

Manejo ambulatorio de pacientes con amiloidosis cardíaca por cadenas livianas

Outpatient management of patients with cardiac light chain amyloidosis

Juan S. Alvarado-Giménez^{1,2*}, José H. Bertín^{1,2}, Beder G. Farez^{2,3,4} y Gustavo G. Vega^{1,2}

¹Servicio de Cardiología, Hospital El Carmen, Mendoza; ²Federación Argentina de Cardiología, Buenos Aires; ³Servicio de Cardiología, Hospital Ramón Carrillo, San Luis; ⁴Servicio de Cardiología, Clínica Italia, San Luis. Argentina

Resumen

La amiloidosis primaria o de cadenas livianas (AL) es la forma más común de amiloidosis y se caracteriza por presentar una población clonal de células plasmáticas que producen una cadena ligera monoclonal de tipo lambda o kappa. En algunos sujetos, dicha cadena se deposita en forma de amiloide en los órganos y tejidos, dando lugar a manifestaciones clínicas, como proteinuria o síndrome nefrótico, miocardiopatía restrictiva y hepatomegalia. Aunque se considera una enfermedad rara, datos recientes sugieren que la amiloidosis cardíaca se subestima como una causa de enfermedades o síndromes cardíacos comunes. En la amiloidosis AL, tanto la respuesta hematológica como la de los órganos después del tratamiento son importantes para mejorar el resultado clínico, especialmente, si mejora la función cardíaca que es uno de los aspectos clave en el pronóstico de la amiloidosis AL. Se presenta el caso y la revisión de un paciente de sexo femenino, de 67 años de edad, que en la pesquisa diagnóstica de anemia e insuficiencia cardíaca (IC) se concluye en el diagnóstico de mieloma múltiple y amiloidosis cardíaca (AC) por depósito de cadenas livianas.

Palabras clave: Amiloidosis. Amiloidosis cardíaca. Mieloma múltiple. Cadenas livianas.

Abstract

Primary or light chain (AL) amyloidosis is the most common form of amyloidosis and is characterized by a clonal population of plasma cells that produce a monoclonal lambda or kappa-type light chain, which in some subjects this chain is deposited as amyloid in the organs and tissues, giving rise to clinical manifestations such as proteinuria or nephrotic syndrome, restrictive cardiomyopathy and hepatomegaly. Although considered a rare disease, recent data suggest cardiac amyloidosis is underestimated as cause of common heart diseases or syndromes. In AL amyloidosis, both the hematologic and organ response after treatment, are important to improve clinical outcome. Especially if it improves cardiac function is one of the key aspects in the prognosis of AL amyloidosis. We present the case and review of a 67-year-old female patient, who in the investigation diagnoses anemia and heart failure concludes in the diagnosis of multiple myeloma and cardiac amyloidosis due to light chain deposition.

Keywords: Amyloidosis. Cardiac amyloidosis. Multiple myeloma. Light chains.

*Correspondencia:

Juan S. Alvarado-Giménez

E-mail: sebaalvarado06@gmail.com

Fecha de recepción: 22-03-2022

Fecha de aceptación: 06-09-2022

DOI: 10.24875/RCCAR.22000019

Disponible en internet: 09-02-2023

Rev Colomb Cardiol. 2023;30(1):45-56

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2022 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Amiloidosis es un término que se refiere a un conjunto de enfermedades que se producen por la infiltración y depósito de proteínas plegadas anormalmente en los espacios extracelulares de diversos órganos, que captan específicamente la tinción rojo Congo; poseen una ultraestructura fibrilar y patrón de láminas con plegamiento beta. El subtipo particular de la enfermedad está determinado por el tipo de proteína y el órgano en el cual se depositen y de acuerdo a esto serán las manifestaciones clínicas que presente. Actualmente, se sabe que existen más de 32 proteínas diferentes (y muchas más variantes), así como casos de amiloidosis asociadas a enfermedades inflamatorias crónicas, y continuamente se agregan tipos de proteínas adicionales a esta lista; sin embargo, el 98 % de los casos se debe al depósito de fibrillas compuestas de la replicación monoclonal de la cadena liviana de inmunoglobulinas (amiloidosis AL) o de transtiretina (amiloidosis ATTR); esta última, a su vez, puede ser una forma hereditaria o salvaje¹.

Caso clínico

Paciente femenino de 67 años de edad, en seguimiento por hematología por anemia de cinco años de evolución, a quien se le realiza punción de médula ósea en la que se evidencian células plasmáticas con fenotipo alterado (> 10%) y concluye en el diagnóstico de mieloma múltiple. La analítica general y específica se resume en [tabla 1](#). Evoluciona con clínica tórpida, desarrollando signos de IC por lo que se solicita electrocardiograma ([Fig. 1](#)), ecocardiograma Doppler color ([Fig. 2](#)) y resonancia magnética nuclear cardíaca. Esta última informa: ventrículo izquierdo no dilatado, leve incremento de espesor parietal septal (12 mm), fracción de eyección de ventrículo izquierdo: 51%. IM leve, AI moderadamente dilatada. Fibrosis difusa transmural inferoseptal basal e inferoseptal medial, fibrosis subendocárdica en pared inferior de ventrículo derecho. Valores de T1 *mapping* nativo aumentados en forma difusa (valores mayores a 1110 ms). Volumen extracelular (VEC) 55%, hallazgos compatibles con AC. Por referir palpitaciones se solicita estudio holter de 24 horas ([Fig. 3](#)). Se diagnostica mieloma múltiple y AC con IC función sistólica preservada, iniciando tratamiento dirigido a ambas enfermedades. En su seguimiento presenta mejoría clínica de la función renal y cardíaca; luego de dos meses de tratamiento, las mediciones de NT-pro BNP y troponina I ultrasensible

habían descendido un 30%. En ecocardiograma control se puede objetivar mejoría de la función diastólica, progresando desde una disfunción diastólica III (flujo transmitral tipo restrictivo) a una tipo I (flujo transmitral prolongado), mejoría en Doppler tisular y parámetros de deformación longitudinal global.

Epidemiología

Se trata de una enfermedad poco frecuente, que aumenta con la edad y en ciertos subgrupos de pacientes. Datos recientes informan una prevalencia de 40.5 casos por millón de habitantes y una incidencia de 14 casos por millón de personas por año. La población de pacientes mayores de 65 años con síndrome nefrótico presenta una incidencia mayor a la de la población general. En cuanto a la prevalencia, hay resultados divergentes; sin embargo, datos más recientes comunican que la amiloidosis AL sería un poco menos frecuente que aquella por transtiretina. Entre los casos de amiloidosis AL, aquella producida por cadenas *lambda* es más frecuente. Afecta más a hombres que a mujeres y la media de edad ronda los 56 a 63 años².

