



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA**

Avances en el diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca.

Trabajo de Titulación para optar al título de Médico General

Autor:

Guerrero Muñoz Leslie Cristina

Tutor:

Dr. Carlos Montenegro

Riobamba, Ecuador. 2024

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, Leslie Cristina Guerrero Muñoz, con cédula de ciudadanía 0605099480, autor (a) (s) del trabajo de investigación titulado: **AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA AMILOIDOSIS CARDIACA.**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 28 de junio de 2024.



Guerrero Muñoz Leslie Cristina
C.I: 0605099480

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado del trabajo de investigación **AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA AMILOIDOSIS CARDIACA.**, presentado por Guerrero Muñoz Leslie Cristina, con cédula de identidad número 0605099480, emitimos el DICTAMEN FAVORABLE, conducente a la APROBACIÓN de la titulación. Certificamos haber revisado y evaluado el trabajo de investigación y cumplida la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba, 28 de junio de 2024.

Dr. Patricio Vásquez
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



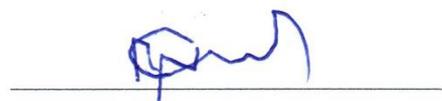
Dr. Edwin Choca
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Sergio Chimbolema
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Carlos Montenegro
TUTOR



CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA AMILOIDOSIS CARDIACA, presentado por Guerrero Muñoz Leslie Cristina, con cédula de identidad número 0605099480, bajo la tutoría de Dr. Carlos Montenegro; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 28 de junio de 2024.

Dr. Patricio Vásconez
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Edwin Choca
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Sergio Chimbolema
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



CERTIFICADO ANTIPLAGIO



Comisión de Investigación y Desarrollo
FACULTAD DE CIENCIAS
DE LA SALUD



Riobamba, 24 de junio del 2024
Oficio N°009-2024-1S-TURNITIN -CID-2024

Dr. Patricio Vásquez
DIRECTOR CARRERA DE MEDICINA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNACH
Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por el **Dr. Carlos Montenegro**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N°1227-D-FCS-ACADÉMICO-UNACH-2023, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa TURNITIN, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos de los estudiantes	% TURNITIN verificado	Validación	
					Si	No
1	1227-D-FCS-20-12-2023	Avances en el diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca	Guerrero Muñoz Leslie Cristina	5	x	

Atentamente



PhD. Francisco Javier Ustariz Fajardo
Delegado Programa TURNITIN
FCS / UNACH
C/c Dr. Vinicio Moreno – Decano FCS

DEDICATORIA

Dedico este nuevo logro en mi vida y carrera a mis padres, Sandra y Juan Carlos, quienes confiaron en mí y me entregaron su amor, sacrificio y apoyo incondicional siendo uno de los pilares que dieron la posibilidad de seguir adelante en este camino y ahora poder ver el fruto de aquello.

A mi hermana Karla, por ser a quien acudí muchas veces en busca de un consejo, opinión o a quien simplemente le contaba cómo me iba día a día, mis miedos y alegrías, además de ser una de las principales razones para no rendirme.

A mi pareja, Diego, por en poco tiempo haberse convertido en fuente una de apoyo, amor y conocimiento, de quien he aprendido mucho y espero aprender más, de las mejores personas que pude conocer.

Y a mí misma, con este logro demostrarme que soy capaz de lograr todo lo que me proponga, por nunca rendirme y por mantenerme enfocada en mis metas.

Este proyecto es resultado del esfuerzo conjunto y el amor de quienes han creído en mí.

AGRADECIMIENTO

A mi estimado tutor, Dr Carlos Montenegro, por brindarme conocimiento, paciencia y estar pendiente durante todo este proceso. Con su orientación, consejos, recomendaciones se ha logrado que este trabajo de investigación salga de la mejor manera, además de inspirarme como futura profesional.

A los distinguidos docentes de la carrera de medicina de la Universidad Nacional de Chimborazo que han recorrido conmigo este camino, formándome desde las bases hasta ahora, siempre recordare con cariño el paso por las aulas.

Al Hospital Carlos Andrade Marín por darme el mejor año de internado, permitiéndome conocer nuevas personas, darme experiencias inolvidables y por ser el lugar donde comprendí el tipo de profesional que quiero llegar a ser, además de siempre exigirme a mí misma un poco más, enseñándome de lo que soy capaz.

Con gratitud

Leslie Guerrero

ÍNDICE GENERAL:

DERECHOS DE AUTORÍA

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

CERTIFICADO ANTIPLAGIO

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS.

RESUMEN

ABSTRACT

CAPÍTULO I. INTRODUCCION..... 14

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO..... 16

2.2 Amiloidosis..... 16

2.3 Fisiopatología de las amiloidosis..... 16

2.3.1 Formación de fibrillas amiloides 16

2.4 Clasificación de las Amiloidosis 17

2.5 Epidemiología de la amiloidosis sistémica y cardiaca 18

2.5.1 Ecuador..... 19

2.6 Clínica común de las amiloidosis 19

2.6.1 Cuando sospechar de amiloidosis..... 20

2.7 Amiloidosis Cardiaca (AC) 20

2.7.1 Clasificación Amiloidosis Cardiaca 21

2.8 Fisiopatología Amiloidosis Cardiaca..... 21

2.8.1 ATTR..... 21

2.8.2	AL.....	21
2.9	Factores de riesgo para desarrollar amiloidosis cardiaca	22
2.10	Clínica de la Amiloidosis Cardiaca	22
2.10.1	Manifestaciones Cardiovasculares de la Amiloidosis Cardiaca	22
2.11	Diagnóstico de la Amiloidosis Cardiaca	23
2.11.1	Sospecha Diagnostica.....	23
2.11.2	Electrocardiograma y Ecocardiograma	23
2.11.3	Biomarcadores	25
2.11.4	Gammapatía monoclonal.....	25
2.11.5	Resonancia magnética	25
2.11.6	Biopsia.....	26
2.11.7	Checklist de sospecha diagnostica.....	26
2.11.8	Red de Amiloidosis	27
2.12	Opciones Terapéuticas para la Amiloidosis Cardiaca	28
2.12.1	Tratamiento específico AL	29
2.12.2	Tratamiento específico ATTR.....	29
2.12.3	Tratamiento para la congestión.....	30
2.12.4	Trastornos de la conducción y ritmos ventriculares	30
2.12.5	Desfibrilador cardiaco implantable (DAI).....	30
2.12.6	Trasplante de corazón.....	30
2.13	Pronóstico de los Pacientes.....	31
3.	CAPÍTULO III. METODOLOGIA.....	32
3.2	Tipo de Investigación.	32
3.3	Diseño de Investigación.....	32
3.4	Técnicas de recolección de Datos.....	32
3.4.1	Criterios de Inclusión:	33

3.4.2	Criterios de exclusión	33
3.5	Selección de artículos	33
3.6	Consideraciones Éticas	34
3.7	Algoritmo de artículos seleccionados.....	35
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN		36
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES		55
BIBLIOGRAFÍA		58
ANEXOS		60

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1: Clasificación de amiloidosis según la proteína alterada.....	17
Tabla 2: Requisitos para Red de Amiloidosis	27
Tabla 3: Pronóstico según biomarcadores	31
Tabla 4: Artículos Seleccionados	36

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Checklist sospecha amiloidosis.....	26
---	----

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1: Algoritmo Amiloidosis Fuente: (13).....	28
Ilustración 2: Signo de Manzana Verde Fuente: KidneyPathology (2019).....	60
Ilustración 3: Signos y síntomas Amiloidosis Fuente: (6).....	60
Ilustración 4: Macroglosia y Signo Palpebral Fuente: (10).....	61
Ilustración 5: Fisiopatología Amiloidosis Fuente: (12).....	61
Ilustración 6: EKG en Amiloidosis Cardíaca Fuente: Cheng, 2012.....	62
Ilustración 7: ECOCARDIOGRAMA AMILOIDOSIS CARDÍACA Fuente: (9)	62
Ilustración 8: Biopsia amiloidosis Cardíaca Fuente: (12)	63

RESUMEN

La amiloidosis cardiaca es una enfermedad causada por el depósito de proteínas amiloides en tejido cardiaco alterando su función, lo que la vuelve compleja tanto en su diagnóstico como en su tratamiento.

La heterogeneidad en la clínica la vuelve una enfermedad infravalorada a nivel mundial. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado técnicas diagnósticas que ayuden a su sospecha, las llamadas “Banderas rojas” para amiloidosis cardiaca las cuales deben ser tomadas en cuenta incluso en el primer nivel de atención. La sospecha de esta patología se compone de datos clínicos (Antecedentes como Síndrome del túnel carpiano bilateral, signos sistémicos como una fácil formación de hematomas, macroglosia, signos de insuficiencia cardiaca o pérdida de peso involuntaria) y hallazgos en exámenes específicos como estudios de imagen donde se identifique un agrandamiento de la pared ventricular izquierda a más de 12mm sin una causa que lo explique, en muchos casos este es el principal punto de sospecha para esta patología. Una vez establecida la sospecha se deben iniciar pruebas y estudios adicionales, entre los que destaca el electrocardiograma donde se puede evidenciar microvoltaje y ondas Q patológicas, la ecocardiografía con patrones como el de “conservación apical”, valorar biomarcadores como el NT-proBNP y las Troponina T: La gammagrafía con pirofosfato de tecnecio, etc. Sin embargo, el método de diagnóstico definitivo es la biopsia de tejido cardiaco ya que se identifica los depósitos amiloides.

El tratamiento de la amiloidosis cardiaca tiene el objetivo de prevenir complicaciones y detener el depósito de amiloides en los tejidos. Este va dirigido según el tipo de proteína que se encuentre afectada, en caso de amiloidosis de cadenas ligeras (AL) hay la posibilidad de usar farmacoterapia que evita la formación de amiloides por cadenas ligeras combinado con Quimioterapia. Por otro lado, para la amiloidosis asociada a la transtiretina (ATTR) existe farmacoterapia dirigida a estabilizar la transtiretina como tafamidis y los agentes de silenciamiento de genes como el patisiran.

Este trabajo de investigación se centra en abordar los avances en el diagnóstico y tratamiento de esta patología con el fin de que el personal de salud la tenga en cuenta al momento de la consulta clínica, así como destacar la importancia del abordaje multidisciplinario con varias especialidades.

Palabras claves: Amiloidosis, Cardiaca, Diagnóstico, Tratamiento, Avances

ABSTRACT

Cardiac amyloidosis is a disease caused by the deposition of amyloid proteins in cardiac tissue altering its function, which makes it complex both in its diagnosis and treatment. Its clinical heterogeneity makes it an underestimated disease worldwide. However, in recent years diagnostic techniques have been developed to help in its suspicion, the so-called "Red Flags" for cardiac amyloidosis, which should be taken into account even at the first level of care. The suspicion of this pathology is composed of clinical data (History such as bilateral carpal tunnel syndrome, systemic signs such as easy formation of hematomas, macroglossia, signs of heart failure or involuntary weight loss) and findings in specific tests such as imaging studies where an enlargement of the left ventricular wall to more than 12mm without a cause that explains it, in many cases this is the main point of suspicion for this pathology. Once the suspicion is established, additional tests and studies should be initiated, among which the electrocardiogram stands out, where microvoltage and pathological Q waves can be evidenced, echocardiography with patterns such as "apical preservation", evaluation of biomarkers such as NT-proBNP and Troponin T, technetium pyrophosphate scintigraphy, etc. However, the definitive diagnostic method is cardiac tissue biopsy as it identifies amyloid deposits.

The treatment of cardiac amyloidosis aims to prevent complications and stop amyloid deposition in the tissues. This is directed according to the type of protein that is affected, in the case of light chain amyloidosis (AL) there is the possibility of using pharmacotherapy that prevents the formation of these amyloids by light chains combined with chemotherapy. On the other hand, for transthyretin-associated amyloidosis (ATTR) there is pharmacotherapy aimed at stabilizing transthyretin such as tafamidis and gene silencing agents such as patisiran.

This research work is focused on addressing the advances in the diagnosis and treatment of this pathology in order for health personnel to take it into account at the time of clinical consultation as well as to highlight the importance of the multidisciplinary approach with several specialties.

