuficiencia cardíaca
- ▷ Cardiopatía
- ▷ Amiloidosis cardíaca
- ▷ Transtiretina

### Resumen

Paciente de 88 años con antecedentes de insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda con fracción de eyección preservada y flutter auricular paroxístico. Ingresó por insuficiencia cardíaca de predominio derecho, siendo diagnosticada finalmente de amiloidosis cardíaca por transtiretina natural. Abordamos el proceso diagnóstico y las implicaciones del mismo desde una visión global e integradora que nos permite mantener el equilibrio entre el nihilismo y la obstinación ante los avances que se están produciendo en esta enfermedad.

### Keywords

- ▷ Heart failure
- ▷ Cardiomyopathy
- ▷ Amyloidosis
- ▷ Transthyretin

### Abstract

*A 88-year-old patient with personal clinical record of heart failure with left ventricular hypertrophy preserved ejection fraction and paroxysmal atrial flutter, is admitted due to a right heart failure, being diagnosed of natural transthyretin cardiac amyloidosis. We approach the diagnostic process and its implications under the view of pluripathology which allows us to maintain the balance between nihilism and obstinacy upon the advances of the disease.*

### Puntos destacados

- ▷ La amiloidosis cardíaca por transtiretina es una entidad infradiagnosticada.
- ▷ Su diagnóstico es relevante para mejorar su conocimiento, por potencial consejo genético e implicaciones terapéuticas con ensayos clínicos activos de pacientes hasta 90 años.

Ingresó por clínica cardinal de IC derecha desarrollada a lo largo de 2 semanas hasta alcanzar NYHA IV, sin causa desencadenante aparente. A la exploración física, destacaba: tensión arterial 105/78 mmHg, frecuencia cardíaca 64 lpm, SaO<sub>2</sub> basal 89%. Apirética. Cabeza y cuello: no ingurgitación venosa apreciable, no bocio. Ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos ni rones, con crepitantes bibasales, ingurgitación yugular y edemas hasta pared abdominal. Extremidades inferiores sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

### Historia clínica

Mujer de 88 años, con un hijo afecto de cardiopatía hipertrófica asociada a hipertensión arterial (HTA) y antecedentes personales de HTA y diabetes mellitus tipo 2 de larga data. Insuficiencia cardíaca (IC) y flutter auricular paroxístico, diagnosticadas 2 años antes. Ecocardiograma transtorácico (TT) de esa fecha: hipertrofia ventricular izquierda (HVI) con fracción de eyección preservada (FEp). Tratamiento actual: bisoprolol 5 mg, enalapril 10 mg, furosemida 60 mg, indapamida 1,5 mg, fenofibrato 160 mg, sitagliptina 50 mg, metformina 850 mg, clopidogrel 75 mg, pantoprazol 20 mg, zopiclona 7,5 mg, citalopram 10 mg, cleboprida 0,5 mg y simeticona 200 mg. Situación basal: disnea grado II de la New York Heart Association (NYHA) (Barthel < 60), condicionado por poliartritis invalidante. Pfeiffer: 1 fallo. Vive con cuidadora.

### Pruebas complementarias

La radiografía de tórax mostraba cardiomegalia II con redistribución vascular. El electrocardiograma constataba ritmo sinusal a 65 lpm, bloqueo auriculoventricular de primer grado y hemibloqueo anterior. Analíticamente reseñable: urea 153 mg/dl (17-43), creatinina 2,4 mg/dl (0,51-0,95) y NT-proBNP > 35.000 pg/ml (10-300). Resto de parámetros, dentro del rango de normalidad. Aunque hipertensa, por el antecedente familiar referido, IC con HVI y FEp, trastorno de la conducción, así como el deterioro de función renal, se sospecha posible amiloidosis.

Se solicitó ecocardiograma TT (Figura 1) que evidenció HVI-FEp con datos de miocardiopatía infiltrativa/restrictiva, aunque no mostraba patrón diastólico restrictivo. Ampliamos las pruebas mediante cadena kappa 23,89 mg/l (3,3-19,4) y lambda 136,7 mg/l (5,71-26,3), con componente monoclonal IgA lambda. La biopsia de grasa abdominal manifestó tinción rojo Congo y birrefringencia características de amiloidosis, cuya inmunohistoquímica mostraba negatividad para amiloide A, con positividad para cadena ligera (AL) lambda y transtiretina (TTR). En la gammagrafía cardíaca con <sup>99m</sup>Tc-ácido 3,3-difosfeno-1,2-propanodocarboxílico (<sup>99m</sup>Tc-DPD) (Figura 2), se objetivó depósito de TTR. No realizamos biopsia endomiocárdica por relación riesgo-beneficio negativa. No obstante, considerando interesante un potencial consejo genético familiar, se solicitó test genético para descartar amiloidosis por TTR hereditaria (ATTR-m), que resultó negativo.