Fisiopatología

Las células plasmáticas residen principalmente en la médula ósea y producen una gran variedad de anticuerpos, los cuales están compuestos por cadenas pesadas y livianas. Cuando un grupo de estas células toma un comportamiento maligno y comienza una replicación clonal, a su vez desencadena una producción excesiva de anticuerpos y las cadenas asociadas a dicho anticuerpo. A continuación, se presentan tres posibles escenarios:

- Que el clon de estas células solo tome una pequeña porción de la médula y la producción de cadenas livianas (CL) se excrete inofensivamente por la orina, lo que se denomina gammapatía monoclonal de significado incierto (que sucede en el 90% de estos casos).
- Que la invasión en la médula sea mayor y de lugar a anemia, lesiones líticas y, eventualmente, disfunción renal, lo que se denomina mieloma.
- En forma adicional a esta última situación, puede suceder que las cadenas livianas tomen un plegamiento anómalo y se depositen en los tejidos. Esta última condición se llama amiloidosis AL.

La disfunción cardíaca puede deberse a una proteotoxicidad secundaria a las cadenas livianas o los depósitos amieloides. También puede verse alteración de la membrana celular o toxicidad celular por el

Tabla 1. Análítica general y tabla de dispersión de que muestra la evolución de hemoglobina, creatininemia, troponina T y NT Pro-BNP a lo largo del tiempo

Prueba realizada	Resultado					Unidades	Valores de referencia
	Al momento del diagnóstico	Primer mes	Tercer mes	Sexto mes	Décimo sexto mes		
Hematocrito	34					%	37-47
Hemoglobina	10.6		10,7	8,6	7,8	g/dl	12-16
Uremia	42		107		210	mg/dl	Menor a 71
Creatininemia	8.3		13,1	18,3	28,4	mg/dl	0.5-0.9
Na	138					mEq/l	136-145
K	4.2					mEq/l	3.5-5.1
Cl	103					mEq/l	96-107
Clearance de creatinina	59		50.4	34		ml/min	Mujeres: de 88 a 128 ml/min
Proteínas urinarias	925, 6			163.2		mg/24 HS	Menor a 80 mg
Cadenas kappa	16.1					mg/l	3.3 a 19.4
Cadenas lambda	67.8						5.71 a 26.3
Cociente kappa/lambda	0.23						0,26-1,65
Tropononina T	16.6		6	34	51	Pg/l	0-14
NT-Pro BNP	4220	8259	2764	9746	4780	pg/ml	Menor a 125
Chagas	Negativo						
Variación hemoglobina		Variación de creatininemia					
Variación de Nt Pro-BNP		Variación de troponina T us					

crecimiento de fibrillas, y formación de oligómeros de cadenas livianas solubles. Además, las CL pueden inducir apoptosis directamente, a diferencia de las fibrillas, que no lo hacen, e inducir la señalización de MAPK, lo que da como resultado una mayor producción de especies reactivas de oxígeno, alteración de

la homeostasis del calcio, disfunción celular y, finalmente, muerte celular en cardiomiocitos adultos aislados³.

Los depósitos de amiloide AL se fijan en los tejidos y pueden provocar su disfunción y manifestaciones clínicas. Los órganos afectados con mayor frecuencia son

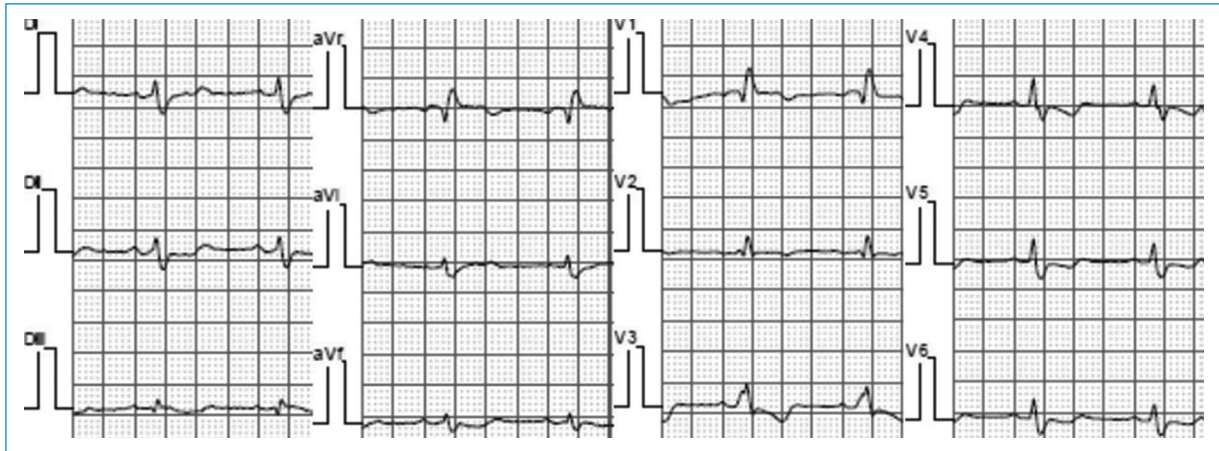


Figura 1. Electrocardiograma. Ritmo sinusal. Bajo voltaje. Bloqueo completo de rama derecha. Trastorno difuso de la repolarización. Q inferior sin criterios de fibrosis.