Keywords: Amyloidosis, Cardiac, Diagnosis, Treatment, Advantage

EDISON HERNAN
SALAZAR
CALDERON

Firmado digitalmente
por EDISON HERNAN
SALAZAR CALDERON
Fecha: 2024.07.03
16:48:44 -05'00'

Reviewed by:
Mgs. Edison Salazar Calderón
ENGLISH PROFESSOR
I.D. 0603184698

CAPÍTULO I. INTRODUCCION.

Hasta hace algunos años, a la amiloidosis todavía se la consideraba una rara enfermedad multiorgánica la cual se manifestaba principalmente de manera neurológica o hematológica. En consecuencia, los pacientes han sido abordados por neurólogos y hematólogos principalmente, dejando de lado a otras especialidades que bien podrían detectar anomalías adicionales.

La “amiloidosis” describe una entidad patológica causada por el depósito patológico de proteínas mal plegadas. En estas proteínas, en lugar de una conformación de hélice alfa, hay una proteína que se pliega incorrectamente en una estructura de hoja beta y la formación de fibrillas insolubles, que se depositan en el intersticio de varios órganos. La destrucción de la estructura tisular fisiológica y la toxicidad directa de los sustratos amiloidogénicos conducen a una disfunción orgánica consecutiva (2).

A pesar de la heterogeneidad etiológica de la amiloidosis sistémica, las manifestaciones clínicas de las diferentes formas de amiloidosis se superponen en gran medida y dependen del órgano afectado. Los signos y síntomas que deben hacer sospechar para el posible diagnóstico de amiloidosis suelen ser inespecíficos; por lo tanto, establecer el diagnóstico es difícil y el diagnóstico temprano requiere sospecha clínica (2).

El diagnóstico a menudo se retrasa debido a la falta de conocimiento de la enfermedad y la heterogeneidad de los síntomas en la presentación. Dada la disponibilidad reciente de tratamientos efectivos, el reconocimiento y el diagnóstico tempranos son especialmente críticos porque el tratamiento probablemente sea más efectivo al principio del curso de la enfermedad (2).

Gracias a la heterogeneidad de los signos y síntomas de las amiloidosis, el daño a nivel cardíaco de esta enfermedad muchas veces se pasa por alto o solo se llega a identificar y notificar ya en etapas tardías de la enfermedad en las que muchas veces el daño es tan grave que no responde adecuadamente a las opciones terapéuticas disponibles, con consecuencias desfavorables para el pronóstico de los pacientes afectados.

Es así que en los últimos años se ha vuelto evidente que la “amiloidosis cardíaca” es una manifestación frecuente e incluso en algunos pacientes llegando a ser la única que se presenta, por lo que la sospecha de su presencia, el diagnóstico cardíaco precoz como tal y la posterior terapia temprana son cada vez más importantes a tener en cuenta por parte del personal de salud incluso de primer nivel (1).

En esta investigación se plantea como objetivo principal realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre el diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca, el cual se alcanzará con los siguientes objetivos específicos:

- Reconocer la importancia del diagnóstico temprano de la amiloidosis cardiaca.
- Identificar los factores de riesgo y métodos diagnósticos para sospechar y detectar la amiloidosis cardiaca
- Establecer las principales opciones terapéuticas para tratar la amiloidosis cardiaca

Este trabajo de titulación se centra en la amiloidosis cardiaca y en cuestiones relacionadas a su diagnóstico y tratamiento. Se inicia abordando los conceptos básicos sobre las amiloidosis y su clasificación, seguido de un breve resumen de los principales tipos de amiloidosis que pueden presentarse en el cuerpo humano para luego enfocarse en la amiloidosis cardiaca como tal, su fisiopatología, clasificación, diagnóstico y tratamiento.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.

2.2 Amiloidosis

Las amiloidosis se definen como un gran y raro grupo de trastornos múltiples los cuales están provocados por el depósito de proteínas mal plegadas en los tejidos, específicamente el depósito de fibrillas insolubles de polímeros proteínicos, lo que termina provocando un daño orgánico del tejido en el que se acumulen, y dependiendo de esto se definirá la clínica del paciente (2), y aunque existen varios mecanismos para regular la correcta síntesis y conformación terciaria de proteínas así como para eliminar las proteínas anormalmente plegadas, es posible que mutaciones genéticas, el mismo envejecimiento o causas ambientales alteren estos medios de regulación (3).

Según Harrison, estos depósitos de proteínas mal plegadas son en su mayoría extracelulares y adquieren una conformación estructural antiparalela con plegamiento β en forma de hoja, lo cual tiene la ventaja de que hace más fácil su reconocibilidad con ciertas técnicas de tinción como el rojo Congo además de tener una forma microscópica característica como “manzana verde”.

2.3 Fisiopatología de las amiloidosis

El punto de partida de las amiloidosis se da por la acumulación de depósitos amiloides en tejido extracelular y esto a su vez es consecuencia de una falla en la estabilidad del plegamiento de las proteínas dándoles una anormal capacidad de desarrollar más de una forma de conformación, es por esto que algunos autores las han nombrado como “Proteínas Camaleónicas”. A esta conformación anormal se la considera como una estructura primordial simple en la que su principal característica es que cuentan con enlaces de hidrogeno entre los grupos carbonilo y los grupos amida de la cadena principal (4).

2.3.1 Formación de fibrillas amiloides

Estas fibrillas son polímeros insolubles que dentro de su conformación contienen subunidades proteicas de bajo peso molecular las cuales se originan a partir de sustancias solubles, experimentan cambios en su estructura que resultan en una configuración de hoja plisada beta en la mayoría de los casos antiparalela (5).

Los depósitos amiloides tienen la capacidad de unirse al colorante rojo Congo lo que permite ver al microscopio la característica “Manzana Verde” que es el hallazgo histológico propio de la enfermedad (4) (ANEXO 2)

En el caso de la amiloidosis cardíaca, estos depósitos amiloides modifican el grosor de la pared ventricular al aumentarlo y así generando una rigidez ventricular y una considerable reducción de la distensibilidad del miocardio. Además, se puede depositar alrededor de pequeñas arteriolas en el corazón lo que da una imagen muy similar a la de un síndrome coronario. (6)

2.4 Clasificación de las Amiloidosis

La base de la clasificación de las amiloidosis es el tipo de proteína que se encuentre alterada, y hasta la fecha se han identificado 42 proteínas amiloidogénicas en humanos, de las cuales algunas se desarrollan en el mismo sitio de formación (localizada) y en otros casos se encuentran circulando por el torrente sanguíneo lo que les permite ubicarse en varios tejidos (sistémica) también puede dar adquirida o hereditaria y según el sistema que se encuentre afectado (5) (3). La forma de nombrar a las amiloidosis tiene su propia nomenclatura con una forma estándar "AX", donde "A" indica "Amiloidosis" y "X" indica a la proteína presente en la fibrilla (3).

Tabla 1: Clasificación de amiloidosis según la proteína alterada

Proteína	Iniciador	Causa Asociada	Sistema Afectado
<i>Amiloidosis sistémicas</i>			
AL	Cadenas ligeras de inmunoglobulinas	Primaria o asociada con mieloma	Cualquiera
ATTR	Transtiretina	Familiar (mutante) Edad (tipo natural)	Cardíaca, nervios periféricos y autonómicos.
A β 2M	β 2-microglobulina	Relacionada con hemodiálisis	Tejido sinovial, hueso
<i>Amiloidosis Localizadas</i>			
A β	Proteína amiloide β	Alzheimer, Síndrome de Down	Sistema nervioso central
ACys	Cistatina C	Angiopatía amiloide cerebral	Sistema nervioso central, vascular

AANF	Factor natriurético auricular	Fibrilación auricular	Aurículas cardíacas
------	----------------------------------	-----------------------	---------------------

(3)

Los principales tipos de amiloidosis se resumen a continuación:

Amiloidosis AL:

Son causadas por depósito de proteínas que vienen de fragmentos de cadenas ligeras de inmunoglobulinas, es decir, una alteración de cualquier falla de células plasmáticas que produzcan cadenas ligeras de inmunoglobulinas monoclonal. Se puede detectar una proteína monoclonal en orina o suero en 95% de pacientes afectados (5).

Amiloidosis TTR:

Se dan cuando existe un depósito anormal de proteínas transtiretina (TTR) o prealbúminas mal plegadas en diferentes tejidos. Este tipo de amiloidosis tiene una subclasificación, hereditaria o adquirida, la primera pasando de generación en generación como autosómica dominante.

A la forma adquirida se la conoce como amiloidosis por transtiretina de tipo salvaje (wild-type) es resultado de envejecimiento y se da cuando hay depósitos normales de TTR en miocardio u otros órganos ya que muchas veces estas alteraciones se dan por causa orgánica en caso de pacientes ancianos, pero no generan alguna sintomatología agravante (5).

2.5 Epidemiología de la amiloidosis sistémica y cardíaca

En general no se tiene muchos datos epidemiológicos con relación a las amiloidosis debido a que son una enfermedad infravalorada incluso en países desarrollados. A pesar de ello, se sabe que el subtipo de amiloidosis más frecuente es “AL” con una incidencia de 1 a 4.5 casos por cada 1000000 habitantes en Estados Unidos (4). Se considera que esta clasificación de la enfermedad está presente en 9 a 14 casos por cada millón de personas, de los cuales la mayor parte son detectados entre los 50 y 70 años evidenciando una pequeña prevalencia en el sexo masculino (7).

Tomando en cuenta los datos del “National Amyloidosis Center” (8) ubicado en Reino Unido, nos indica que en los últimos 20 años los casos de amiloidosis AL han ido en un aumento persistente. Por otro lado, el tipo ATTR refleja un notable aumento junto con cardiomiopatía asociada debido a la mayor aplicación de métodos diagnósticos y el hallazgo de depósitos amiloides en tejido cardíaco al momento de realizar autopsias en población de tercera edad (4).

Por otro lado, el tipo ATTR se estima entre 50 a 150 mil casos en USA los cuales se han etiquetado como miocardiopatías a causa de esta anomalía. En autopsias se han identificado alrededor de un 25% de casos en pacientes mayores de 80 años que no presentaban antecedente de insuficiencia cardíaca. En el caso del tipo hereditario, se ha encontrado presente en personas menores de 60 años (9).

2.5.1 Ecuador

En el caso de Ecuador la información epidemiológica ha sido limitada, no obstante en junio de este año (2024) se ha publicado el “Consenso Ecuatoriano de Diagnóstico y Tratamiento de la Amiloidosis Cardíaca” en el que nos indica que efectivamente los tipos más comunes de amiloidosis son el tipo AL y ATTR, y llama la atención que se ha encontrado algunas variantes genéticas, una rara que no ha sido identificada anteriormente, la mutación p.Ser43Asn, que puede ser considerada patognomónica (9).

2.6 Clínica común de las amiloidosis

El tipo de proteína, su distribución sistémica y la cantidad de amiloide depositado define las manifestaciones clínicas, en general ante signos como piel serosa, hematomas que se forman con facilidad, lengua agrandada, hepatomegalia, signos de insuficiencia cardíaca y alteración en la coagulación pueden hacernos sospechar de forma general a la presencia de amiloidosis (5).

En esta enfermedad no existe una característica patognomónica, los síntomas son inespecíficos, puede presentarse con astenia, pérdida de peso, disnea de medianos esfuerzos e hipotensión ortostática (10)

Hay subtipos que tienen signos más comunes como en el caso de la ATTR, puede haber palpitaciones, disnea de esfuerzo y edema, sin embargo, no hay otras afectaciones que pueden presentar iguales o parecidos síntomas (10).

Por otro lado, los signos suelen ser más específicos, en el caso de la AL se puede evidenciar agrandamiento de lengua y purpura periorbitaria. (ANEXO 3) (ANEXO 4).

En la ATTR su presentación más común es cardíaca, pero es importante tener en cuenta los signos no cardíacos entre los que destacan el síndrome de túnel carpiano bilateral, estenosis espinal lumbar y rotura del tendón del bíceps.

En el tipo AL se puede incluir proteinuria, edema, hepatoesplenomegalia de manera inexplicable, síndrome del túnel carpiano e insuficiencia cardíaca (5).