Figura 1. Plano paraesternal longitudinal de ventrículo izquierdo, mostrando miocardio hipertrófico de aspecto granular

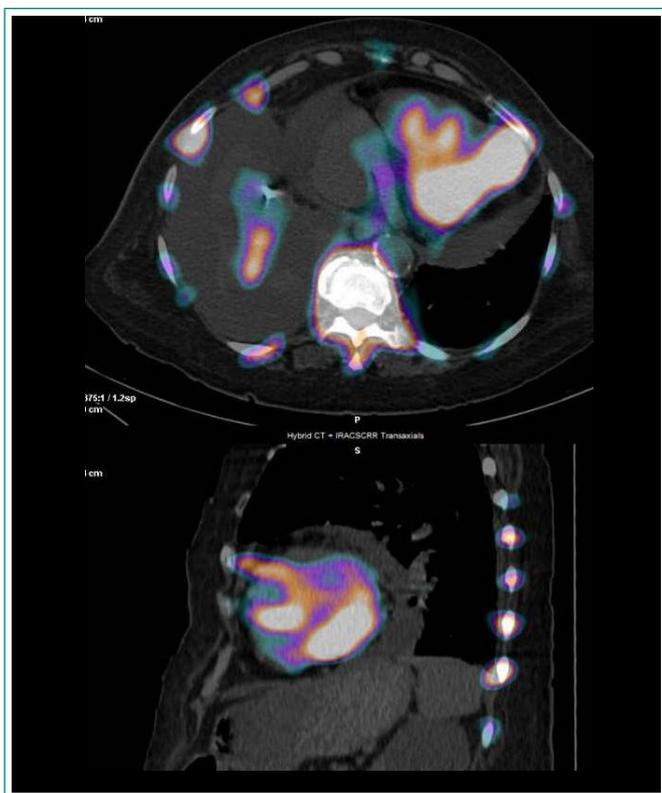


Figura 2. Cortes transversal y sagital de gammagrafía cardíaca <sup>99m</sup>Tc-DPD, evidenciando depósito difuso biventricular indicativo de AC-TTR

## Evolución

Durante el ingreso, se identificó pluripatología (categorías A1 y H y fragilidad [polimedicación: > 10 fármacos]), con estratificación pronóstica de riesgo moderado-alto (PROFUND 10: ≥ 85 años [3], NYHA II-III [3], Barthel < 60 [4])<sup>1</sup>, por lo que, al alta, se comentó el caso con Atención Primaria.

Un mes más tarde, desde Atención Primaria, en coordinación con el internista referente de zona, se realizó un ingreso programado ante la progresión del cuadro de IC sin respuesta al tratamiento farmacológico. Durante el ingreso, presentó evolución tórpida pese a optimización de tratamiento diurético (resistencia a furosemida), perfusión continua de dopamina y protocolo de suero salino hipertónico<sup>2</sup>, entrando en situación de terminalidad<sup>3</sup>. Junto con paciente y familia, tras explorar valores y preferencias, se consideró manejo conservador basado en la desprescripción de tratamiento no sintomático, optimizándose medidas de confort.

## Diagnóstico

Amiloidosis cardíaca por TTR natural (AC-TTR-wt).

## Discusión

El envejecimiento de la población y los avances terapéuticos provocan la cronificación de patologías cardíacas. Por ello, no es de extrañar que la IC sea el grupo relacionado por el diagnóstico (GRD) más frecuente en los Servicios de Medicina Interna y Cardiología de nuestro país, así como la categoría definitoria de pluripatología más prevalente en los pacientes pluripatológicos.

La IC con FE reducida (< 40%) predomina en hombres y su etiología fundamental es isquémica; la IC con FE intermedia (40-50%) y preservada (> 50%) predomina en mujeres y, aunque su etiología es heterogénea, la amiloidosis es una causa bien conocida aunque infradiagnosticada, sugiriéndose en varios estudios una mayor prevalencia<sup>4</sup>.

