

# Prevalencia de amiloidosis cardíaca ATTR, tamizaje por gammagrafía en un centro cardiológico de referencia en el periodo 2019–2023

Raúl Velázquez-Castañeda<sup>1,2</sup>, Estela Isabel Carvajal-Juárez<sup>2</sup>, Erick Alexánder-Rosas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle. Ciudad de México, México.

<sup>2</sup>Departamento de Cardiología Nuclear, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México, México.

raul.velazquez.castaneda@gmail.com, estelaismd@gmail.com,  
ealexanderson.edu@gmail.com

**Resumen.** La amiloidosis es una enfermedad caracterizada por el depósito de proteínas anormales en forma de agregados insolubles, que resultan de una alteración patológica en la estructura terciaria de un precursor proteico específico. La amiloidosis por cadenas ligeras de inmunoglobulinas (AL) y la amiloidosis por transtiretina (ATTR), representan aproximadamente el 95% de todos los casos de amiloidosis cardíaca. La capacidad para diagnosticar la amiloidosis cardíaca ha mejorado significativamente gracias a la implementación de nuevas técnicas de imagen, como la gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-Pirofosfatos. El diagnóstico temprano de la amiloidosis ATTR es crucial para mejorar el pronóstico de los pacientes, especialmente debido a las nuevas opciones terapéuticas disponibles. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de la amiloidosis cardíaca ATTR mediante un programa de tamizaje utilizando la gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-Pirofosfatos en un centro cardiológico de referencia durante el periodo de 2019 a 2023. Se observó una notable variabilidad en la detección de la amiloidosis a lo largo de los años evaluados, obteniendo una prevalencia de periodo del 13.2%.

**Palabras Clave:** Amiloidosis, transtiretina, gammagrafía.

## 1 Descripción de la problemática prioritaria abordada

La amiloidosis es una enfermedad por depósito de proteínas en la que la proteína precursora tiene un desdoblamiento patológico en su estructura de tetrámero hacia una forma lineal formando agregados de proteínas en oligómeros, que se depositan extracelularmente en tejidos como fibras amiloides insolubles. Hay más de 30 precursores de proteínas diferentes implicadas en diversas enfermedades de depósito de amiloides, que pueden ser hereditarias o no hereditarias así como con afectación localizada o sistémica. Sin embargo, hay 2 tipos que representan más del 95% de todas las amiloidosis: amiloidosis de cadenas ligeras de inmunoglobulina (AL) y amiloidosis por transtiretina (ATTR) (Merlini & Bellotti, 2003).

La transtiretina (TTR) es un tetrámero de proteína compuesto de 4 monómeros idénticos de 127 aminoácidos no covalentemente enlazado en una interfaz dímero-dímero. Es una proteína de transporte para la unión de tiroxina y retinol proteína. La disociación del tetrámero es el factor gatillo para la fibrinogénesis y depósito de amiloide. La amiloidosis cardíaca tipo ATTR se debe a un desdoblamiento incorrecto de las proteínas precursoras de transtiretina originadas en el hígado. Hay dos formas, una tipo salvaje o adquirido (ATTRwt) y una variante mutante hereditaria (ATTRm) (Sipe, et al., 2014).

La ATTRwt, previamente se conocía como senil, típicamente afecta a hombres mayores con una mediana de edad de 75 años al momento del diagnóstico y se presenta como una miocardiopatía restrictiva hipertrófica de inicio tardío, a menudo precedida por síndrome del túnel carpiano y/o estenosis espinal (Gillmore, et al., 2017). Frecuentemente es una causa no reconocida de insuficiencia cardíaca diastólica en pacientes ancianos, presentada en hasta un 25% de los pacientes mayores de 85 años (muestran depósitos de amiloide en estudios de autopsias) (Tanskanen, et al., 2008).

Un estudio reciente mostró que el 13% de los pacientes mayores de 60 años hospitalizados con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada tenían una gammagrafía con pirofosfatos positiva para amiloidosis cardíaca ATTR (González-López, et al., 2015). En pacientes sometidos a reemplazo percutáneo de válvula aórtica, alrededor del 11,6% se encontró que tenían una gammagrafía con pirofosfatos positiva para amiloidosis ATTR (Longhi, et al., 2016).