2.6.1 Cuando sospechar de amiloidosis

Debido a que la amiloidosis puede afectar a cualquier órgano, se puede empezar a sospechar una vez que coexistan dos o más de las siguientes manifestaciones clínicas considerándolas en el contexto de condiciones predisponentes:

- Pérdida de peso involuntaria
- Infiltración notable en tejidos como macroglosia, hematomas de fácil formación, piel seca, serosa o engrosada.
- Proteinuria
- Insuficiencia cardíaca
- Hipotensión ortostática
- Síndrome del túnel carpiano

Y en caso de enfermedades que predisponen a las amiloidosis debemos tener en consideración pacientes con:

- Mieloma múltiple o enfermedades linfoplasmáticas que provocan inmunoglobulinas monoclonales
- Patologías inflamatorias mal controlada como artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, Bronquiectasias, etc.
- Antecedentes familiares conocidos.

(5)

2.7 Amiloidosis Cardíaca (AC)

Teniendo en cuenta los conceptos abordados anteriormente en esta revisión bibliográfica, a la amiloidosis cardíaca se la puede definir y entender como el depósito extracelular anormal de proteínas amiloides en tejido cardíaco.

Así, se ha visto que la principal afectación en este órgano es una alteración en la relajación y distensibilidad del ventrículo izquierdo lo que lleva a una disfunción diastólica, por lo que la

amiloidosis cardiaca expresa una especial forma de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (11).

Cuando estos depósitos se ubican en aurícula, sumados al aumento de la presión auricular causado por la disfunción diastólica desencadena miocardiopatía auricular con elevada incidencia de fibrilación auricular y formación de trombos en esta zona (11).

2.7.1 Clasificación Amiloidosis Cardiaca

Según Hasenfuß, existen cuatro tipos de amiloidosis cardiaca siendo la más frecuente la “transtiretinamiloidosis” (ATTR) relacionada al envejecimiento y la inestabilidad de la transtiretina formada en el hígado, provocando su depósito en otros órganos. La segunda forma más frecuente es por causa genética de una transtiretina inestable, relacionada en pacientes más jóvenes. Le sigue la forma de amiloidosis de cadenas ligeras y la forma menos común es secundaria a enfermedades inflamatorias crónicas (7).

2.8 Fisiopatología Amiloidosis Cardiaca

2.8.1 ATTR

El transportador de tiroxina-retinol o mejor conocida como Prealbumina, es importante debido a que cuenta con capacidad amiloidogénica, esta se encuentra normalmente circulando por la sangre en forma de un tetrámero estable, pero en caso de la ATTR este tetrámero se encuentra inestable y se disocia en monómeros los cuales vuelven a plegarse pero de una forma anormal en láminas plisadas B, volviéndose insoluble y depositándose en tejido cardíaco afectando así su función (12) (10). (ANEXO 5)

2.8.2 AL

En cambio, en la AL, se presenta casi únicamente en personas mayores de 40 años, existe una dominancia monoclonal de un isotipo de cadena ligera de células plasmáticas de la médula ósea, esto provoca la sobreproducción de cadenas ligeras de inmunoglobulina volviéndose insolubles y que tiene la capacidad de depositarse en cualquier órgano a excepción del sistema nervioso central. Así mismo es un tetrámero que se cataliza a un monómero el cual se pliega de manera anormal creando así proteínas amiloides (12) (10).

La manera en que afectan a estructuras cardíacas es depositándose en el espacio extracelular del miocardio y los vasos sanguíneos provocando necrosis de cardiomiocitos y fibrosis

intersticial. Y por el estrés oxidativo debido a la toxicidad de las cadenas ligeras, lo que es miotóxico directamente (12).

2.9 Factores de riesgo para desarrollar amiloidosis cardiaca

El factor de riesgo más fuerte e independiente para la AC es la edad, se ha propuesto que la edad ente 60 y 65 años sea el límite para diagnosticar la enfermedad por medio de estudios de imagen.

Pacientes con antecedente de hipertrofia ventricular izquierda o disfunción diastólica inexplicables. Y aumenta un más el riesgo si sufre otras manifestaciones comunes como síndrome del túnel carpiano, rotura de tendón, diarrea (11).

Esto lo corrobora Antonopoulos quien en su análisis indica que los pacientes que presenten insuficiencia cardiaca y una fracción de eyección preservada (HFpEF), Afectación de la válvula aortica o Síndrome de túnel carpiano bilateral presentar un 10% más de riesgo de presentar amiloidosis cardiaca (13).

2.10 Clínica de la Amiloidosis Cardiaca

Existen manifestaciones patognomónicas de la amiloidosis AL como son:

- Macroglosia/hipertrofia de la glándula submandibular
- Purpura peri orbitaria provocado por la fragilidad capilar
- En examen de orina puede identificarse proteinuria sin causa aparente, sedimento urinario blando sin cilindros y posiblemente restos grasos (10).

Por otro lado, las manifestaciones extra cardiacas son menos frecuentes en el tipo ATTR, pero existen manifestaciones que indican indicios de depósitos amiloides como el síndrome del túnel carpiano. Entre las principales características de la amiloidosis ATTR se encuentran:

- Manifestaciones musculoesqueléticas: Rotura espontanea del tendón del bíceps
- Estenosis espinal
- Hipertensión Arterial

(10)

2.10.1 Manifestaciones Cardiovasculares de la Amiloidosis Cardiaca

Los amiloides pueden depositarse en cualquier estructura del tejido cardiaco, siendo su principal manifestación el engrosamiento y rigidez ventricular de ambos ventrículos resultando en

miocardiopatía restrictiva con disfunción diastólica debido a que el amiloide causa alteraciones en el transporte de calcio y metabolismo celular (12).

La Ac se manifiesta como insuficiencia cardíaca donde predomina los signos de lado derecho incluyendo signos como edema de miembros inferiores, elevación de presión venosa yugular, ascitis y hepatomegalia (12).

2.11 Diagnóstico de la Amiloidosis Cardíaca

Cada vez la AC ha dejado de considerarse como una rara afectación debido a que en los últimos años se han desarrollado una variedad de opciones diagnósticas a parte de la biopsia invasiva lo cual era el principal punto de descuido para su detección, ahora gracias al avance en las investigaciones direccionadas a identificar factores de riesgo y opciones diagnósticas no invasivas es que el número de pacientes diagnosticados va en aumento en países desarrollados, lo que debe ser un ejemplo para aplicarlo en países en vías de desarrollo (11).

Como se dijo, hace algunos años la única opción diagnóstica ante un caso de sospecha de amiloidosis era la biopsia invasiva de tejido cardíaco, esto se volvió poco llamativo para los pacientes y doctores debido al costo y el riesgo-beneficio que aportaba, incluso su detección histopatológica era accidental, lo que nos hace entender lo infravalorada que era esta enfermedad (13).

2.11.1 Sospecha Diagnóstica

El desencadenante para la sospecha de AC por lo general suele ser el observar un engrosamiento notable del miocardio en estudios de electrocardiograma (EKG) y ecocardiografía como: Engrosamiento del ventrículo izquierdo mayor a 12 hasta 15 mm asociado a un ventrículo no dilatado, dilatación auricular debido a que la rigidez del ventrículo aumenta las presiones de llenado afectando a las aurículas.

2.11.2 Electrocardiograma y Ecocardiograma

En el electrocardiograma (ECG) el microvoltaje es el hallazgo que se estudia con más frecuencia tomándose como un criterio válido cuando en derivaciones precordiales existe menos de 1mV de voltaje y en miembros menos de 0.5 mV identificándose en un 22-70% de casos (9). Se puede encontrar complejos QRS de bajo voltaje en 2 derivaciones contiguas que podrían explicarse por la acumulación de fibras amiloides no conductoras en el tejido cardíaco. Esta baja de voltaje es una señal de alarma que responde a un aumento de tamaño de la pared

del ventrículo izquierdo, característica que ya se ha mencionado es la principal causa de sospecha de esta enfermedad (14). (ANEXO 6)

Se logra observar una característica discrepancia entre derivaciones periféricas y precordiales, con derivaciones periféricas con voltajes bajos y precordiales normales o levemente elevados, lo cual no se evidencia en otras enfermedades que causen patrones de ECG bajo voltaje, como podría ser un derrame pericárdico, enfisema, neumotórax, etc (14).

Se puede utilizar el criterio de Sokolov Lion para el diagnóstico ya que cuenta con una sensibilidad del 80%, este se calcula sumando la onda S en V1, V5 y V6 obteniendo un resultado menos a 15mm de amplitud (9).

En el ecocardiograma, algunos de los signos ecocardiográficos típicos de la AC incluyen una hipertrofia de los ventrículos, reducción del volumen ventricular de lado izquierdo, dilatación de las aurículas, válvulas engrosadas, derrame pericárdico y una disminución del Strain longitudinal global (SLG) con preservación apical (señal de la bandera de Japón). Estas son las llamadas “banderas rojas” en este examen (9).

Vale mencionar que existe un signo ecocardiográfico relativamente nuevo denominado “Patrón de distribución regional de la tensión longitudinal” o “Preservación Apical” el cual indica etapas iniciales de la enfermedad (ANEXO 7) .

Al evaluar la fracción de eyección del corazón, se ha encontrado que la función diastólica del ventrículo izquierdo se encuentra alterada en etapas iniciales de la enfermedad, mientras que la función sistólica sigue manteniéndose sin fallas aún en fases avanzadas (6).

Otras situaciones que pueden orientarnos a su sospecha son signos de insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, trastornos de la conducción o biomarcadores cardiacos elevados como la creatina-cinasa (CK), CK-MB y la mioglobina (6). Además de tener en cuenta los factores de riesgo para desarrollar AC y los signos patognomónicos que se mencionaron anteriormente.

Esto lleva a que los pacientes sean diagnosticados con “miocardiopatía hipertrófica” por aproximadamente 2,5 años antes de detectarse la amiloidosis cardiaca, lo cual representa un preocupante inicio en la terapéutica ya que esta se iniciaría durante las etapas más avanzadas de la enfermedad (6).

La presencia de microvoltaje está presente solo en el 30% de pacientes con AC, por lo que, aunque no esté presente en el ECG no se debe excluir el diagnóstico.

La recomendación para los profesionales de la salud es que se debe sospechar de cualquier engrosamiento del miocardio de ventrículo izquierdo en 12mm o más a menos que este hallazgo cuente con una explicación de ser como podría darse en el caso de una hipertensión arterial no

controlada. Una vez nazca la sospecha de AC se debe buscar y evaluar antecedentes clínicos en busca de factores de riesgo asociados a esta (6).

2.11.3 Biomarcadores

Otra de las grandes ayudas para el diagnóstico de la AC son algunos biomarcadores específicos de lesión miocárdica, estos son:

- Troponina T bajo 14 ng/l
- NT-proBNP bajo 180 pg/ml ,

Con estos valores la AC se puede descartar con un 99,5% de valor predictivo negativo, lo que además proporciona una alternativa para su seguimiento (13).

Estos marcadores se elevan tras la ubicación intersticial amiloide o por los efectos tóxicos de las cadenas ligeras en los cardiomiocitos y su liberación al torrente sanguíneo tras la sobrecarga de volumen (14).

2.11.4 Gammapatía monoclonal

Este examen debe realizarse inmediatamente después de sospechar amiloidosis cardíaca, incluso por parte del médico de atención primaria dado que si en los resultados se encuentra una gammapatía monoclonal de inmunofijación o con aumento de las cadenas ligeras de inmunoglobulinas libres en suero indica que existe una presentación en sangre inmediata. Es de vital importancia ya que el paciente con amiloidosis AL acompañada de insuficiencia cardíaca avanzada tiene una esperanza de vida de 6 meses si no se aplica tratamiento, pero esta puede aumentar considerablemente con tratamiento (13).

Lo que se busca detectar es una relación de cadenas ligera kappa/lambda. Un resultado anormal es menor a 0.26 o mayor a 1.65 y este está presente en más del 90% de los casos de AL no tratados (12).

2.11.5 Resonancia magnética

La desventaja del diagnóstico por imagen es que en ninguno de los casos se puede diferenciar si se trata de una amiloidosis AL o una ATTR. Para identificarlo es necesario la aplicación de pruebas de laboratorio.

Pero también tiene ventajas, por ejemplo, si en la gammagrafía esquelética se identifica un realce cardíaco claro (estadio II o III de Perugini) el diagnóstico de amiloidosis ATTR puede darse inmediatamente y de forma no invasiva si se excluye la gammapatía monoclonal.