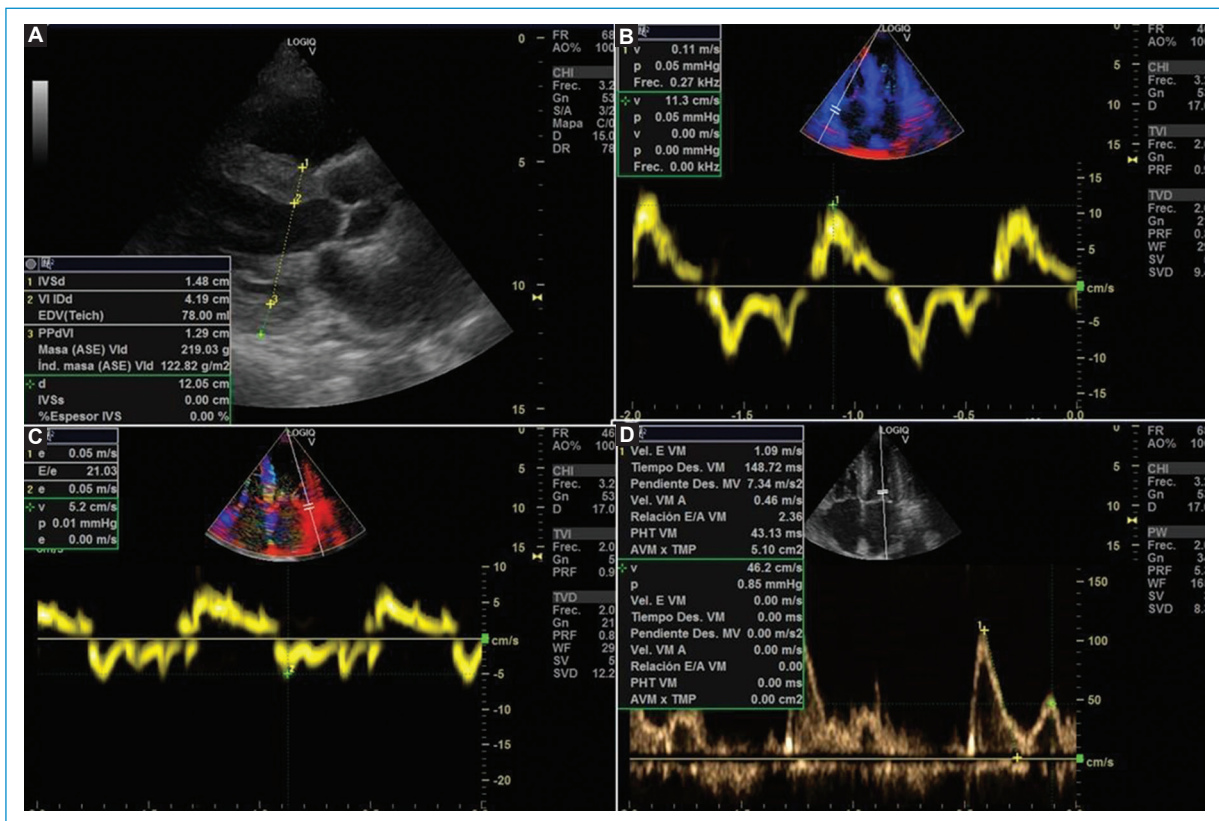


Figura 2. Ecocardiograma Doppler color. **A:** paraesternal 4 cámaras, hipertrofia concéntrica. **B:** deterioro de la función sistólica de ventrículo derecho evaluada por Doppler tisular. **C:** relación Doppler de flujo transmitral y Doppler tisular mitral lateral alterado. **D:** disfunción diastólica grado III.

los riñones (74%, que se manifiestan como albuminuria e insuficiencia renal), el corazón (60% típicamente con clínica de IC con función sistólica preservada), el tracto gastrointestinal (10-20% macroglosia, disfagia, estreñimiento,

malabsorción, hemorragia digestiva), el hígado (27%, dando aumento de enzimas hepáticas e insuficiencia hepática en estadios avanzados) y el sistema nervioso autónomo (18%, presentando disfunción autonómica

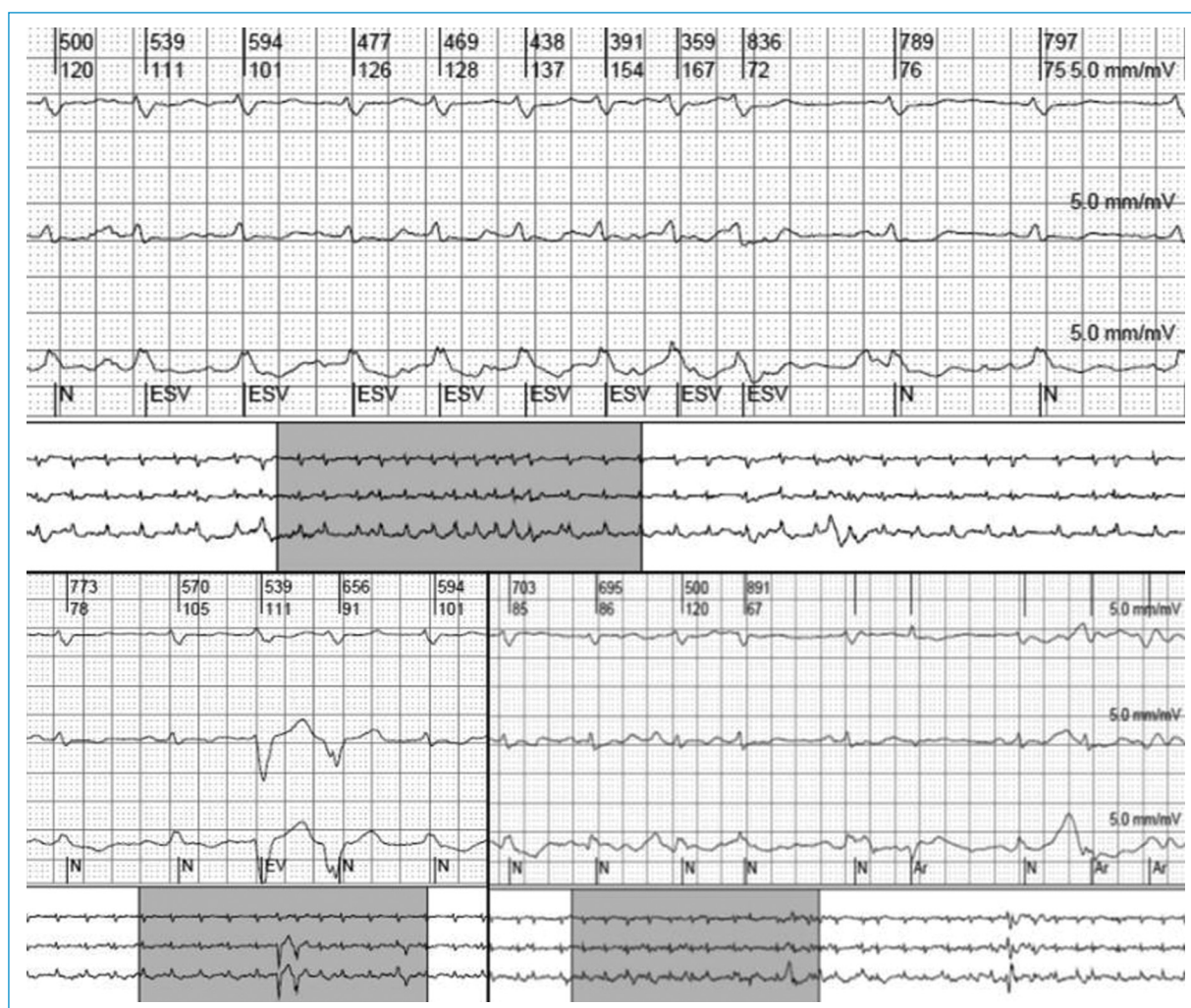


Figura 3. Holter de 24 h que informa ritmo sinusal predominante, extrasístoles supraventriculares frecuentes con episodios aislados de taquicardia auricular irregular autolimitada y extrasístoles ventriculares aisladas sin formas complejas.

periférica). En el momento del diagnóstico, el 69% de los pacientes tiene más de un órgano afectado.

