

Artículo original

Caracterización de la amiloidosis cardiaca hereditaria por transtirretina en España



Jorge Álvarez Rubio^a, Ana José Manovel Sánchez^b, José González-Costello^c, Pablo García-Pavía^{d,e,f}, Javier Limeres Freire^{e,g,h}, José Manuel García-Pinilla^{e,i}, Esther Zorio Grima^{e,j}, Ana García-Álvarez^{e,k}, María Valverde Gómez^{l,m}, M. Ángeles Espinosa Castroⁿ, Gonzalo Barge-Caballero^{e,o}, Juan Ramón Gimeno Blanes^{e,p}, María Teresa Bosch Rovira^q, Luis Miguel Rincón Díaz^f, Miguel Ángel Aibar Arregui^s, María Gallego-Delgado^t, Juan Jiménez-Jáimez^u, Marina Martínez Moreno^v, Mayte Basurte^w, Xabier Arana Achaga^x, Idaira Famara Hernández Baldomero^y y Tomás Ripoll-Vera^{a,z,*}, en representación del Grupo de Investigadores AC-TTRv-España \diamond

^a Unidad de Cardiopatías Familiares y Unidad Multidisciplinar de Amiloidosis TTR, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Son Llàtzer, Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

^c Unidad Multidisciplinar de Amiloidosis Familiar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^d Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^e Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^f Departamento de Medicina, Universidad Francisco de Vitoria (UFV), Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

^g Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, España

^h Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

ⁱ Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, IBIMA, Málaga, España

^j Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe de Valencia, Valencia, España

^k Servicio de Cardiología, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona, España

^l Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^m Laboratorio de Genética, Health in Code, A Coruña, España

ⁿ Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

^o Unidad de Insuficiencia Cardiaca, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, A Coruña, España

^p Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^q Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^r Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^s Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS-A), Zaragoza, España

^t Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Salamanca, España

^u Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^v Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

^w Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Navarra, Navarra, Pamplona, España

^x Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Donostia, Donostia, Guipúzcoa, España

^y Unidad de Insuficiencia Cardiaca, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

^z Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), España

Historia del artículo:

Recibido el 24 de marzo de 2021

Aceptado el 20 de julio de 2021

Palabras clave:

Amiloidosis cardiaca

Amiloidosis por transtirretina

Transtirretina

Pronóstico

Tratamiento

RESUMEN

Introducción y objetivos: La amiloidosis hereditaria por transtirretina (ATTRv) es una enfermedad causada por mutaciones en el gen de la transtirretina que frecuentemente presenta afección cardiaca debido al depósito de amiloide en el miocardio. Nuestro objetivo es describir esta afección en una cohorte española.

Métodos: Estudio retrospectivo multicéntrico de pacientes con ATTRv y afección cardiaca provenientes de centros españoles. Se recogieron datos demográficos, clínicos y genéticos.

Resultados: En 26 centros se incluyó a 181 pacientes, el 65,2% varones, con una mediana de edad al diagnóstico de 62 años. Las mutaciones más frecuentes fueron Val50Met (67,7%) y Val142Ile (12,4%). El principal motivo de consulta fue extracardiaco (69%), principalmente neurológico. La media de la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) fue 2.145 ± 3.586 pg/ml. Lo más característico del electrocardiograma fueron el patrón de seudoinfarto (25,9%) y el bloqueo auriculoventricular (25,3%). El grosor ventricular medio fue $15,4 \pm 4,1$ mm. El *strain* longitudinal estaba reducido en segmentos basales en el 29,4%. Se observó realce tardío subendocárdico difuso en el 58,8%. En la gammagrafía había captación de grados 2-3 en un 75%. En el seguimiento, el 24,9% ingresó por insuficiencia cardiaca, el 34,3% precisó marcapasos y el 31,6%, trasplante hepático. El 32,5% falleció, principalmente por

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Son Llàtzer, Ctra. de Manacor Km. 4, 07198 Palma de Mallorca, Islas Baleares, España. Correo electrónico: tripoll@hsil.es (T. Ripoll-Vera).

\diamond En el anexo se lista a los coinvestigadores del grupo AC-TTRv-España.

insuficiencia cardiaca (28,8%). Las mutaciones diferentes de Val50Met se asociaron en general con un peor pronóstico.

Conclusiones: La ATTRv cardiaca en España tiene un espectro genético y de afección heterogéneo. El pronóstico es malo principalmente por las complicaciones cardiacas, por lo que son esenciales un diagnóstico y un tratamiento precoces.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Characterization of hereditary transthyretin cardiac amyloidosis in Spain

ABSTRACT

Keywords:

Cardiac amyloidosis
Transthyretin amyloidosis
Transthyretin
Prognosis
Treatment

Introduction and objectives: Hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) is a disease caused by mutations in the transthyretin gene that frequently shows cardiac involvement due to amyloid deposition in the myocardium. Our objective was to identify cardiac involvement in a Spanish cohort.

Methods: Retrospective multicenter study of patients diagnosed with hATTR with cardiac involvement from Spanish centers. We collected demographic, clinical, and genetic data.

Results: A total of 181 patients from 26 centers were included (65.2% men, with a median age at diagnosis of 62 years). The most frequent mutations were Val50Met (67.7%) and Val142Ile (12.4%). The main reason for consultation was extracardiac symptoms (69%), mainly neurological. The mean N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level was 2145 ± 3586 pg/mL. The most characteristic electrocardiogram findings were a pseudoinfarct pattern (25.9%) and atrioventricular block (25.3%). Mean ventricular thickness was 15.4 ± 4.1 mm. Longitudinal strain was reduced in basal segments by 29.4%. Late diffuse subendocardial enhancement was observed in 58.8%. Perugini grade 2 or 3 uptake was observed in 75% of scintigraphy scans. During follow-up, 24.9% of the patients were admitted for heart failure, 34.3% required a pacemaker, and 31.6% required a liver transplant. One third (32.5%) died during follow-up, mainly due to heart failure (28.8%). The presence of non-Val50Met mutations was associated with a worse prognosis.