Y en caso de la RM cardiaca, es necesaria una amplia experiencia en este ámbito, por eso el diagnostico basado únicamente en RM no es suficiente para iniciar tratamiento específico.

La resonancia magnética no provee un diagnóstico definitivo, pero es útil para evaluar el tejido cardiaco con mayor detalle por lo que permite el diagnóstico diferencial con otras patologías asociadas a engrosamiento del ventrículo izquierdo como la sarcoidosis, hemocromatosis o la enfermedad de Fabry (6).

En la RM se puede evidenciar una expansión del volumen extracelular, es decir, un engrosamiento de la pared por infiltración y el realce tardío de gadolinio, lo cual son característicos de la amiloidosis cardiaca (10).

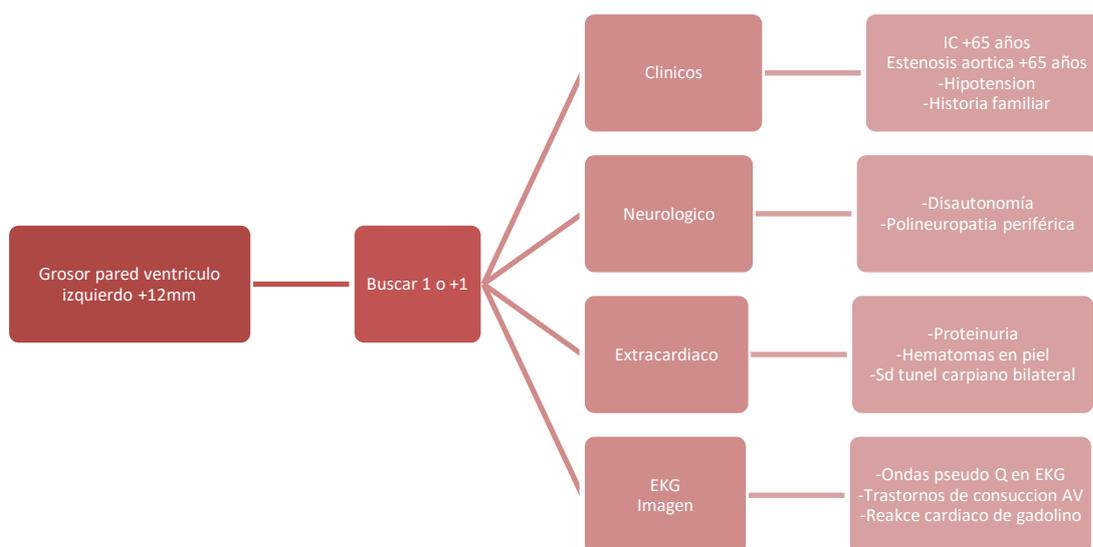
2.11.6 Biopsia

Este es el método de oro para identificar la amiloidosis cardiaca, sin embargo, son invasivas y necesitan de personal capacitado para evitar riesgo de complicaciones.

Un resultado positivo es cuando se realiza tinción de rojo Congo y el tejido muestra birrefringencia de color amarillo verdoso bajo luz polarizada. El patrón AL suele ser una infiltración pericelular difusa con deposito en vasos sanguíneos, mientras que la ATTR es nodular (12). (ANEXO 8)

2.11.7 Checklist de sospecha diagnostica

Figura 1: Checklist sospecha amiloidosis



Fuente: (10)

2.11.8 Red de Amiloidosis

La Sociedad Alemana de Cardiología en 2020 ha desarrollado una propuesta de red interdisciplinaria con experiencia en conducta diagnóstica y terapéutica basada en ciertas características de pacientes con sospecha de amiloidosis cardiaca, llamándolo así “Red de Amiloidosis” en la cual deben estar involucrados promovedores de atención primaria de salud y otros servidores, ya que esta es una enfermedad que debe contar con el seguimiento de varias ramas. Así, se propone que una Red de Amiloidosis debe tener al siguiente personal:

Tabla 2: Requisitos para Red de Amiloidosis

Requisitos de una Red de Amiloidosis	
Especialidades Implicadas	Hematología / Oncología (experiencia en enfermedades de células plasmáticas y células B)
	Genética Humana
	Cardiología (experiencia en diagnóstico por imagen, insuficiencia cardiaca, cardiología intervencionista, electrofisiología)
	Nefrología
	Neurología
	Medicina Nuclear
	Pathologie (Expertise in Subtypisierung von Amyloidosen)
Técnicas	Imagen (ecocardiografía, Resonancia Magnética, Tomografía, gammagrafía esquelética)
	Muestreo de tejidos (biopsia miocárdica, biopsia de grasa abdominal, punción de médula ósea, biopsia gastrointestinal, renal y nerviosa).
	Neuroelectrofisiología
Terapias	Terapia de sistemas basada en directrices
	Diálisis
	Trasplante de órganos
	Todas las terapias específicas autorizadas para la amiloidosis
Estructura	Debates interdisciplinarios periódicos sobre los casos y su documentación
	Procedimientos normalizados de trabajo para las vías de diagnóstico y tratamiento
	Participación en estudios terapéuticos
	Actividades de formación
	Comunicación en red

(13)

La organización de la Red de Amiloidosis debe ser adaptada en base a las condiciones de cada región y según la experiencia que posea el personal de imagenología avanzada, la posibilidad de formar cooperación con varias instituciones para cubrir cada requisito de la red, su capacidad de comunicación para informar resultados, presentación de casos de pacientes, etc.

-Algoritmo para la práctica clínica ante una sospecha de caso de amiloidosis

Aunque surja una sospecha de AC durante una evaluación cardiología existen retrasos para dar su diagnóstico final, los principales problemas se basan en la falta de diagnóstico con gammapatía monoclonal, no saber que método de imagen solicitar para obtener una perspectiva más clara del paciente, problemas con la resonancia magnética cardiaca y en algunos casos el realizar biopsias innecesarias, aunque ya se tengan imágenes suficientes para establecer o descartar un diagnóstico.

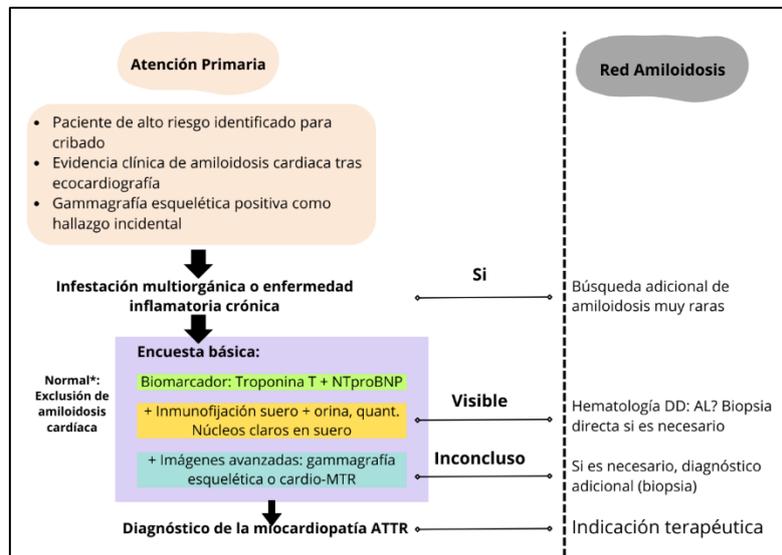


Ilustración 1: Algoritmo Amiloidosis
Fuente: (13)

2.12 Opciones Terapéuticas para la Amiloidosis Cardiaca

Así como la AC es una enfermedad complicada su tratamiento también lo es, además de que es dependiente del tipo de proteína que se encuentre alterada.

Hay 2 objetivos principales al momento de tratar al paciente afectado, primero es prevenir la mayor cantidad de complicaciones posibles, y segundo, detener o posponer que los amiloides se depositen en los tejidos (6).

2.12.1 Tratamiento específico AL

En el caso de la AL, su tratamiento va direccionado a bajar la producción de cadenas libres y eliminar los depósitos de amiloides que ya se han creado y a la vez impedir que se sigan formando más, eso se puede lograr mediante el trasplante de células madre, quimioterapia e inhibidores de proteasoma (12).

Quimioterapia

En caso de AL la quimioterapia se realiza con ciclofosmida, botezomib y dexametasona (CyBorD), además, en un estudio ANDROMEDA que se encuentra en fase 3 de investigación, se analizó la combinación del medicamento Daratumumab (DARA-SC) junto con CyBorD obteniendo una respuesta cardíaca en 9 de 17 pacientes (53%) por lo que se concluyó que esta combinación es eficaz en el tratamiento de los pacientes por lo que es esperable que el estándar de tratamiento se actualice a esta combinación (17).

2.12.2 Tratamiento específico ATTR

EL tratamiento en este tipo de amiloidosis cardíaca se enfoca en estabilizar la transtiretina a la vez que elimina los depósitos de amiloide.

Fármacos

Tafamidis y Dicflusinal son los principales medicamentos usados como primera línea de tratamiento para estabilizar al tetrámero TTR, impidiendo su disociación y plegamiento anormal a amiloide Retarda la enfermedad mas no ayuda a su completa regresión.

Sin embargo, las desventajas de estos fármacos están principalmente en su elevado costo y que en etapas muy avanzadas de la enfermedad no tiene un efecto considerable, incluyendo pacientes mayores de 90 años.

Doxicilina y Acido tauroursodesoxicólico ayudan en la separación de los depósitos amiloides del tejido cardíaco. Estudios han determinado la disminución de Nt-ProBNP, sin embargo, los efectos secundarios cutáneos han llevado a discontinuar su uso (9).

Patisiran: Molécula que evita la expresión de la transtiretina al unirse al ARN mensajero que la produce en un 85% (13). Por lo general se utiliza en pacientes con amiloidosis TTR con afectación neurológica. Se estudió en pacientes con AC obteniendo una mejora con menor deterioro durante la marcha, mejorando calidad de vida. (5).

2.12.3 Tratamiento para la congestión

La restricción ventricular izquierda y un bajo volumen sistémico relacionados con el gasto cardiaco acaban dificultando el mantener un volumen adecuado en el cuerpo. Aquí entran los diuréticos de ASA, pero tienen la desventaja de afectar la función renal, ya que al bajar la precarga se compromete el volumen sistémico fijo, bajando el gasto cardiaco (6).

Por otro lado, los antagonistas de calcio también se unen a los depósitos de amiloides pudiendo causar un bloqueo cardiaco por lo que no se recomiendan. Los antagonistas de aldosterona pueden usarse por si solos o en combinación con diuréticos de ASA en pacientes que mantengas una presión arterial y función renal buenas (15).

2.12.4 Trastornos de la conducción y ritmos ventriculares

La AC está asociada a disfunción auricular y arritmias tanto ventriculares como auriculares. Cuando se presenta está justificada la anticoagulación empírica independientemente de la puntuación CHA₂DS₂VASc. El medicamento de elección es la amiodarona, tanto para controlar la frecuencia y ritmo cardiaco (10).

No hay que olvidar que los controles por EKG es de vital importancia.

2.12.5 Desfibrilador cardiaco implantable (DAI)

Para prevención primaria contra muerte súbita, su beneficio es incierto, y requiere que la enfermedad no se encuentre en etapas avanzadas de la enfermedad y los biomarcadores no se encuentren elevados en exceso. Por lo tanto, su uso no es del todo recomendado. Solo está indicado para prevención secundaria si la supervivencia esperada supera el año (16).

2.12.6 Trasplante de corazón

Se podría considerar como el tratamiento definitivo para la patología, sin embargo, al detectarse en pacientes de edad avanzada y con multi afectaciones sistémicas, no es una opción del todo viable, además de la falta de dotantes, lo hace una alternativa complicada pero disponible.

Lo hace más complicado de realizar en la ATTR ya que en este caso además del trasplante cardiaco se sugiere un trasplante de hígado (12).

2.13 Pronóstico de los Pacientes

En el contexto de las amiloidosis, la afectación cardiaca se ubica como la principal causa de morbilidad y mortalidad, con una supervivencia aproximada de 5 años en el 10% de los pacientes que afecta (4). Esto es debido a que el diagnóstico se sospecha una vez que el miocardio presenta daño a tal punto de describirlo como irreparable, además con un paciente por lo general portador de varias afecciones que en conjunto empeoran la sobrevida.