Diagnóstico

Presentación clínica

La presentación clínica dependerá principalmente del mayor órgano afectado. Los principales síntomas son astenia y disnea, que debido a su pobre especificidad muchas veces retrasan el diagnóstico.

Al momento del diagnóstico, dos tercios de los pacientes presentarán afectación renal, habitualmente con proteinuria en rango nefrótico⁴.

A diferencia de la amiloidosis ATTR, la AL se caracteriza por presentar sutiles cambios estructurales en el contexto de una florida y progresiva clínica de IC. Cerca

del 50% de los pacientes tendrán afección cardíaca, manifestándose con síntomas de IC, astenia o intolerancia al ejercicio, que pueden ser acompañados por hipotensión, lo cual dificulta su manejo. Además, pueden presentar síncope, habitualmente en ejercicio, por restricción en el llenado, hipotensión y neuropatía. El compromiso cardíaco es el principal factor pronóstico ya que la causa de muerte se debe en un 75% a arritmias o IC avanzada, falleciendo alrededor de los 5 meses desde el inicio de los síntomas de IC si no se trata o a los 6 años si recibe tratamiento. Las arritmias supraventriculares son frecuentes y mal toleradas por su disfunción diastólica. Pueden afectar las arterias coronarias dando lugar a síntomas compatibles con síndrome coronario agudo.

El 20% de los pacientes mostrará enfermedad nerviosa periférica, como una polineuropatía sensitivo motora progresiva lenta, que habitualmente se manifiesta con

dolor. Comúnmente presentan síndrome del túnel carpiano. La neuropatía autonómica es una complicación grave, que se observa con síntomas gastrointestinales (gastroparesia, diarrea, constipación, sangrado oculto, malabsorción, oclusión intestinal) aunque el 80% de las veces la invasión gastrointestinal es asintomática. Impotencia sexual e hipotensión ortostática son otras formas de manifestación.

Se diagnosticará macroglosia en un 15% de los pacientes. La afectación hepática suele verse como hepatomegalia y aumento de la fosfatasa alcalina sin signos de insuficiencia hepática. Pueden verse algunos signos de hipoesplenismo como cuerpos de Howell-Jolly junto a trombocitopenia. La expresión clínica de la afectación pulmonar resultará en insuficiencia respiratoria o nódulos en la forma localizada.

Cuando aparezca la expresión articular será una poliartropatía progresiva simétrica y bilateral, que en el caso de afectar la articulación del hombro aparece el signo patognomónico de la hombrera. La afectación muscular usualmente se asocia a compromiso cardíaco concomitante, y da el aspecto de persona atlética.

También pueden verse afectadas glándulas endocrinas dando como resultado síndrome de Sjögren, o insuficiencia adrenal o tiroidea. También se ha evidenciado en amiloidosis AL un mayor riesgo de sangrado, ya sea por la afectación vascular, déficit de factores de coagulación o aumento de proteínas fibrinolíticas⁵.

En la [tabla 2](#) se resumen los principales signos y síntomas.

Exámenes complementarios

El diagnóstico de amiloidosis AL debe iniciarse solicitando cadenas ligeras libres de suero (*kappa* y *lambda*) y electroforesis de proteínas séricas y urinarias con inmunofijación. Como es sabido, la presencia de cadenas ligeras por sí sola no es específica para amiloidosis AL porque 20% de los pacientes con ATTR tienen una gammapatía monoclonal de significado incierto.

En la [tabla 3](#) se presentan las principales recomendaciones en el tamizaje diagnóstico de amiloidosis AL.

Exámenes de laboratorio. Histopatología

El diagnóstico definitivo será la detección directa de material amiloide a través de un test de rojo Congo positivo de tejido afectado, preferentemente en forma no invasiva de tejido graso abdominal, recto o glándulas salivales, y de ser necesario (alta sospecha y resultado negativo) el órgano que clínicamente muestre

Tabla 2. Resumen de los principales signos y síntomas

Sistema evaluado	Forma de manifestación habitual
Principales síntomas	Astenia y disnea de esfuerzo
Cardiovascular	Astenia o disnea de esfuerzo, intolerancia al ejercicio, hipotensión arterial, síncope Eventualmente con la evolución de la enfermedad también desarrollará signos de congestión pulmonar y sistémica
Renal	Proteinuria, síndrome nefrótico
Nervioso	Polineuropatía sensitivo-motora progresiva lenta, neuropatía autonómica, síndrome del túnel carpiano, estenosis espinal
Digestivo	Macroglosia, hepatomegalia, hipoesplenismo
Respiratorio	Insuficiencia respiratoria, nódulos pulmonares
Osteoarticular	Poliartropatía progresiva simétrica y bilateral
Sistema endocrino	Síndrome de Sjögren o insuficiencia adrenal o tiroidea
Hemostasia y coagulación	Fragilidad vascular, déficit de factores de coagulación o aumento de proteínas fibrinolíticas (sangrados espontáneos, equimosis)

Tabla 3. Recomendaciones generales para el manejo de un paciente bajo sospecha de amiloidosis

Recomendaciones

- Confirmación en el tejido mediante biopsia y tinción con rojo Congo con la característica birrefringencia verde bajo luz polarizada.
- Confirmación mediante microscopía electrónica en el tejido de biopsia.
- Tipificación de la proteína mediante espectrometría de masa.
- Tipificación de la proteína mediante inmunomicroscopía óptica y/o electrónica, en la medida que haya anticuerpos confiables.
- Medición de las cadenas livianas libres séricas para evaluación de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales.
- Inmunofijación sérica y urinaria para la evaluación de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales.
- Medición de las cadenas livianas libres séricas, más la inmunofijación sérica y urinaria para la evaluación de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales.
- Demostración de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales mediante la demostración de plasmocitos clonales por la técnica más sensible disponible en la médula ósea para el diagnóstico de amiloidosis de tipo AL.

compromiso. Las partes que sean positivas para rojo Congo deben correlacionarse con inmunohistoquímica o realizarse inmunofluorescencia directa, siendo preferible esta última por mayor tasa de éxito. En los casos

que las pruebas rutinarias de inmunofluorescencia directa y/o inmunohistoquímicas no pueden tipificar definitivamente los depósitos de amiloide, la microdissección láser y el análisis proteómico basado en espectrometría de masas es una herramienta precisa y útil.