Es claro, dado el envejecimiento de la población, que la variante ATTRwt se convertirá en la forma más común de amiloidosis en los próximos años (Grogan, et al., 2016). El síndrome del túnel del carpo (casi siempre bilateral) y la estenosis espinal están presente en aproximadamente el 50% de los pacientes diagnosticados con ATTRwt y a menudo preceden a la presentación clínica de insuficiencia cardíaca entre 5-15 años (Gioeva, et al., 2013).

Los depósitos de fibras amiloides en suero están unidas a estructuras como glicosaminoglicanos y calcio. Es por esto que se utiliza un radiotrazador como  $^{99m}\text{Tc}$ -Pirofosfatos, con alta avidéz por los cristales de hidroxapatita-calcio, clásicamente usado para gammagrafías óseas. Múltiples estudios han evidenciado su valor diagnóstico en la amiloidosis cardíaca, debido a que ha mostrando avidéz de captación en amiloidosis cardíaca tipo ATTR. Ofrece ventajas significativas sobre otros métodos no invasivos ya que no sólo confirma el diagnóstico de amiloidosis cardíaca, sino que lo diferencia en el tipo ATTR, no necesita ninguna preparación especial, es un estudio muy rápido (15 minutos aproximadamente en el equipo) y económico (Siddiqi & Ruberg, 2017).

El depósito de amiloide se puede encontrar en todo el tejido miocárdico, por lo tanto, la biopsia endomiocárdica es casi 100% sensible para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca. En el 2019 se publicaron las recomendaciones del consenso multimodalidad para imágenes en amiloidosis cardíaca (ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI) donde se estableció que por medio de técnicas no invasivas se puede llegar a un diagnóstico certero de la enfermedad y que la biopsia se debe de dejar reservada solo para casos muy específicos donde los resultados de imagen son equívocos (Dorbala, et al., 2019).

El estudio de medicina nuclear de gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -Pirofosfatos cuando muestra una captación intensa radiotrazador (grado 2 o 3) en ausencia de una gammapatía monoclonal (cuantificación de cadenas ligeras en sangre y orina) es suficiente para establecer el diagnóstico de amiloidosis cardíaca tipo ATTR con un valor predictivo del 100% (intervalo de confianza 99-100%) (Donnelly & Hanna, 2017).

El Centro Nacional de Amiloidosis en Reino Unido, reportan que la frecuencia de amiloidosis AL ha sido constante por los últimos 20 años, sin embargo describen un aumento significativo y gradual del diagnóstico de amiloidosis ATTR que se ha exponenciado en los últimos años, principalmente de ATTR-wt, probablemente debido a una mejora de las tecnologías de diagnóstico, como el desarrollo de la resonancia magnética, ecocardiograma y medicina nuclear (D'Aguanno et al., 2019). El Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, al estar enfocado en patología cardíaca, es imperante conocer la existencia de amiloidosis cardíaca ATTR en nuestra población.

La problemática prioritaria abordada en este proyecto es la salud, en particular en el ámbito de la ciencia de datos y salud, con el objetivo de construir indicadores y promover el uso de los datos como un bien público. Es fundamental conocer la prevalencia de enfermedades que se espera que adquieran mayor relevancia en los próximos años, ya que esto nos permite estimar la proporción de personas afectadas, identificar fenómenos asociados y comprender las demandas a las que se enfrentan los servicios de salud para abordar estas enfermedades.

El Objetivo 3 de Desarrollo Sostenible, Salud y Bienestar, busca garantizar una vida saludable y promover el bienestar en todas las edades. La Meta 3.b se enfoca en apoyar actividades de investigación y desarrollo de medicamentos, así como facilitar su acceso. En el caso específico de la alta prevalencia de la amiloidosis cardiaca ATTR en la población mexicana, si no se conoce adecuadamente, podría haber un subdiagnóstico de esta enfermedad, lo que aumentaría la morbi-mortalidad de los pacientes al no recibir un tratamiento adecuado.

Gracias a las nuevas recomendaciones del Consenso Multisociedad para el diagnóstico de la amiloidosis cardiaca, es posible realizar un diagnóstico de manera efectiva, rápida, económica y no invasiva mediante la medicina nuclear. Esto representa un avance significativo, ya que permite identificar y tratar de manera oportuna la amiloidosis cardiaca ATTR, mejorando así los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes.

## 2 Objetivo

Conocer la prevalencia de amiloidosis cardiaca ATTR mediante tamizaje por gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -Pirofosfatos en un centro cardiológico de referencia, en el periodo de 2019-2023.

## 3 Propuesta teórico-metodológica

Diseño del estudio: Observacional, transversal.