El pronóstico para pacientes afectados por amiloidosis cardiaca AL por lo general es malo, pero va en mejora gracias al tratamiento hematológico (14).

En resumen, para mejorar el pronóstico de los pacientes afectados por amiloidosis cardiaca se depende del diagnóstico y tratamiento oportunamente temprano.

Tabla 3: Pronostico segun biomarcadores

Estadificación de la ATTR por biomarcadores.		
Punto de cohorte	Estadios	Sobrevida en meses
-NT-proBNP > 3.000 ng/L	-Estadio I NT-proBNP < 3.000 ng/L	-Estadio I = 66 -Estadio II = 40
-Troponina-T ≥ 0,05 µg/L	TncT < 0,05 µg/L -Estadio II NT-proBNP o TncT por encima del punto de corte -Estadio III NT-proBNP y TncT por encima del punto de corte	-Estadio III = 20

3. CAPÍTULO III. METODOLOGIA.

3.2 Tipo de Investigación.

La investigación que se está llevando a cabo adopta un enfoque de tipo descriptivo debido a que se busca detallar las diferentes técnicas diagnósticas y terapéuticas con relación a la enfermedad de la amiloidosis cardiaca encontradas en varias fuentes relevantes de información. Además, dicha investigación se encuentra caracterizada por un diseño no experimental que incorpora una perspectiva retrospectiva, cualitativa y documental.

La metodología se centra en la búsqueda y análisis de material científico en sitios web que aborden temas relacionados con el diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca con el principal objetivo de recopilar la mayor cantidad y calidad de información actual, datos, experiencias, resultados y conclusiones de diversos autores para determinar su relevancia en la práctica clínica.

3.3 Diseño de Investigación

El diseño en el que basa la investigación es de tipo no experimental, esto a consecuencia de que se fundamentará en una revisión bibliográfica con un enfoque cualitativo, intencionada a realizar una revisión de la literatura, recopilar información y ofrecer al personal de salud datos detallados y actualizados acerca de esta enfermedad subdiagnosticada.

3.4 Técnicas de recolección de Datos

Con el propósito de obtener un acceso ampliado a documentos de investigación objetivos, relevantes, actuales y disponibles en varios idiomas de forma expedita y eficiente, la selección de la se determinará mediante la búsqueda detallada y minuciosa de información científica en distintas plataformas académicas de reconocimiento como UpToDate, Springerlink, Science Direct, PubMed, Scopus, entre otras.

La estrategia de búsqueda de información en estas plataformas estará fundamentada en el uso de palabras clave vinculadas a la amiloidosis cardiaca, abordando aspectos relacionados con su diagnóstico y tratamiento.

3.4.1 Criterios de Inclusión:

- Estudios publicados en los últimos 5 años
- Información publicada en revistas científicas, libros, y sitios web de alto impacto.
- Artículos escritos en idioma inglés, alemán y español.
- Estudios que abarquen información sobre el diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis sistémica, específicamente de tipo cardiaca.

3.4.2 Criterios de exclusión

- Artículos que hablen sobre otros tipos de amiloidosis
- Artículos que abarquen otras enfermedades además de la amiloidosis cardiaca
- Estudios realizados en Oceania, Asia, Africa.
- Estudios o artículos incompletos o en desarrollo
- Estudios que contengan información que no se considere relevante para su abordaje

3.5 Selección de artículos

Para la selección de artículos en la plataforma PUBMED se empleará el uso de descriptores relacionados con la amiloidosis cardiaca su diagnóstico y tratamiento.

Los descriptores que se utilizaron son:

- Amyloidosis (Amiloidosis)
- Cardiac (Cardiaca)
- Therapeutics (Terapéutica/Tratamiento) o Treatment
- Diagnosis (Diagnostico)
- Uptade (Actualización)

((((Cardiac amyloidosis) AND (Treatment)) AND (Diagnosis)) AND (Update))

3.6 Consideraciones Éticas

Al tratarse de una investigación que se realizara mediante una revisión bibliográfica, y no implica la recolección de datos primarios de individuos o la interacción directa con personas naturales, se considera que no requiere la aprobación por parte de un comité de ética.

3.7 Algoritmo de artículos seleccionados

BUSQUEDA DE ARTICULOS CIENTIFICOS

Palabras clave: CARDIAC, AMYLOIDOSIS, DIAGNOSIS, TREATMENT, UPDATE

Filtros: Últimos 5 años, Idioma, Revistas científicas,

PubMed: 56

UpToDate: 52

Science Direct: 66

Springer Link: 74

TOTAL: 248

1ra eliminación de artículos según título, teniendo en consideración los criterios de exclusión: 32

2daa eliminación de artículos repetidos: 24

3ra eliminación, lectura de resumen, resultados, discusión: 22

Lectura critica: 18

PubMed: 4

UpToDate: 3

Science Direct: 4

Springer Link: 7

TOTAL SELECCIONADOS: 18

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 4: Artículos Seleccionados

N°	TÍTULO	AUTORES	AÑO	TIPO DE DOCUMENTO	OBJETIVO	CONCLUSIONES
1	Systemic Amyloidosis: a Contemporar y Overview	Vittorio D'Aguanno & Massimo Ralli1 & Marco Artico & Francesca Yoshie Russo & Alfonso Scarpa & Marco Fiore & Paola Tirassa & Cinzia Severini & Marco de Vincentiis & Antonio Greco	2019	Revision Bibliográfica	Proporcionar una actualización sobre el diagnóstico y el tratamiento de la amiloidosis sistémica.	La amiloidosis se caracteriza por un depósito extracelular de amasijos insolubles y tóxicos con estructura fibrilar, procedentes de varias proteínas diferentes, con un tropismo tisular específico. Aunque la amiloidosis es poco frecuente, los depósitos amiloides desempeñan un papel en varias afecciones, incluidas las enfermedades degenerativas. Los avances en la investigación básica han permitido identificar nuevos enfoques terapéuticos para la amiloidosis. Los algoritmos de tratamiento seguirán perfeccionándose mediante ensayos controlados que se integrarán con la quimioterapia en el futuro, e incluirán inhibidores del proteasoma, estabilizadores de la

						<p>formación de fibrillas e inmunoterapias dirigidas a los depósitos amiloides, con resultados prometedores.</p> <p>El conocimiento cada vez mayor de los mecanismos fisiopatológicos y el desarrollo de nuevas opciones de tratamiento contribuirán a mejorar el tratamiento de la amiloidosis y también pueden constituir un enfoque racional como perspectiva futura para las enfermedades neurodegenerativas.</p>
2	<p>Consenso ecuatoriano de diagnóstico</p> <p>Y</p> <p>tratamiento de amiloidosis cardiaca</p>	<p>Joffre Antonio Arequipa Herrera , Luis Miguel Guerrero Cepeda</p>	2024	Concenso	<p>Este consenso tiene como objetivo reunir y evaluar la evidencia más importante en relación a la amiloidosis cardiaca con el fin</p> <p>de asistir a los profesionales de la salud a seleccionar</p>	<p>El presente consenso desarrollado y financiado por la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología Núcleo Pichincha (SEC-NP) fue elaborado mediante una búsqueda sistematizada de artículos disponibles sobre la amiloidosis cardiaca en PUBMED, el criterio de búsqueda fue “cardiac amyloidosis”, el periodo de tiempo fue desde el 01 de enero del 2018 hasta el 26 de febrero del 2024.</p>

					la mejor estrategia diagnóstica y/o terapéutica para un paciente con esta patología.	Se ha recolectado información en un solo lugar, resumiendo artículos, técnicas diagnósticas, tratamientos y estudios que respaldan lo mismo para guiar al profesional de salud ecuatoriano a su detección.
3	Cardiac amyloidosis- A review of current literature for the practicing physician	Samantha Ash, Eran Shorer, BMedSci Hons, Devyani Ramgobin, Maique Vo, Jonathan Gibbons, Reshma Golamari, Rahul Jain, Rohit Jain.	2021	Revisión Bibliográfica	Recopilar información sobre las actualizaciones del diagnóstico y el tratamiento de la amiloidosis sistémica.	La amiloidosis cardíaca es una enfermedad de mal pronóstico si se diagnostica tarde. Con un alto grado de sospecha clínica y el uso adecuado de las tecnologías de diagnóstico disponibles, un diagnóstico temprano de amiloidosis cardíaca puede permitir el inicio de nuevas modalidades de tratamiento con el potencial de mejorar el pronóstico.
4	CAPÍTULO 112: Amiloidosis. En Harrison,	Berk, J. L., & Sanchorawala, V.	2022	Capítulo de libro	Describir la fisiopatología, clasificación y manifestaciones	Amiloidosis es el término para un grupo de trastornos en el plegamiento de las proteínas; se caracteriza por el depósito de fibrillas insolubles de polímeros

	Principios de Medicina Interna. McGrawHill.				sistémicas de las enfermedades por amiloides.	proteínicos en tejidos y órganos. Existe una gran maquinaria celular para el acompañamiento de proteínas durante el proceso de síntesis y secreción para asegurar su correcta conformación terciaria y su función y con el fin de eliminar proteínas mal plegadas. Sin embargo, las mutaciones genéticas, el procesamiento incorrecto y otros factores pueden favorecer el pliegue inapropiado, con la consecuente pérdida de la función de proteínas normales y la agregación intracelular o extracelular de las mismas. Muchas enfermedades, que varían desde la fibrosis quística hasta la enfermedad de Alzheimer pueden ser causadas por plegamiento inapropiado de proteínas.
5	Amylose cardiaque : du diagnostic au traitement	Mariem Drissa, Fares Azaiez Yecine Abdelmoula, Ilyes Lagha, Rim Ben Romdhane, Khaouther	2023	Revision Sistemática	Sintetizar y analizar la literatura científica más reciente relacionada con el diagnóstico y tratamiento de la	Los avances en el diagnóstico por imagen y el desarrollo de terapias específicas y eficaces han cambiado profundamente nuestra visión de la amiloidosis cardiaca, que ha pasado de ser una enfermedad rara a una que debe considerarse sistemáticamente en presencia de cualquier hipertrofia ventricular izquierda

		Bachraoui, Rami Tlili, Youssef Ben Ameur			amiloidosis cardiaca.	y/o insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada. La búsqueda de signos extracardiacos es una ayuda para el diagnóstico. El diagnóstico se confirma aplicando un algoritmo sencillo basado en pruebas biológicas y gammagrafía ósea, con documentación histológica, imprescindible en el caso de la amiloidosis AL.
6	Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy A Systematic Review	Morie A. Gertz, ; Angela Dispenzieri,	2020	Revision Sistemática	Proporcionar recomendaciones basadas en pruebas que permitan a los médicos diagnosticar antes este conjunto de enfermedades raras y posibiliten una estadificación y un asesoramiento precisos sobre el pronóstico.	Se estima que la ATTR de tipo salvaje tiene una prevalencia de 155 a 191 casos por millón de personas. La amiloidosis debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial del síndrome nefrótico del adulto no diabético; la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, especialmente si se presentan características restrictivas; la hepatomegalia inexplicable sin anomalías en las imágenes; la neuropatía periférica con síntomas sensoriales distales, como entumecimiento, parestesias y disestesias (aunque las manifestaciones autonómicas pueden ser ocasionalmente la característica de presentación); y la