Biomarcadores

La Clínica Mayo recomienda de manera estandarizada dosificar la porción amino-terminal de péptido natriurético tipo B (NT pro BNP) y troponina ultrasensible (TnT us) y en 2012 incorporó la presencia de cadenas libres.

La combinación de NT pro BNP, TnT us y función renal también es útil en su estratificación. A su vez, la combinación de TnT us y dos parámetros derivados del *strain* cardíaco permiten una exactitud diagnóstica de aproximadamente el 98% sobre afección cardíaca en pacientes con amiloidosis AL^{6,7}.

Otros biomarcadores novedosos (orientados a la fibrosis cardíaca), como la porción soluble de STS2 (sSTS2) y la galactina 3 pueden ser utilizados, pero solo el sSTS2 se comporta como marcador independiente de supervivencia en la amiloidosis AL⁸.

Electrocardiograma

La afectación del sistema de conducción es más común en la amiloidosis por transtiretina. Cambios característicos son el bajo voltaje frontal, especialmente si en otros exámenes como en el ecocardiograma, hay signos de hipertrofia y ondas Q en precordiales (aunque también pueden verse en derivaciones del plano axial) con un patrón conocido como pseudoinfarto o pseudofibrosis, el cual tiene implicaciones negativas en el pronóstico señalando menor supervivencia a un año y mayor impacto estructural⁹. Pueden observarse ectopias supraventriculares y ventriculares, siendo la arritmia más frecuente la fibrilación auricular y el *flutter* auricular (20%), habitualmente con trastornos de conducción (PR prolongado, bloqueo AV completo en 3%, trastornos de conducción intraventricular inespecíficos)¹⁰.

Holter y cambios electrofisiológicos

Puede observarse disminución de la variabilidad por disfunción autonómica, y arritmias de todo tipo. Tanto el nódulo sinusal como auriculoventricular suelen estar preservados, los tiempos infrahisianos usualmente son prolongados, mayores a 55 ms, lo cual es un predictor de muerte súbita^{11,12}.

Ecocardiograma

Lo característico de esta enfermedad es que el infiltrado afecta aurículas y tabique interauricular, aumento simétrico del espesor parietal ventricular derecho e izquierdo con un aspecto brillante moteado tipo granular y sistema de conducción. Los cambios para comenzar a considerar el diagnóstico diferencial de AC son la relación $Ee' > 9.6$, el volumen auricular izquierdo indexado y la disminución en la fracción de contractilidad miocárdica o fracción de acortamiento. Además, entre otros parámetros habituales pueden citarse el índice de excentricidad o espesor parietal relativo, —ya que el fenotipo habitual en los pacientes con AC es de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) concéntrica—, y el engrosamiento difuso valvar¹³.

Inicialmente, disminuye la complacencia auricular y aumenta la presión intraauricular, lo que lleva a que se ocupe menor tiempo tanto en el llenado ventricular como en el auricular. El descenso del llenado diastólico precoz es compensado por un enérgico llenado diastólico final, lo que, en estadios avanzados de la enfermedad, se traduce en una pseudonormalización del patrón. Por otro lado, otros autores han observado que la progresión de la enfermedad conlleva deterioro precoz de la diástole, pero no puede diferenciarse si este cambio se debe al envejecimiento normal celular. Es decir, que pueden observarse un patrón transmitral tipo pseudonormal, más habitual, o un patrón prolongado, el cual deberá diferenciarse de los cambios producidos por el envejecimiento. Otro aspecto a considerar es la afectación de la válvula mitral, ya que se ha observado una alta prevalencia de insuficiencia mitral que altera el patrón de llenado ventricular. Conforme avanza la enfermedad también se observan cambios en el patrón de las venas pulmonares. La evaluación de la función diastólica se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y puede ser utilizada en su seguimiento^{14,15}.

Resonancia magnética (RM)

Permite distinguir el fenotipo de miocardiopatía hipertrofica concéntrica, ya que se sabe que la AC tipo AL suele presentarse con forma simétrica, no así su homóloga por transtiretina (TTR)²². En la AC, el espacio extracelular expande su presencia con base en el depósito amiloide, lo que conduce a mayor concentración de gadolinio y, por tanto, a mayor realce tardío (RTG) en forma subendocárdica difusa o transmural¹⁶.

El mapeo en T1 antes de la administración de contraste (llamado T1 nativo) puede utilizarse para medir la señal intrínseca del miocardio, que, emparejado con

Tabla 4. Resumen de los principales estudios complementarios

Histopatología	Rojo Congo positivo de tejido afectado, inmunohistoquímica o inmunofluorescencia, estudio genético, espectrometría de masas
Laboratorio específico	Medición cuantitativa de cadenas ligeras libres de inmunoglobulina en suero, detección cualitativa de cadenas ligeras monoclonales en suero u orina utilizando electroforesis de inmunofijación y biopsia de médula ósea con citometría de flujo o inmunohistoquímica
Laboratorio y estudios complementarios generales	Riñón: análisis de orina en 24 h, creatininemia, nitrógeno ureico; Corazón: ECG, ecocardiograma, RMN, gammagrafía, TnT us, NT pro-BNP; hígado: hepatograma; pulmón: Rx o tomografía de tórax, pruebas de función pulmonar; Gl: albuminemia, hemoglobina (anemia), biopsia

Gl: gastrointestinal; ECG: electrocardiograma; RMN: resonancia magnética nuclear; TnT us: troponina T ultrasensible; NT Pro BNP: porción amino terminal del péptido natriurético cerebral; Rx: radiografía.

el estudio posterior a la administración de gadolinio, puede utilizarse para calcular el VEC. Tanto el T1 nativo como el VEC están aumentados en amiloidosis AL o por TTR, incluso el T1 nativo parece estar aumentado antes que la evidente HVI, la RTG o los biomarcadores, y puede utilizarse en pacientes con deterioro importante de la función renal. Por otra parte, T1 es mayor en pacientes con amiloidosis AL, mientras que en su homólogo por TTR el VEC es preponderante¹⁷.

También es útil una señal de alta intensidad en T2, influenciada por el edema tisular. La señal en T2 se encuentra incrementada tanto en amiloidosis AL como por TTR, siendo más relevante en la primera, lo que da una idea de su fisiopatología¹⁸.

Gammagrafía ósea con radionucleótidos

El aporte principal es para la amiloidosis por TTR, ya que posee un alto valor predictivo positivo para ésta, y es menos útil con resultados intermedios.

Puede utilizarse el centellograma óseo para cuantificar la captación cardíaca del radiotrazador (habitualmente Tc-pirofosfato, TC-DPC, Tc hidroxymethylene DP). La evaluación se realiza en forma semicuantitativa, comparando la intensidad cardíaca con las costillas (método de Perugini) o con la región corazón/pulmón contralateral.