La amiloidosis es una enfermedad por depósito extracelular de material hialino constituido por fibras insolubles procedentes de proteínas inestables, con predilección por la afectación neurológica (polineuropatía, túnel del carpo, estenosis de canal lumbar), disautonómica (hipotensión ortostática), tendinosa (rotura traumática del tendón bicapital), renal, y/o cardíaca, en un contexto organoespecífico o multiorgánico, de cuya disfunción deriva la sintomatología. Clínicamente, resulta similar a cualquier otra causa que afecte a dichos órganos diana (HTA, diabetes, síndrome de apnea obstructiva del sueño, hipotiroidismo, acromegalia), requiriendo una elevada sospecha para diagnosticarla. La amiloidosis cardíaca se tipifica tomando como base la proteína precursora, destacando la derivada del depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal (amiloidosis primaria AL) y transtiretina (TTR) hereditaria (TTR-m) o natural (TTR-wt), originando una fisiopatología restrictiva que puede manifestarse como IC con FEp, patrón restrictivo, HVI asociada o no a HTA, estenosis aórtica degenerativa y/o trastornos de la conducción<sup>5</sup>.

Dado que la clínica y los hallazgos ecocardiográficos pueden resultar inespecíficos, siendo necesario excluir la presencia de cadenas ligeras en suero, por lo que es necesario solicitar la realización de una gammagrafía cardíaca con <sup>99m</sup>Tc-DPD. Con ello, se podrá establecer el diagnóstico de amiloidosis cardíaca y diferenciar entre AL y TTR, resultando un intenso depósito biventricular indicativo de TTR<sup>6</sup>.

## Bibliografía

El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia endomiocárdica, escasamente opcional en la actividad asistencial ante pacientes con edad y pluripatología avanzada. La biopsia de grasa abdominal puede demostrar depósito amiloide y tipificarlo, con una sensibilidad del 70-90% para AL, del 45% para TTR-m y del 15% para TTR-wt. Finalmente, ante casos de amiloidosis TTR, está indicado realizar estudio genético por sus implicaciones diagnósticas, consejo genético y posibilidades terapéuticas.

En el tratamiento sintomático de la IC amiloidótica TTR, es característica y clave diagnóstica la intolerancia a los diuréticos e inhibidores del sistema renina-angiotensina. Patogénicamente, el trasplante hepático aislado o combinado con el cardíaco ha sido la forma fundamental, aunque minoritaria por las limitaciones que plantea, de eliminar la principal fuente precursora de TTR<sup>7</sup>. Actualmente, se están desarrollando terapias basadas en la supresión de la síntesis, estabilización (tafamidis) y eliminación de los depósitos de TTR. De momento, solo el tafamidis ha sido aprobado (en 2019) para amiloidosis cardíaca TTR-m. No obstante, los ensayos clínicos activos, algunos en periodo de reclutamiento de pacientes diagnosticados de amiloidosis cardíaca TTR-m y TTR-wt, y con edades hasta 90 años (Tabla 1), hace especialmente relevante conseguir un diagnóstico definitivo, incluso potencialmente ofrecer la participación en ensayos clínicos, para desarrollar terapias que mejoren la evolución de esta enfermedad.

## Conclusiones

La insuficiencia cardíaca es el GRD más frecuente en los Servicios de Medicina Interna y Cardiología de España, así como la categoría definitoria de pluripatología más prevalente. La amiloidosis cardíaca debe formar parte del diagnóstico diferencial. Las claves diagnósticas de la amiloidosis cardíaca son la IC con HVI-FEP, la intolerancia a los diuréticos y betabloqueantes, así como las manifestaciones extracardíacas. La visión global e integradora del médico internista permite equilibrar el nihilismo y la obstinación ante los avances de esta enfermedad.