						<p>gammapatía monoclonal de significado indeterminado con características clínicas atípicas.</p> <p>La toma de decisiones terapéuticas para la amiloidosis AL implica elegir entre quimioterapia a dosis altas y trasplante de células madre o quimioterapia basada en bortezomib. Existen 3 terapias aprobadas por la US Food and Drug Administration para el tratamiento de la amiloidosis ATTR, en función del fenotipo clínico.</p>
7	Overview of amyloidosis	Peter D Gorevic	2024	Revision sistemática	Presentar una descripción general de la patogénesis, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de los diferentes trastornos amiloides.	La amiloidosis es un término genérico para el depósito de fibrillas en el tejido extracelular compuestas de subunidades de bajo peso molecular de una variedad de proteínas, muchas de las cuales circulan como constituyentes del plasma. Estas subunidades de proteínas se derivan de precursores solubles que sufren cambios conformacionales que conducen a la adopción de una configuración de lámina plisada beta predominantemente antiparalela. Se conocen al menos 38

						proteínas precursoras humanas diferentes de fibrillas de amiloide
8	Kardiale Amyloidose	G. Hasenfuß · M. Hallek · A. Neubauer	2023	Artículo científico	Ofrecerle información actualizada y apasionante sobre una enfermedad que hoy en día no es en absoluto una enfermedad rara.	La amiloidosis por transtiretina (ATTR) es una enfermedad en la que la proteína transtiretina (TTR) se deposita en forma de fibrillas de amiloide en diversos tejidos y órganos y, secundariamente, conduce a un deterioro funcional, especialmente en los nervios periféricos y el corazón. Se diferencia entre formas hereditarias y esporádicas. La variante hereditaria se hereda de manera autosómica dominante y generalmente ocurre entre personas jóvenes y de mediana edad, mientras que la forma esporádica ocurre en personas mayores y no tiene una causa genética conocida. Los signos típicos de la amiloidosis ATTR hereditaria (ATTRv, v para variante) incluyen una polineuropatía sensitivomotora y autónoma (PNP) de rápida progresión, disfunción cardíaca y síntomas oculares y gastrointestinales. Un síndrome del túnel carpiano suele preceder a la manifestación. Para el tratamiento de pacientes con ATTRv con PNP en Alemania están disponibles varias

						opciones (tafamidis, patisiran, inotersen o vutrisiran), dependiendo de la gravedad.
9	Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management	Michelle M. Kittleson, MD, PhD, Chair Mathew S. Maurer, Vice Chair Amrut V. Ambardekar, Renee P. Bullock-Palmer, Patricia P. Chang,, Howard J. Eisen, Ajith P. Nair, Jose Nativi-Nicolau, Frederick L. Ruberg	2020	Declaración científica	orientar la práctica clínica y la gestión, cubriendo las estrategias actuales de diagnóstico y tratamiento, así como las necesidades no cubiertas y las áreas de investigación en la MTC-ATR.	El panorama del diagnóstico y el tratamiento de la ATTR-MC está evolucionando rápidamente. Ahora se dispone de pruebas diagnósticas y terapias no invasivas, precisas y fácilmente accesibles para mejorar los síntomas y la supervivencia. La ATTR-CM ya no se considera un diagnóstico "cebra". Dada la relevancia clínica de la ATTR-CM, ahora reconocida, los médicos deben tener un alto índice de sospecha de amiloidosis cardiaca cuando los pacientes presentan indicios clínicos y deben invocar un algoritmo diagnóstico racional para evaluar tanto la AL-CM como la ATTR-CM. Una vez realizado el diagnóstico, la diferenciación entre ATTRv-CM, ATTRwt-CM y la presencia o ausencia de neuropatía permitirá a los médicos aplicar una estrategia adecuada de tratamiento de la insuficiencia cardiaca y la arritmia junto con agentes modificadores de la enfermedad.

						Existen incertidumbres en el cribado, la evaluación de la progresión, el tratamiento de los portadores asintomáticos de ATTRv, el uso de agentes silenciadores de TTR en la ATTR-CM y el impacto económico de las terapias modificadoras de la enfermedad. Los estudios actuales y futuros evaluarán estas lagunas de conocimiento sin respuesta, y la defensa por parte de los médicos a todos los niveles puede ayudar a cerrar la brecha entre las mejores terapias médicas para la ATTR-CM y la capacidad de los pacientes para permitírselas.
10	Daratumumab Plus CyBORd for Patients With Newly Diagnosed AL Amyloidosis: Safety Run-in Results of	Giovanni Palladini , Efstathios Kastritis , Mathew S Maurer , Jeffrey Zonder , Monique C Minnema , Ashutosh D Wechalekar ,	2020	Ensayo clinico de seguridad	Analizar el uso de la formulación subcutánea de daratumumab (DARA SC) en la amiloidosis AL en la cohorte de seguridad del	La tasa de respuesta hematológica general fue del 96 %, con una respuesta hematológica completa en 15 (54 %) pacientes; se produjo al menos una respuesta parcial en 20, 22 y 17 pacientes al mes, 3 y 6 meses, respectivamente. La respuesta renal se produjo en 6 de 16, 7 de 15 y 10 de 15 pacientes, y la respuesta cardíaca se produjo en 6 de 16, 6 de 13 y 8 de 13 pacientes a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente. La respuesta hepática se

	ANDROME DA	Arnaud Jaccard , Hans C Lee , Naresh Bumma , Jonathan L Kaufman , Eva Medvedova , Tibor Kovacsovics , Michael Rosenzweig , Vaishali Sanchorawala , Xiang Qin , Sandra Y Vasey , Brendan M Weiss , Jessica Vermeulen , Giampaolo Merlini , Raymond L Comenzo			estudio de fase 3 ANDROMEDA.	produjo en 2 de 3 pacientes a los 12 meses. Daratumumab-CyBorD fue bien tolerado, no hubo nuevos problemas de seguridad en comparación con la formulación intravenosa y demostró respuestas hematológicas y orgánicas sólidas.
11	Versorgung von Patienten	Roman Pfister · Tim Hagenacker · Uwe Heemann	2024	Revision sistemática	a) describir los requisitos para el diagnóstico, el inicio de la terapia y	Una evaluación primaria interdisciplinaria y el seguimiento de estos pacientes con afectación cardiológica son esenciales para la tratabilidad y el pronóstico, incluso

	mit kardialer Amyloidose	· Ute Hegenbart ⁴ Bettina Heidecker · Sebastian Kruck · Fabian Knebel · Lorenz Lehmann, · Caroline Morbach · Christoph Rischpler · P. Christian Schulze · Ali Yilmaz · Christian Perings			el seguimiento, b) crear los requisitos previos para unas estructuras asistenciales estandarizadas para los pacientes con amiloidosis cardiaca adaptadas a los cambios en los requisitos epidemiológicos y c) permitir un tratamiento de alta calidad y oportuno de los pacientes.	en caso de manifestación primaria de enfermedad extracardiaca
12	The Pathology of Amyloidosis in	Maria M. Picken	2020	Revision Sistemática	Extracerebrales y en las cuestiones prácticas asociadas a su diagnóstico y clasificación. En primer lugar, se	1 El diagnóstico precoz de la amiloidosis sigue planteando un reto importante y requiere la participación de muchas especialidades clínicas y de laboratorio.

	Classificatio n: A Review				discutirán los fundamentos de la clasificación moderna de las amiloidosis, seguida de un breve resumen de las principales amiloidosis, centrándose en los tipos sistémicos, el diagnóstico y, por último, un resumen basado en el sistema de órganos.	<p>2 La determinación del tipo de proteína es imprescindible antes de que pueda aplicarse una terapia específica.</p> <p>3 Aunque la espectrometría de masas ha surgido como el método preferido para la tipificación de amiloides, la aplicación cuidadosa de métodos inmunológicos sigue siendo clínicamente útil, pero la precaución y la experiencia, así como el conocimiento de las limitaciones de cada método, son necesarios en su interpretación.</p> <p>4 Mientras el espectro de amiloidosis sigue ampliándose, es fundamental distinguir entre las que actualmente son tratables y las que no lo son, y evitar causar daños por un tratamiento inadecuado.</p>
13	Cardiac amyloidosis:	Aldostefano Porcari, Luca Falco, Veronica Lio, Marco	2020	Revision Bibliografica	Identificar los puntos mas importantes a consideral al	La AC es una enfermedad heterogénea y a menudo incomprendida, capaz de imitar diferentes condiciones patológicas. A pesar de los nuevos descubrimientos en el

	do not forget to look for it	Merlo, Enrico Fabris, Rossana Bussani, and Gianfranco Sinagra			momento de evaluar pacinetes con posible amiloidosis cardiaca a fin de extender tratamiento oportuno	campo farmacológico, un diagnóstico tardío afecta significativamente al pronóstico de los pacientes y a la posibilidad de emprender terapias modificadoras de la enfermedad (por ejemplo, trasplante de hígado en la ATTR o de médula ósea en la AL) capaces de curar o ralentizar la progresión de la enfermedad. Conocer el complejo cuadro de signos y síntomas relacionados con la amiloidosis permite encender la sospecha clínica y, en consecuencia, iniciar el procedimiento diagnóstico y terapéutico adecuado.
14	Updates in Cardiac Amyloidosis Diagnosis and Treatment	Lily K. Stern & Michelle M. Kittleson	2021	Revision Bibliográfica	Revisar las claves clínicas para el diagnóstico, el enfoque de las pruebas y las terapias actuales y emergentes.	En la actualidad existen pruebas diagnósticas no invasivas, precisas y de fácil acceso para la amiloidosis cardiaca, así como tratamientos para mejorar los síntomas y la supervivencia. Los médicos deben tener un alto índice de sospecha e invocar un algoritmo diagnóstico racional. Una vez realizado el diagnóstico, los médicos pueden aplicar una estrategia

						<p>adecuada de agentes modificadores de la enfermedad junto con el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y las arritmias.</p> <p>Sigue habiendo áreas de incertidumbre, especialmente en la ATTR-CM, en relación con el cribado, la monitorización de la progresión de la enfermedad, el papel de los silenciadores de TTR en pacientes con ATTR-CM, el papel de las terapias combinadas de silenciador de TTR y estabilizador de TTR, el momento de inicio de la terapia y su carga económica. Los estudios en curso abordarán estas lagunas de conocimiento, mientras que se espera que la promoción cierre la brecha entre las mejores terapias médicas y la capacidad de los pacientes para pagarlas.</p>
15	When to Suspect a Diagnosis of Amyloidosis	Iuliana Vaxman, Morie Gertz	2020	Revision sistemática	Proporcionar a los médicos conocimientos sobre los signos y síntomas que hacen	El objetivo es un diagnóstico precoz y preciso de la amiloidosis, y deben realizarse esfuerzos educativos para concienciar a internistas, proveedores de atención primaria, cardiólogos,

					sospechar de amiloidosis, teniendo en cuenta la importancia del diagnóstico precoz de esta enfermedad.	nefrólogos, neurólogos y, lo que es más importante, hematólogos.
16	Keys to early diagnosis of cardiac amyloidosis: red flags from clinical, laboratory and imaging findings	Giuseppe Vergaro, Alberto Aimò, Andrea Barison, Dario Genovesi, Gabriele Buda, Claudio Passino and Michele Emdin	2019	Revision Bibliográfica	Proporcionar al clínico una guía para el cribado y el diagnóstico precoz de la amiloidosis cardíaca, y revisar las "señales de alarma" clínicas, biohumorales e instrumentales que deberían hacer sospechar de amiloidosis cardíaca.	El diagnóstico de la AC supone un reto debido a su heterogeneidad fenotípica, la afectación multiorgánica a menudo requiere la interacción entre expertos de diferentes especialidades y subespecialidades, la falta de una única herramienta diagnóstica no invasiva y la escasa concienciación de la comunidad médica. Estudios recientes han cuestionado el dogma de la AC como enfermedad rara e incurable, y han redefinido la epidemiología y las opciones terapéuticas de esta afección. Omitir o retrasar el diagnóstico de la AC puede tener un profundo impacto en la evolución del paciente, ya que pueden omitirse o retrasarse tratamientos potencialmente

					<p>vitales (en particular, la quimioterapia en el caso de la amiloidosis AL). Para obtener una identificación a tiempo, los médicos que puedan encontrarse con una AC deben ser capaces de reconocer las "señales de alarma" que incitan a realizar un diagnóstico específico.</p> <p>Los signos clínicos de la AC suelen aparecer en fases avanzadas de la enfermedad, por lo que es necesario identificar nuevas herramientas para un diagnóstico precoz. Es probable que los marcadores biohumorales de afectación cardíaca sean de ayuda, aunque en la actualidad hay escasas pruebas de su uso con fines de cribado en individuos de riesgo. La investigación futura también debe dirigirse a identificar características de imagen con una alta especificidad para el diagnóstico diferencial de los subtipos de AC. Desde este punto de vista, el uso de la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada con [18F]-Florbetaben parece prometedor en el diagnóstico no invasivo del CA AL.</p>
--	--	--	--	--	---

17	Systemic amyloidosis	Ashutosh D Wechalekar, Julian D Gillmore, Philip N Hawkins	2015	Resvision sistemática	Examina los progresos realizados en este campo durante la última década.	La amiloidosis no es tan rara como se cree, debe ser sospechada precozmente por médicos de todas las especialidades, y es muy tratable, con nuevas terapias que prometen una rápida recuperación de los órganos y una mejor supervivencia.
18	Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK)	A. Yilmaz · J. Bauersachs · F. Bengel · R. Büchel · I. Kindermann · K. Klingel · F. Knebel · B. Meder · C. Morbach · E. Nagel · E. Schulze-Bahr · F. aus dem Siepen · N. Frey	2020	Revisión Ssistemática	El principal objetivo del algoritmo diagnóstico descrito en esta declaración de posición es detectar la amiloidosis cardíaca de la forma más fiable y precoz posible, determinar con precisión su extensión e identificar de forma fiable el subtipo subyacente de amiloidosis,	El principal objetivo de la ruta diagnóstica descrita en esta declaración de posición es detectar la presencia de amiloidosis cardíaca de la forma más fiable y precoz posible, caracterizar con precisión la extensión de la amiloidosis cardíaca y, posteriormente, permitir un tratamiento dirigido (incluida la posibilidad de monitorizar el éxito de la terapia), teniendo en cuenta la experiencia y los conocimientos locales. Por último, el tratamiento específico de la amiloidosis cardíaca está cada vez más en el punto de mira de los ensayos clínicos y, además de la ampliación de la etiqueta de las sustancias ya disponibles, se espera la

					permitiendo así un tratamiento específico posterior.	aprobación de nuevos fármacos en un futuro próximo.
--	--	--	--	--	--	---

La amiloidosis cardíaca es una enfermedad compleja y multifacética que requiere una atención especial debido a su impacto significativo en la salud y calidad de vida de los pacientes. A lo largo de esta revisión, hemos identificado varias áreas clave en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad que merecen una discusión más detallada.