Población objetivo: Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos con diagnóstico presuntivo de amiloidosis cardiaca.

Población elegible: Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos que cuenten con clínica, ECG, otros estudios de imagen (RM, ECOT, Angiotomografía) y/o antecedentes familiares que su médico considere que son sospechosos (banderas rojas) de tener amiloidosis cardiaca. Pueden ser pacientes institucionales (consulta externa, piso) o externos. Deberán venir referidos por su médico tratante con hoja de solicitud.

Banderas rojas: Edad > 60 años, Miocardiopatía Hipertrófica Septal Asimétrica (obstructiva y no obstructiva), grosor de la pared ventricular izquierda (>12 mm), falla cardiaca con fracción de eyección conservada (HFpEF), estenosis aortica con bajo flujo, bajo gradiente, síndrome de túnel del carpo bilateral, estenosis espinal/de canal lumbar, disfunción diastólica, amiloidosis sistémica con o sin afectación neurológica, datos de disfunción autonómica, polineuropatía, arritmias auriculares de causa no explicada, en ausencia de factores habituales de riesgo y con signos/síntomas de insuficiencia cardíaca, bloqueo aurículo-ventricular, evaluación de afectación cardíaca en personas con amiloidosis hereditaria conocida o sospechada.

Criterios de exclusión: Inestabilidad hemodinámica, infarto al miocardio 6 meses previos, uso de hidroxiquina 6 meses previos, que no pueda mantenerse en decúbito supino por 15 minutos y alergia a los pirofosfatos.

Tamaño muestral: El tamaño de muestra es por factibilidad adecuándonos a la pandemia. Se contará el universo de todos los pacientes adquiridos en 5 años de estudio prospectivo.

Gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -Pirofosfatos: Se realizará en el cualquiera de los equipos de gammagrafía del servicio de medicina nuclear (Symbia EVO, Siemens o Millenium, GE). No se necesita ninguna preparación especial para el estudio. Se inyectará via IV 20mCi de  $^{99m}\text{Tc}$  y posterior a 1 hora de distribución de adquirirán imágenes planares, SPECT de región torácica y rastreo de cuerpo entero.

Se clasifica la captación de radiotrazador en miocardio por la puntuación visual semicuantitativa de retención cardíaca, por medio del score de Perugini donde grado 0 = sin captación cardíaca, grado 1 = captación leve menor que la costilla, grado 2 = moderada captación igual a la costilla y grado 3 = captación alta mayor a la costilla. Cuantitativamente calculará el análisis de la retención cardíaca mediante regiones circulares de interés sobre el corazón y reflejado en la pared torácica contralateral conocido como radio H/CL. El diagnóstico de amiloidosis cardíaca ATTR se establece con un score de perugini 2-3, radio H/CL  $>1.5$  y SPECT con captación homogénea por las paredes del VI.

Plan de análisis estadístico: Análisis descriptivo mediante el paquete estadístico SPSS 24. Las variables cuantitativas se expresan con medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y de dispersión (desviación estándar y varianza).

## 4 Discusión de resultados

Durante el periodo de 2019 a 2023, se llevó a cabo la evaluación de pacientes en el Instituto Nacional de Cardiología que presentaban banderas rojas sugerentes de amiloidosis. Se realizaron gammagrafías con  $^{99m}\text{Tc}$ -Pirofosfatos y SPECT (Figura 1.) a un total 98 de pacientes , con el objetivo de detectar la presencia de amiloidosis.

A continuación se detallan los resultados obtenidos en cada año y prevalencia de periodo anual (Figura 2):

En el año 2019 se realizaron un total de 10 gammagrafías, de las cuales se obtuvieron 3 resultados positivos para amiloidosis.

En el año 2020 se llevaron a cabo 27 gammagrafías, y se encontraron 5 casos positivos para amiloidosis.

Durante el año 2021 se realizaron 10 gammagrafías, sin obtener resultados positivos para amiloidosis.

En el año 2022 se llevaron a cabo 30 gammagrafías, de las cuales 2 casos resultaron positivos para amiloidosis.

Hasta el presente año 2023, se han realizado 21 gammagrafías, y se han obtenido 3 resultados positivos para amiloidosis.

En el periodo de 2019-2023 se obtuvo una prevalencia de periodo global de 13.2% (Figura 3).