- Ollero-Baturone M (coordinador), et al. Atención a pacientes pluripatológicos: proceso asistencial integrado, 3.ª ed. Sevilla. Consejería de Salud, 2018. Accesible en: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/salud/areas/calidad-investigacion-conocimiento/gestion-conocimiento/paginas/pai-pluripatologicos> (último acceso febrero 2020).
- Manzano Espinosa L. Manual práctico de manejo integral del paciente con insuficiencia cardíaca crónica, 4.ª ed. Madrid. Editorial IMC, 2018. Disponible en: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/manual-ic-4-edicion-2018.pdf> (último acceso febrero de 2020).
- Gómez-Batiste X, Martínez-Muñoz M, Blay C, Amblàs J, Vila L, Costa X, et al. Proyecto NECPAL CCOMS-ICO®. Instrumento para la identificación de personas en situación de enfermedad crónica avanzada y necesidades de atención paliativa en servicios de salud y social. Centro Colaborador de la OMS para Programas Públicos de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia. Disponible en: [http://www.cuidarypaliar.es/wp-content/uploads/2017/02/doc\\_necpal\\_ccoms-ico\\_instrumento.pdf](http://www.cuidarypaliar.es/wp-content/uploads/2017/02/doc_necpal_ccoms-ico_instrumento.pdf) (último acceso febrero 2020).
- Halatchev IG, Zheng J, Ou J. Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis (ATTRwt-CA), previously known as senile cardiac amyloidosis: clinical presentation, diagnosis, management and emerging therapies. J Thorac Dis. 2018; 10(3): 2034-2045. doi: 10.21037/jtd.2018.03.134.
- Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2015; 66(21): 2451-2466. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.075.
- De Haro-del Moral FJ, Sánchez-Lajusticia A, Gómez-Bueno M, García-Pavía P, Salas-Antón C, Segovia-Cubero J. Role of cardiac scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-DPD in the differentiation of cardiac amyloidosis subtype. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2012; 65(5): 440-446. doi: 10.1016/j.recesp.2011.12.015.
- González-López E, López-Sainz Á, García-Pavía P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardíaca por transtiretina. Progreso y esperanza. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017; 70(11): 991-1004. doi: 10.1016/j.rec.2017.05.036.

Título del ensayo	Condiciones	Intervención	Población
HELIOS-B: a study to evaluate vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy	Amiloidosis por transtiretina (ATTR) con miocardiopatía	Vutrisiran	De 18 a 85 años
CARDIO-TTRransform: a study to evaluate the efficacy and safety of AKCEA-TTR-LRx in participants with transthyretin-mediated amyloid cardiomyopathy (ATTR CM)	Miocardiopatía amiloidótica mediada por transtiretina (AC-TTR)	AKCEA-TTR-LRx (inotersen)	De 18 a 90 años
Vyndaqel capsules special investigation (ATTR-CM)	Cardiopatía amiloidótica por transtiretina (TTR)	Tafamidis	Sin límite de edad
APOLLO-B: a study to evaluate patisiran in participants with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy (ATTR amyloidosis with cardiomyopathy)	Amiloidosis por transtiretina (ATTR) con miocardiopatía	Patisiran	De 18 a 85 años
Efficacy and safety of AG10 in subjects with transthyretin amyloid cardiomyopathy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Miocardiopatía amiloide</li> <li>Amiloidosis por transtiretina (TTR)</li> </ul>	AG10	De 18 a 90 años
24 month open label study of the tolerability and efficacy of inotersen in TTR amyloid cardiomyopathy patients	Amiloidosis	Inotersen	De 18 a 85 años
A study of doxycycline and tauroursodeoxycholic acid (Doxy/TUDCA) plus standard supportive therapy versus standard supportive therapy alone in cardiac amyloidosis caused by transthyretin	Amiloidosis cardíaca por TTR	Doxiciclina y ácido tauroursodeoxycholic	A partir de 18 años
Effect of radiotherapy on ATTR cardiac amyloidosis: a proof of concept study	Miocardiopatía amiloide	Radioterapia dosis bajas	A partir de 65 años
A study of PRX004 in subjects with amyloid transthyretin (ATTR) amyloidosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amiloidosis por transtiretina (ATTR)</li> <li>Amiloidosis</li> </ul>	PRX004	A partir de 18 años
Long-term safety of tafamidis in subjects with transthyretin cardiomyopathy	Cardiopatía amiloidótica por transtiretina (TTR)	Tafamidis	A partir de 18 años

Tabla 1. Ensayos clínicos, en fase de reclutamiento, de pacientes con amiloidosis cardíaca TTR y sus límites de edad como criterios de inclusión. Adaptado de: <https://clinicaltrials.gov> (último acceso febrero 2020)