Gracias a las investigaciones de enfermedades por amiloidosis es que se cuenta con opciones terapéuticas que ayudan de alguna forma a frenar complicaciones y prolongar la supervivencia mejorando la calidad de vida de estos pacientes, por lo que resalta aún más la necesidad de no pasar por alto este diagnóstico o su sospecha al momento de la consulta clínica.

La diferenciación entre los subtipos de amiloidosis (AL y ATTR) es crítica para el tratamiento adecuado ya sea mediante técnicas como la inmunohistoquímica. En este contexto, la educación continua de los profesionales de la salud sobre las técnicas diagnósticas y los criterios de diferenciación es esencial.

Al momento de realizar estudios y en caso de encontrar una cadena ligera anormal se debe seguir a realizar un examen tisular adicional mediante aspiración de grasa abdominal, biopsia de médula ósea o biopsia labial. Si las pruebas resultan negativas, es decir no se encuentra la presencia de depósitos de amiloide, la enfermedad puede excluirse en el 85% de los casos.

Para los pacientes con insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección preservada, se recomienda tanto la ecocardiografía o la resonancia magnética del corazón como la gammagrafía cardíaca con pirofosfato o DPD. Si la gammagrafía es negativa para acumulación de amiloides en el músculo cardíaco, la probabilidad de ATTR va a ser muy baja. Si la ecocardiografía no es suficiente, la resonancia cardíaca puede ser de interés para incrementar la sospecha clínica. Si existe una concreta sospecha de ATTR, se recomienda realizar una biopsia miocárdica. Una vez que el tejido con amiloide se ha identificado, es crítico tipificar la amiloidosis con uso de espectrometría de masas o inmunohistoquímica para confirmar el tipo específico de proteína amiloide.

Por otro lado, el manejo de la amiloidosis cardíaca requiere un enfoque multidisciplinario. La coordinación entre diferentes especialidades como cardiólogos, hematólogos, neurólogos, etc es esencial para manejar a los pacientes, evitando complicaciones y mejorar la calidad de vida. La creación de equipos multidisciplinarios y centros especializados puede proporcionar un enfoque integral que mejore la sospecha, detección y tratamiento de esta patología.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES

Conclusiones

- La amiloidosis cardiaca es una condición que a menudo se esconde tras síntomas inespecíficos y un diagnóstico complejo, lo que lleva a su infravaloración en el ámbito clínico, pero no hay que olvidar que su fisiopatología genera un papel considerable en varias patologías degenerativas, empeorando el pronóstico de los pacientes. Su diagnóstico es infravalorado, la sobrevida de los pacientes es directamente proporcional al diagnóstico y tratamiento temprano, como se ha visto, pacientes con diagnóstico tardío de amiloidosis cardiaca fallecen entre 6 a 24 meses después de detectada la enfermedad, dependiente del tipo de proteína afectada. Y Aunque exista tratamientos que ayuden a mejorar la sobrevida, resultan inútiles cuando hay enfermedad orgánica avanzada.
- Se identificaron las llamadas “banderas rojas” para sospechar de amiloidosis cardiaca, debido a la heterogeneidad de la clínica, se vuelve la principal dificultad al momento del diagnóstico entre ellas se encuentra: Al momento de un examen físico o especial de rutina o específica se evidencia un engrosamiento cardiaco con el que debemos sospechar directamente la posibilidad de que esta patología se esté manifestando. Tener en cuenta factores de riesgo, paciente que padezcan síndrome del túnel carpiano, especialmente bilateral. Pacientes con alteraciones cutáneas, fragilidad de piel, facilidad de formación de hematomas, macroglosia, o alteraciones del sistema nervioso. Como se ha investigado, no son signos o síntomas característicos exclusivamente de amiloidosis cardiaca, ya que la única forma de confirmarlo es mediante una biopsia, sin embargo, como médicos generales es

indispensable tener presente la posibilidad de esta enfermedad ante un paciente de riesgo, la sospecha, así como la confirmación o el descarte de la misma trae beneficios a los pacientes y al sistema de salud.

Se espera que con el tiempo se siga perfeccionando los algoritmos diagnósticos de esta patología y así dejar de diagnosticar pacientes al momento de las autopsias.

- En el cuanto a el tratamiento de la amiloidosis cardiaca, hemos visto avances notables que ofrecen nuevas esperanzas a los pacientes. Para aquellos con amiloidosis AL, las terapias con quimioterapia y agentes biológicos como el daratumumab han mejorado significativamente las tasas de supervivencia y calidad de vida. Por otro lado, los pacientes con amiloidosis ATTR ahora pueden beneficiarse de medicamentos innovadores como el tafamidis, que estabiliza la transtiretina, y los tratamientos de silenciamiento genético como el patisiran que reducen la producción de proteínas anómalas.

Estos tratamientos no solo representan un avance médico, sino también una promesa de una vida mejor para quienes padecen esta enfermedad debilitante. Sin embargo, el verdadero éxito en el manejo de la amiloidosis cardiaca reside en un enfoque integral y multidisciplinario, donde el apoyo emocional y la atención personalizada son tan importantes como las intervenciones médicas.

Recomendaciones

- Ahora que sabe que la amiloidosis cardiaca puede encontrarse presente en una considerable cifra de pacientes con patología cardiovascular, es esencial que los médicos estén atentos a los signos tempranos de la amiloidosis cardiaca, especialmente en pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca o hipertrofia ventricular que no tienen una causa clara. Utilizar técnicas avanzadas de imagen y análisis de biomarcadores puede ayudar a identificar esta enfermedad antes, permitiendo que los pacientes reciban el tratamiento adecuado más rápidamente.
- Continuar apoyando la investigación en amiloidosis cardiaca es vital y en nuestro caso apoyar la investigación en la población ecuatoriana ya que se tiene una teoría de una causa patognomónica en el país, colaborar con el reporte de casos sospechosos, iniciar pruebas diagnósticas y el análisis de historia clínica. Con esto tendremos una perspectiva más realista y aproximada de cómo se presenta esta patología en la población ecuatoriana dándonos la oportunidad de crear campañas de información a la población en general y aportar con la investigación de nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas.
- Es crucial que los médicos, desde los de atención primaria hasta los especialistas, reciban formación continua sobre la amiloidosis cardiaca. Programas de actualización y capacitación ayudarán a los profesionales de la salud a reconocer los síntomas y a manejar esta enfermedad de manera más efectiva, brindando un mejor cuidado a sus pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yilmaz, A., Bauersachs, J., Bengel, F., Büchel, R., Kindermann, I., Klingel, K., ... & Frey, N. (2021). Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clinical Research in Cardiology*, 110, 479-506.
2. Vaxman, I., & Gertz, M. (2020). When to Suspect a Diagnosis of Amyloidosis. *Acta haematologica*, 143(4), 304–311. <https://doi.org/10.1159/000506617>
3. Picken, M. M. (2020). The pathology of amyloidosis in classification: a review. *Acta haematologica*, 143(4), 322-334.
4. Berk JL, Sanchorawala V. CAPÍTULO 112: Amiloidosis. In Harrison. Harrison. Principios de Medicina Interna.: McGrawHill; 2022.
5. D'Aguanno V, Ralli M, Artico M, Russo FY, Scarpa A, Fiore M, Tirassa P, Severini C, de Vincentiis M, Greco A. Systemic Amyloidosis: a Contemporary Overview. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020 Dec;59(3):304-322. doi: 10.1007/s12016-019-08759-4. PMID: 31376044.
6. Goveric PD. Overview of amyloidosis. *UpToDate*. 2023 Diciembre; 01(01).
7. Drissa, M., Abdelmoula, F. A. Y., Lagha, I., Romdhane, R. B., Bachraoui, K., Tlili, R., & Ameer, Y. B. (2023). Amylose cardiaque: du diagnostic au traitement Cardiac amyloidosis: from diagnosis to management. *Revue Tunisienne de Cardiologie*. Vol, 19(1).
8. Palladini G KEMM. Daratumumab for systemic AL amyloidosis: Consensus guidelines from the International Society of Amyloidosis. *Hematol Oncol*. 2020; 38(1).
9. Wechalekar, A. D., Gillmore, J. D., & Hawkins, P. N. (2016). Systemic amyloidosis. *Lancet (London, England)*, 387(10038), 2641–2654. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01274-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01274-X)
10. Arequipa Joffre GL. CONSENSO ECUATORIANO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE AMILOIDOSIS CARDIACA. Ecuador, 2024 junio.
11. Gertz, M. A., & Dispenzieri, A. (2020). Systemic amyloidosis recognition, prognosis, and therapy: a systematic review. *Jama*, 324(1), 79-89.

12. Hasenfuß, G., Hallek, M., & Neubauer, A. (2023). Kardiale Amyloidose. *Die Innere Medizin*, 64(9), 820-822.
13. Ash, S., Shorer, E., Ramgobin, D., Vo, M., Gibbons, J., Golamari, R., Jain, R., & Jain, R. (2021). Cardiac amyloidosis-A review of current literature for the practicing physician. *Clinical cardiology*, 44(3), 322–331. <https://doi.org/10.1002/clc.23572>
14. Pfister, R., Hagenacker, T., Heemann, U., Hegenbart, U., Heidecker, B., Kruck, S., ... & Perings, C. (2024). Versorgung von Patienten mit kardialer Amyloidose. *Die Kardiologie*, 18(1), 36-43.
15. Vergaro, G., Aimo, A., Barison, A., Genovesi, D., Buda, G., Passino, C., & Emdin, M. (2020). Keys to early diagnosis of cardiac amyloidosis: red flags from clinical, laboratory and imaging findings. *European journal of preventive cardiology*, 27(17), 1806–1815. <https://doi.org/10.1177/2047487319877708>
16. Kittleson, M. M., Maurer, M. S., Ambardekar, A. V., Bullock-Palmer, R. P., Chang, P. P., Eisen, H. J., ... & American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. (2020). Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 142(1), e7-e22.
17. Stern, L. K., & Kittleson, M. M. (2021). Updates in cardiac amyloidosis diagnosis and treatment. *Current Oncology Reports*, 23, 1-12.
18. Palladini Giovanni KE,MMS,ZJ,MMC,WAD,JA,LHC,BN,KJL,ME,KT,RM,S. Daratumumab Plus CyBorD for Patients With Newly Diagnosed AL Amyloidosis: Safety Run-in Results of ANDROMEDA. *Blood*. 2020.
19. Porcari, A., Falco, L., Lio, V., Merlo, M., Fabris, E., Bussani, R., & Sinagra, G. (2020). Cardiac amyloidosis: do not forget to look for it. *European Heart Journal Supplements*, 22(Supplement_E), E142-E147.