Tomografía por emisión de positrones

Se trata de una herramienta emergente para el diagnóstico de AC. Ciertos trazadores tienen afinidad por las proteínas plegadas tipo Beta e identifican el depósito amiloide independientemente del precursor, además de que tienen la ventaja de ser métodos cuantitativos¹⁹.

En la [tabla 4](#) se presentan los estudios complementarios básicos a solicitar según el orden de complejidad, a sabiendas de que estos pueden ser útiles en el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad. En la [tabla 5](#) se resumen los principales hallazgos de los estudios complementarios orientativos hacia la AC. En la [figura 4](#)²⁰ se presenta un algoritmo diagnóstico simplificado propuesto por el Grupo de trabajo de enfermedades del miocardio y pericardio de la Sociedad Europea de Cardiología. Del análisis se desprende que, de existir alta sospecha de este subtipo de enfermedad, la RM aporta más información que la gammagrafía y, acorde con la disponibilidad de estudios complementarios, este algoritmo podría simplificarse sin la utilización de la misma.

Evaluación pronóstica

Para la evaluación estandarizada de pacientes con amiloidosis AL, la Clínica Mayo propone la utilización de TnT, NT-proBNP y técnicas de imagen^{21,22}. Como se mencionó previamente, T1 nativo y la intensidad en T2 también aportan información pronóstica útil en este subtipo de la enfermedad.

Seguimiento

Si bien el NT-proBNP y los datos aportados por la ecocardiografía son los más utilizados en la actualidad, los mismos no identifican o cuantifican directamente la proteína amiloidogénica, sino sus consecuencias. Por lo tanto, la RM pareciera ser la técnica ideal, aunque contrasta por su menor disponibilidad.

Tratamiento

El tratamiento puede orientarse hacia la enfermedad de base o a sus diversas consecuencias en los sistemas implicados. Se hará hincapié en el sistema cardiovascular ya que presenta notables diferencias respecto de otras causas de IC. Por su impacto sistémico, esta enfermedad suele acompañarse de insuficiencia renal, síndrome nefrótico, hipotensión y disfunción autonómica, lo cual complica el manejo de la IC. Debe realizarse un seguimiento cercano del medio interno, función renal

Tabla 5. Principales aportes específicos y orientativos de los estudios complementarios habituales en el diagnóstico de amiloidosis cardiaca

Estudios complementarios	Hallazgo sugestivo de amiloidosis	
Electrocardiograma	Bajo voltaje, patrón pseudoinfarto o pseudofibrosis, fibrilación auricular, bloqueo aurículo-ventricular de alto grado	
Ecocardiograma	Cambios estructurales	Hipertrofia ventricular con espesor mayor a 12 mm sin causa que lo justifique, cavidad pequeña, distribución simétrica. Aspecto granular. Espesor parietal relativo aumentado, usualmente mayor a 60
	Ventrículo derecho	Espesor aumentado (mayor a 5 mm), función sistólica disminuida (TAPSE <19)
	Aurículas	Engrosamiento tabique interauricular, ambas aurículas y su dilatación
	Función diastólica	Disfunción grado 2 o mayor. Relación E/e _a aumentada (usualmente mayor a 11). La Velocidad de propagación suele ser normal (por ventrículo pequeño)
	Velocidad Doppler tisular	Disminuidas, menores a 8 o incluso 5 cm, relación diástole temprana/tardía (e _a /a _x) disminuye con la progresión de la enfermedad
	Función sistólica	Normal a leve disminución (afectación en estadios avanzados)
	Deformación longitudinal global	Afectación basal con relativa conservación apical (< -15). Relación <i>strain</i> longitudinal ápex/base > 2.9
Resonancia magnética nuclear	Fenotipo	Hipertrófico, simétrico o asimétrico.
	Sin utilización de contraste	Mapeo en T1 nativo; señal en T2, marcador de edema tisular
	Con utilización de contraste	Determinación del VEC, distribución del realce tardío
Centellograma óseo	Comparación con estructuras óseas aleatorias por método de Perugini, escala del 0 al 3 Comparación con la región contralateral	

y clínica de los pacientes, indicarse una dieta reducida en sodio y pesarse diariamente para hacer seguimiento domiciliario de la volemia.

La utilización de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina suele ser mal tolerada y empeora los síntomas, y si bien el estudio PARAGON demostró beneficio en ciertos subgrupos para la utilización de sacubitrilo/valsartán, no se recomienda su uso generalizado.

Existe controversia respecto a la indicación de CDI ya que se sabe que no modifica el curso de la enfermedad, pero esto no ha sido evaluado en estudios aleatorizados en AC tipo AL; sin embargo, en vista de los últimos avances, existen subgrupos que podrían beneficiarse y se propone un sistema subcutáneo para disminuir el umbral de descarga²³.

El uso de betabloqueadores (BB) es inseguro debido a la tendencia a hipotensión y neuropatía de estos pacientes; además, el gasto cardiaco relativamente fijo depende de la taquicardia como mecanismo de

compensación, Por consiguiente, de ser necesario su uso, se recomienda en la dosis más baja posible.

Los calcioantagonistas cronotrópico-negativos (verapamilo y diltiazem) suelen ser poco tolerados por su efecto inotrópico negativo intrínseco y vasodilatador, y, además, se ha observado afinidad por las proteínas amiloides lo que prolonga y determina incertidumbre en sus efectos adversos^{24,25}. Tanto las frecuencias cardiacas bajas (menos de 60-80 latidos por minuto) como elevadas (mayores a 110-120) son mal toleradas.