## 4 Conclusiones y perspectivas futuras

En conclusión, es importante tener en cuenta que durante los años en los que se llevó a cabo el estudio de tamizaje de amiloidosis, se enfrentaron diversos desafíos debido a la pandemia. Estos desafíos incluyeron cambios en el flujo de pacientes que acudían al instituto, así como la continuidad en la referencia de pacientes candidatos al protocolo por parte de los médicos tratantes y su conocimiento sobre las banderas rojas sugestivas de amiloidosis.

Los resultados obtenidos revelan una variabilidad en la detección de amiloidosis a lo largo de los años evaluados. Es destacable que durante el año 2021 no se identificaron casos positivos, mientras que en los demás años se registraron algunos casos positivos en diferentes proporciones.

Es fundamental continuar evaluando y monitoreando de forma constante a los pacientes que presenten banderas rojas sugestivas de amiloidosis, con el objetivo de mejorar la detección temprana y el tratamiento oportuno de esta enfermedad. Para lograr una muestra más amplia y obtener resultados más homogéneos, se ha decidido extender el protocolo hasta el año 2026.

Además, se planea informar de manera constante a los médicos tratantes del instituto y a aquellos externos mediante campañas educativas, con el fin de aumentar su conocimiento sobre las banderas rojas y la sospecha de amiloidosis cardíaca. Esto contribuirá a un diagnóstico más preciso y a un manejo adecuado de los pacientes.

## 5 Agradecimientos

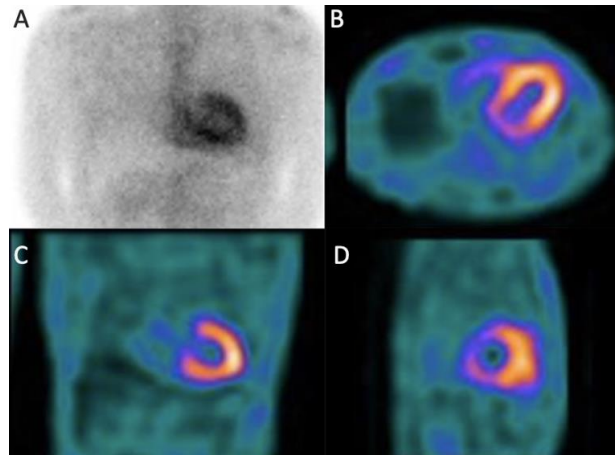
Quiero expresar mi sincero agradecimiento al Dr. Erick Alexanderson e Isabela Carvajal por brindarme la invaluable oportunidad de colaborar en la investigación del presente artículo. Su orientación, conocimiento experto y apoyo continuo fueron esenciales para el éxito de este proyecto. Sus valiosas contribuciones y asesoramiento en cada etapa del proceso de investigación han enriquecido enormemente mi trabajo y han elevado la calidad del artículo.

Además, quiero destacar su dedicación a la excelencia en la investigación médica, lo cual ha sido una fuente constante de inspiración para mí. Estoy sinceramente agradecido por haber tenido la oportunidad de aprender de su experiencia y liderazgo en este campo.

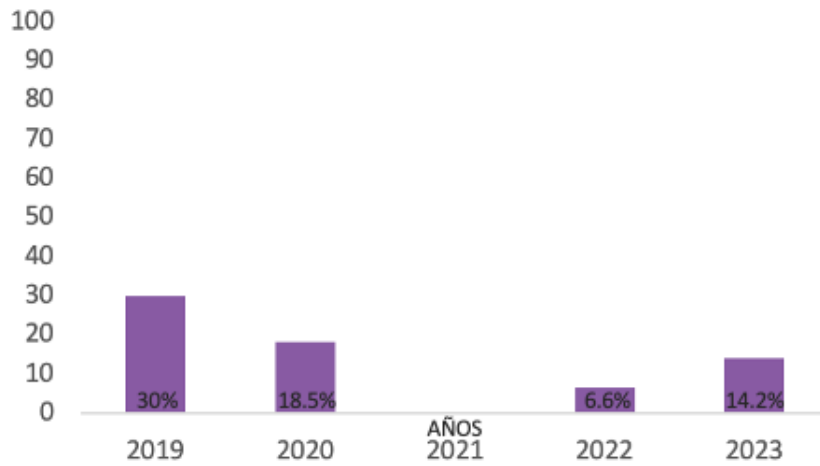
## 6 References

1. Dorbala, S., Ando, Y., Bokhari, S., et al. (2019). ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. doi:10.1007/s12350-019-01760-6.
2. Dorbala, S., Ando, Y., Bokhari, S., et al. (2019). ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2—diagnostic criteria and appropriate utilization. *Journal of Nuclear Cardiology*. doi:10.1007/s12350-019-01761-5.
3. D'Aguanno, V., Ralli, M., Artico, M., et al. (2019). Systemic Amyloidosis: A Contemporary Overview. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. doi:10.1007/s12016-019-08759-4.