ANEXOS

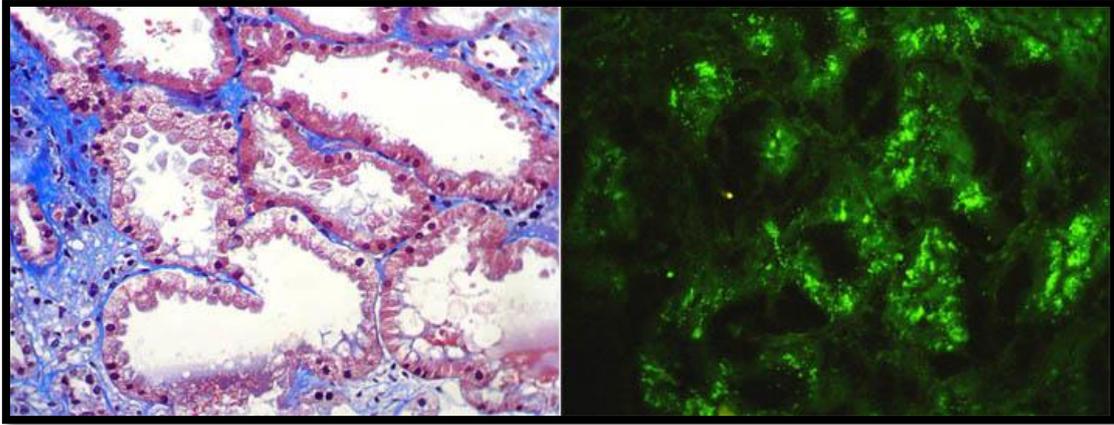


Ilustración 2: Signo de Manzana Verde
Fuente: KidneyPathology (2019)

Cardiac	Musculoskeletal	Polyneuropathy	Autonomic Dysfunction
Heart failure	Carpal tunnel syndrome	Painful neuropathy in hands and feet	Orthostatic hypotension/intolerance to blood pressure meds
Atrial fibrillation	Back pain/lumbar spinal stenosis	Muscle weakness, difficulty walking, and falls	Chronic diarrhea/constipation/weight loss
Bradycardias/conduction abnormalities/pacemakers	Ruptured distal biceps tendon/Popaye sign		Erectile dysfunction
	Shoulder, knee and hip pain or surgery		
	Trigger finger		

Figure 1. Symptômes de l'amylose ATTR. Les patients atteints d'amyloïdose ATTR peuvent présenter des signes de polyneuropathie progressive, ainsi que des symptômes musculo-squelettiques et des signes de dysfonctionnement autonome. L'amylose ATTR doit être envisagée pour les patients présentant des manifestations cardiaques, neurologiques ou musculo-squelettiques en particulier lorsque ces symptômes suggèrent que plusieurs organes sont touchés. (2)

Ilustración 3: Signos y síntomas Amiloidosis
Fuente: (6)

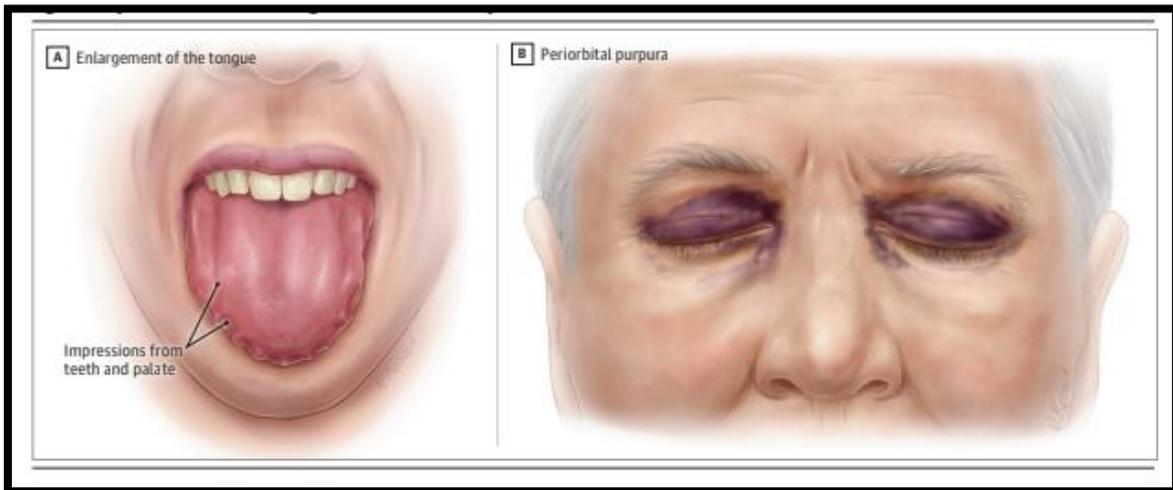


Ilustración 4: Macroglosia y Signo Palpebral
Fuente: (10)

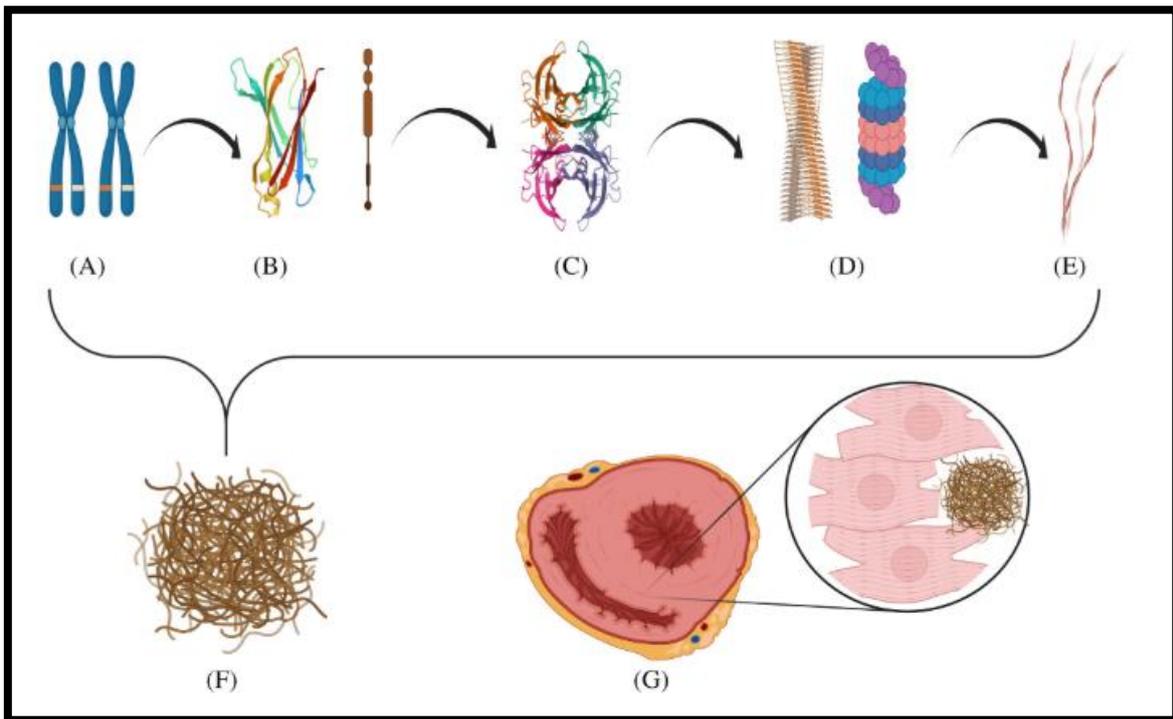


Ilustración 5: Fisiopatología Amiloidosis
Fuente: (12)

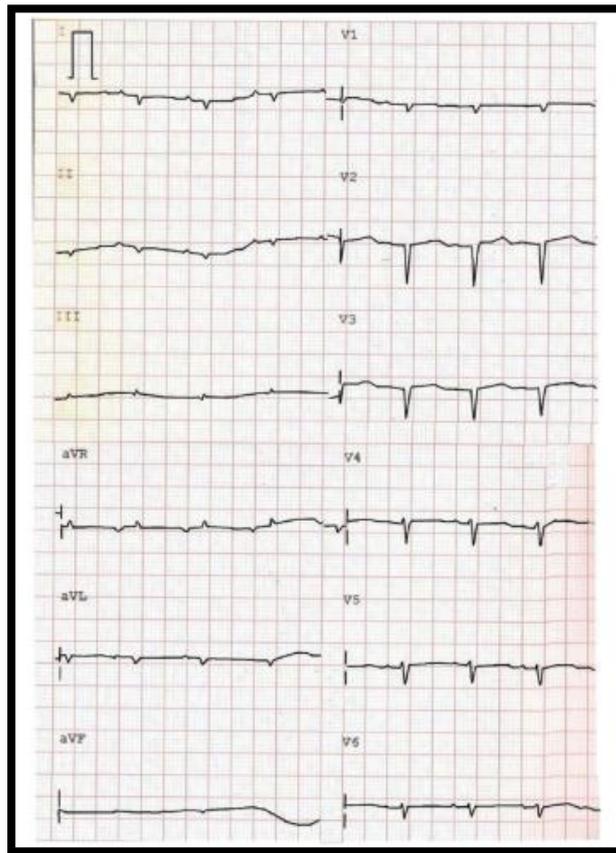


Ilustración 6: EKG en Amiloidosis Cardiaca
Fuente: Cheng, 2012

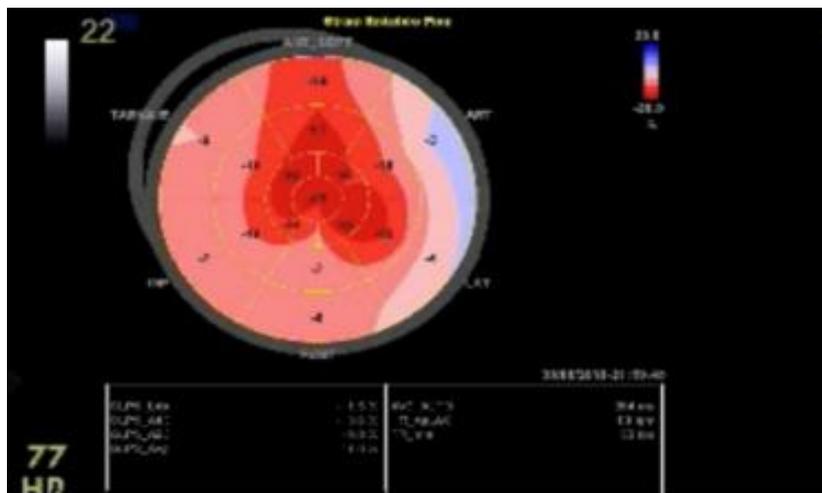


Ilustración 7: ECOCARDIOGRAMA AMILOIDOSIS CARDIACA
Fuente: (9)

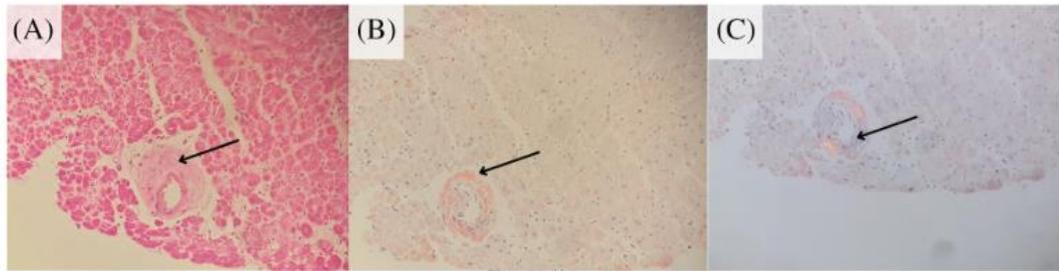


FIGURE 3 Microscopy and special staining demonstrating cardiac amyloidosis. (A) Hematoxylin and eosin stained section of a cardiac biopsy sample showing an amorphous eosinophilic deposit in a perivascular distribution. ($\times 200$ objective magnification). (B) Congo Red stained section showing a salmon-pink color within the perivascular deposit ($200\times$ objective magnification). (C) Congo red stained section with polarized microscopy highlighting apple-green birefringence within the perivascular deposit. ($\times 200$ objective magnification). Microscopic images courtesy of Dr Riyaadh Roberts, Division of Anatomical Pathology, University of Cape

Ilustración 8: Biopsia amiloidosis Cardiaca
Fuente: (12)