Respecto al uso de digoxina es preferible en lugar de los BB en el contexto de un manejo agudo de fibrilación auricular de alta respuesta ventricular manteniendo dosis baja, tanto de carga como mantenimiento (< 0,8 ng/dl) y monitorizar frecuentemente la función renal, los electrolitos y la digoxinemia. Si bien se piensa que mantener el ritmo sinusal y preservar la fisiología normal trae beneficios en el contexto de la fisiología restrictiva, esto no ha sido comprobado en estudios a largo plazo²⁶. Además, la contribución auricular en el llenado restrictivo es menor y existe una alta tasa de

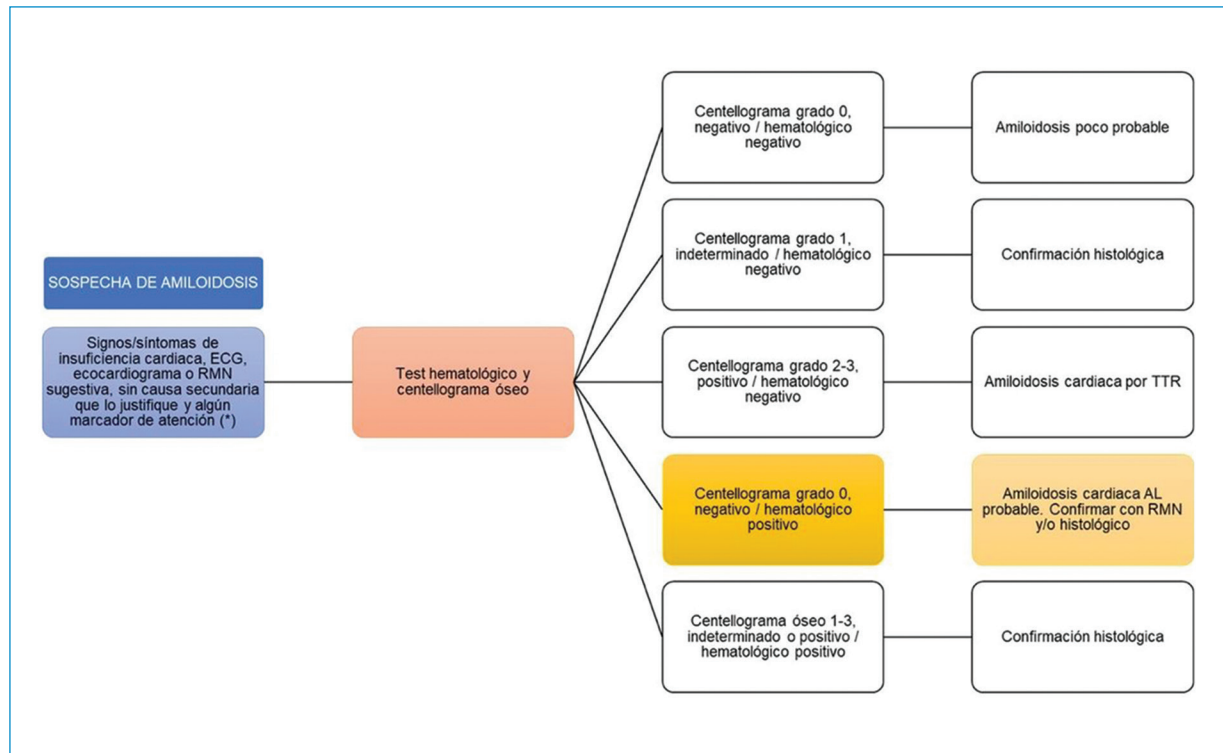


Figura 4. Algoritmo diagnóstico simplificado. Adaptada de García-Pavía P et al.²⁰.

*Los marcadores de atención o banderas rojas de amiloidosis son signos de alta sospecha de la enfermedad como paciente mayor de 65 años con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada, disfunción autonómica o sensitivo-motora, proteinuria o insuficiencia renal sin causa aparente, hematomas, strain con predominio de afectación basal, ECG con bajo voltaje, pseudofibrosis, trastornos de la conducción AV. ECG: electrocardiograma. RM: resonancia magnética.

recidiva en el caso de reversión a ritmo sinusal. Como antiarrítmico debe pensarse en amiodarona y, en el caso de no poder establecerse un control eficaz, la ablación del nódulo AV e implantación de marcapaso puede ser una opción²⁷.

Estos pacientes tienen un riesgo trombótico mayor, con la formación de trombos en la orejuela izquierda incluso en ritmo sinusal, por lo que en presencia de arritmias auriculares deben ser anticoagulados independientemente de su nivel de CHA₂DS₂-VASc u otros parámetros, como la velocidad de vaciado de la orejuela izquierda (que si bien se relaciona con aumento de eventos tromboembólicos, no debe guiar el tratamiento), y en el caso de fibrilación auricular en la cual se decida control del ritmo, debe hacerse previamente un ecocardiograma transesofágico. Por otro lado, debe cotejarse su riesgo de sangrado aumentado por mayor fragilidad capilar (incluso intestinal) o deficiencia de factor X, que incluso pueden contraindicar su anticoagulación.

Respecto al tipo de anticoagulante, existe evidencia tanto del uso de antivitamina K y anticoagulantes directos con similar eficacia y riesgos de sangrado, por lo que la decisión deberá ser tomada en forma interdisciplinaria²⁸⁻³⁰. En pacientes con disfunción autonómica grave e hipotensión sintomática puede utilizarse midodrina, iniciando 2,5 mg 3 veces por día, hasta una dosis de 10 mg, 3 veces por día³¹.

Una piedra angular en el tratamiento consiste en el mantenimiento de la euvolemia. El derrame pleural recidivante suele ser una constante, por lo que debe plantearse pleurocentesis, pleurodesis y colocación de tubos de drenaje en caso de complicación aguda o que la magnitud del mismo empeore los síntomas. Los edemas en las extremidades inferiores resultan beneficiados de la utilización de medias de compresión. Cuando estos son recidivantes o ante síntomas de congestión, deben utilizarse diuréticos del asa, solos o combinados con otro tipo de diurético (en este sentido, los antagonistas del receptor aldosterónico

tienen beneficio clínico comprobado devenido del estudio TOPCAT). Sin embargo, estos fármacos pueden producir disminución del gasto cardiaco.

Pueden presentarse insuficiencia renal, síndrome nefrótico e incluso llegar a la necesidad de diálisis sanguínea o peritoneal (estas con similar supervivencia). En algunos casos puede indicarse trasplante renal, cuando la remisión hematológica haya estado presente por al menos un año.

Debido a su habitual presencia de trastornos de la conducción auriculoventricular (AV), muchos pacientes presentan indicaciones clásicas para colocación de marcapaso o, en otras ocasiones, si se presentase bradicardia sintomática por neuropatía autonómica, en cualquier caso siempre se preferirá su modalidad bicausal para mantener la sincronía AV y la contribución auricular al llenado del ventrículo restrictivo. El trasplante cardiaco no es considerado una estrategia frecuente, debido al impacto sistémico de la enfermedad con otros órganos afectados, además del corazón trasplantado, lo cual aumenta la mortalidad en la espera del órgano y la mortalidad posterior.

Recientemente se han introducido los inhibidores del cotransportador sodio/glucosa para el manejo de la enfermedad y tienen relevancia tanto en el contexto de fracción de eyección reducida como preservada, independientemente de la presencia de diabetes *mellitus* tipo 2. A la luz de recientes ensayos clínicos y estudios sobre su mecanismo de acción, tienen beneficios particulares en la enfermedad, como no producir hipovolemia, bradicardia ni hipotensión significativas, aunque a la fecha se carece de estudios aleatorizados específicos en dicha enfermedad³²⁻³⁴.