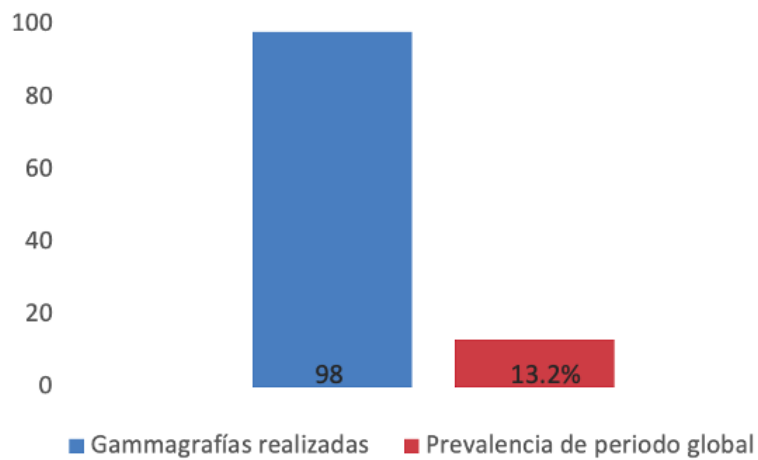
4. Donnelly, J. P., & Hanna, M. (2017). Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 84(12 suppl 3), 12-26. doi:10.3949/ccjm.84.s3.02.
5. Gillmore, J. D., Damy, T., Fontana, M., et al. (2017). A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *European Heart Journal*, 38, 1118-1124. doi:10.1093/eurheartj/ehx589.
6. Gillmore, J. D., Maurer, M. S., Falk, R. H., et al. (2016). Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*, 133, 2404-2412.
7. Gioeva, Z., Urban, P., Meliss, R. R., et al. (2013). ATTR amyloid in the carpal tunnel ligament is frequently of wild-type transthyretin origin. *Amyloid*, 20, 1-6.
8. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. (2016). Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*, 133, 2404-2412.
9. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. (2016). Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *Journal of the American College of Cardiology*, 68, 1014-1020.
10. Longhi, S., Lorenzini, M., Gagliardi, C., et al. (2016). Coexistence of degenerative aortic stenosis and wild-type transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovascular Imaging*, 9, 325-327.
11. Maleszewski, J. J. (2015). Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovascular Pathology*, 24, 343-350.
12. Merlini, G., & Bellotti, V. (2003). Molecular mechanisms of amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, 349, 583-596.
13. Nakagawa, M., Sekijima, Y., Yazaki, M., et al. (2016). Carpal tunnel syndrome: A common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid*, 23, 58-63.
14. Richards, D. B., Cookson, L. M., Berges, A. C., et al. (2015). Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *New England Journal of Medicine*, 373, 1106-1114.
15. Siddiqi, O. K., & Ruberg, F. L. (2017). Cardiac amyloidosis: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 27(1), 10-21. doi:10.1016/j.tcm.2017.07.004.
16. Sipe, J. D., Benson, M. D., Buxbaum, J. N., et al. (2014). Nomenclature 2014: amyloid fibril proteins and clinical classification of amyloidosis. *Amyloid*, 21, 221-224.
17. Tanskanen, M., Peuralinna, T., Polvikoski, T., et al. (2008). Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Annals of Medicine*, 40, 232-239.
18. Yanagisawa, A., Ueda, M., Sueyoshi, T., et al. (2015). Amyloid deposits derived from transthyretin in the ligamentum flavum as related to lumbar spinal canal stenosis. *Modern Pathology*, 28, 201-207.



**Figure 1.** A: Gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-Pirofosfatos con intensa captación de pirofosfatos a nivel cardiaco, Score de Perugini grado 3, radio H/CL de 2.38 (1 hora). B,C,D: SPECT de tórax con captación en las paredes del miocardio de manera homogénea, en las paredes del ventrículo izquierdo y ventrículo derecho.



**Figura 2.** Prevalencia de periodo anual 2019-2023.



**Figura 3.** Gammagrafías realizadas, prevalencia de periodo global 2019-2023.