Conclusiones

La AC tipo AL es una enfermedad poco frecuente sobre la cual están dándose importantes avances tanto diagnósticos como terapéuticos. Su identificación precoz traerá beneficio al paciente ya que el tratamiento radica principalmente en conocer la enfermedad de base y sostén de la IC, que constituye el principal factor pronóstico. El diagnóstico se basa en la identificación en sangre y orina de cadenas livianas, apoyado de su tipificación e imágenes cardiacas concordantes, y raras veces es necesaria la biopsia en la actualidad. La gammagrafía ósea es un método que aporta información para descartar su homóloga por transtirretina.

Agradecimientos

A la Sociedad Colombiana de Cardiología y a los integrantes de los servicios de cardiología de los Hospitales El Carmen y Ramón Carrillo.

Financiamiento

Los autores declaran que no se recibió financiamiento para la realización del mismo.

Conflicto de intereses

No existen conflicto de intereses en ninguno de los autores.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Ryśavá R. AL amyloidosis: advances in diagnostics and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(9):1460-66.
- Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv*. 2018;2(10):1046-53.
- Koh Y. AL amyloidosis: advances in diagnosis and management. *Blood Res*. 2020;55(S1):S54-7.
- Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203-12.
- Bajwa F, O'Connor R, Ananthasubramaniam K. Epidemiology and clinical manifestations of cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2021;10:1007.
- Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):989-95.
- Nicol M, Baudet M, Brun S, Harel S, Royer B, Vignon M, et al. Diagnostic score of cardiac involvement in AL amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(5):542-8.
- Dispenzieri A, Gertz MA, Saenger A, Kumar SK, Lacy MQ, Buadi FK, et al. Soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2), but not galactin-3, adds to prognostication in patients with systemic AL amyloidosis independent of NT-proBNP and troponin T. *Am J Hematol*. 2015;90:524-8.
- Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The conduction system in cardiac amyloidosis. Clinical and pathologic features of 23 patients. *Am J Med*. 1977;62(5):677-86.
- Zhao L, Li J, Tian Z, Fang Q. Clinical correlates and prognostic values of pseudoinfarction in cardiac light-chain amyloidosis. *J Cardiol*. 2016;68(5):426-30.
- Palladini G, Malamani G, Cò F, Pistorio A, Recusani F, Anesi E, et al. Holter monitoring in AL amyloidosis: prognostic implications. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24(8 Pt 1):1228-33.
- Reisinger J, Dubrey SW, Lavalley M, Skinner M, Falk RH. Electrophysiologic abnormalities in AL (primary) amyloidosis with cardiac involvement. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(4):1046-51.

13. Pagourelis ED, Mirea O, Duchenne J, Van Cleemput J, Delforge M, Bogaert J, et al. Echo parameters for differential diagnosis in cardiac amyloidosis: a head-to-head comparison of deformation and nondeformation parameters. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):e005588.
14. Rique A, Martel H, Piazzai C, Mancini J, Gravier R, Arregle F, et al. Ejection fraction basal strain ratio (EFBSR), a new accurate echocardiographic deformation parameter to screen cardiac amyloidosis among hypertrophic cardiopathies. *Eur Heart J*. 2021;42 (Suppl. 1) ehab724.03.
15. Yingchoncharoen T, Phelan D, Klein AL. Amiloidosis cardiaca: características ecocardiográficas. En: Roberto M. Lang, Steven A. Goldstein, Itzhak Kronzon, Bijoy K. Khandheria, Victor Mor-Avi: *Tratado de ecocardiografía* (2ª. edición), ciudad autónoma de Buenos Aires, Ediciones Journal; 2019, p. 373-8.
16. Knight DS, Zumbo G, Barcella W, Steeden JA, Muthurangu V, Martinez-Naharro A, et al. Cardiac structural and functional consequences of amyloid deposition by cardiac magnetic resonance and echocardiography and their prognostic roles. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(5):823-33.
17. Pan JA, Kerwin MJ, Salerno M. Native T. Mapping, extracellular volume mapping, and late gadolinium enhancement in cardiac amyloidosis: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(6):1299-310.
18. Ridouani F, Damy T, Tacher V, Derbel H, Legou F, Sifaoui I, et al. Myocardial native T2 measurement to differentiate light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis and assess prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):58. Published 2018 Aug 16.
19. Martinez-Naharro A, Baksj AJ, Hawkins PN, Fontana M. Diagnostic imaging of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(7):413-26.
20. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucati A, Burazor I, 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(16):1554-68. doi:10.1093/eurheartj/ehab072.
21. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3751-7.
22. Santostefano M, Zanchelli F, Zaccaria A, Poletti G, Fusaroli M. The ultrastructural basis of renal pathology in monoclonal gammopathies. *J Nephrol*. 2005;18(6):659-75.
23. Varr BC, Zarafshar S, Coakley T, Liedtke M, Lafayette RA, Arai S, et al. Implantable cardioverter-defibrillator placement in patients with cardiac amyloidosis. *Heart Rhythm*. 2014;11(1):158-62.
24. Giancaterino S, Urey MA, Darden D, Hsu JC. Management of arrhythmias in cardiac amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(4):351-61.
25. Gertz MA, Skinner M, Connors LH, Cohen AS, Kyle RA. Selective binding of nifedipine to amyloid fibrils. *Am J Cardiol*. 1985;55(13 Pt 1):1646.
26. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation*. 1981;63(6):1285-8.
27. Mints YY, Doros G, Berk JL, Connors LH, Ruberg FL. Features of atrial fibrillation in wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: a systematic review and clinical experience. *ESC Heart Fail*. 2018;5(5):772-9.
28. Dubrey S, Pollak A, Skinner M, Falk RH. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Br Heart J*. 1995;74(5):541-4.
29. Feng D, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2009;119(18):2490-7.
30. Cheung CC, Roston TM, Andrade JG, Bennett MT, Davis MK. Arrhythmias in cardiac amyloidosis: challenges in risk stratification and treatment. *Can J Cardiol*. 2020;36(3):416-23.
31. Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, Cavenagh J, Hawkins S, Kazmi M. Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol*. 2015;168:186-206.
32. O'Meara E, McDonald M, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFpEF, and Tafamidis in Amyloidosis. *Can J Cardiol*. 2020;36(2):159-69.
33. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Oct 14. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
34. Danzmann LC, Zimmer JRC, Tscheika AP. Heart failure with preserved ejection fraction and cardiac amyloidosis: implications for treatment. *ABC Heart Fail Cardiomyop*. 2021;1(2):98-102.