Conclusions: HATTR cardiac amyloidosis in Spain shows heterogeneous genetic and clinical involvement. The prognosis is poor, mainly due to cardiac complications. Consequently early diagnosis and treatment are vital.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

AC: amiloidosis cardiaca
ATTRv: amiloidosis hereditaria por transtirretina
ATTRwt: amiloidosis hereditaria por transtirretina natural o *wild-type*

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis cardiaca (AC) es una enfermedad de depósito por acumulación extracelular de fibras anómalas en el corazón¹. Tradicionalmente se había considerado la forma por cadenas ligeras (AL) como la más frecuente, pero el estudio de la secundaria a transtirretina anómala, ya sea en su forma hereditaria por mutaciones en *TTR* (ATTRv) o en su forma natural o *wild-type* (ATTRwt), se ha incrementado en los últimos años gracias a un mejor conocimiento y a los avances en las técnicas de imagen, lo que ha llevado a considerar que la forma ATTRwt es mucho más prevalente que la AL^{2,3}.

La ATTRv es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en el gen de la transtirretina. Más de 120 mutaciones se han descrito hasta la fecha, y la mutación Val50Met es la más común. La identificación de pacientes cuya amiloidosis se debe a un defecto genético tiene gran importancia, ya que modifica el tratamiento y tiene gran trascendencia para los familiares, por el tipo de herencia. Aunque es muy poco frecuente en el mundo (tiene una prevalencia estimada $< 1/100.000$ hab.), hay descripciones de algunos focos endémicos, como Portugal, Suecia, Brasil, Japón y

2 regiones españolas: Mallorca y Huelva. En Portugal, primer foco mundial, la prevalencia estimada es de 1/538 hab., mientras que en Mallorca está en torno a 1/3.500, por lo que se la considera el quinto foco mundial⁴.

La AC es una de las principales causas de morbimortalidad en la ATTRv⁵. Los tratamientos aprobados para la ATTRv incluyen el trasplante hepático, el tafamidis, el patisirán y el inotersén. Algunos ensayos clínicos ya han demostrado el beneficio de estos fármacos en el tratamiento de la AC^{6–8}.

En España hay pocos datos publicados sobre ATTRv con afección cardiaca^{5,9}. Es importante realizar un diagnóstico precoz de esta enfermedad para identificar a los pacientes que se puedan beneficiar de los nuevos tratamientos.

El objetivo de nuestro estudio es describir las características demográficas, clínicas y genéticas de los pacientes con ATTRv y afección cardiaca en España, cubriendo todo el territorio nacional (tanto los focos endémicos como las zonas no endémicas).

MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo y multicéntrico de pacientes diagnosticados de ATTRv con afección cardiaca. Se contactó con la gran mayoría de las unidades de insuficiencia cardiaca y unidades de cardiopatías familiares del territorio español para solicitar su participación en el estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de ética autonómico de las Islas Baleares. Se obtuvieron los consentimientos informados de todos los pacientes incluidos.

Los pacientes debían disponer de estudio genético positivo para alguna mutación en el gen de la transtirretina. La AC se definió por la presencia de signos típicos en el ecocardiograma o cardiopresonancia + confirmación histológica (presencia de amiloide en

biopsia de grasa subcutánea, rectal, de glándula salival, endomiocárdica u otras) o gammagrafía con captación grado 2 o 3¹⁰. En las zonas endémicas de la mutación Val50Met, bastaba la presencia de la mutación + clínica compatible + hallazgos típicos en ecocardiograma o cardiorresonancia (≥ 13 mm en ausencia de hipertensión o valvulopatía aórtica), por la baja sensibilidad de la gammagrafía en este subgrupo particular¹¹.

En cada centro participante se revisaron las historias clínicas de pacientes con ATTRv y afección cardiaca. Se recogieron datos demográficos generales y de comorbilidades, clínica, genética, biomarcadores, electrocardiograma, ecocardiografía, Holter, cardiorresonancia, gammagrafía miocárdica con bisfosfonatos, biopsia, tratamientos, complicaciones y evolución.

Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo mediante el cálculo de frecuencias de las variables cualitativas, así como la mediana [intervalo intercuartílico] para las variables cuantitativas. Para estudiar el ajuste a la normalidad se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Para las variables categóricas se calcularon porcentajes. Las variables cuantitativas normales se compararon usando el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney y las variables cualitativas, mediante el test de la χ^2 ; de aquellas en que la diferencia era estadísticamente significativa, se calculó el intervalo

de confianza del 95% (IC95%). En el caso de las mutaciones más prevalentes (Val50Met y Val142Ile), se llevó a cabo un análisis comparativo entre grupos. Se realizó un análisis de supervivencia desde el inicio del seguimiento mediante el método de Kaplan-Meier, tanto para el total de pacientes como para las mutaciones más prevalentes. En todos los casos se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se usó Excel 2007 y SPSS v15.0.

RESULTADOS

Se obtuvo información de 250 pacientes y se excluyó a 69 porque no tenían evidencia de afección cardiaca o estaban duplicados (pacientes seguidos o estudiados en 2 centros participantes). El total de hospitales contactados fue 53; de ellos, 27 no tenían ningún caso de ATTRv. Se incluyó finalmente a 181 pacientes de 26 hospitales de España con diagnóstico de ATTRv y afección cardiaca. La distribución por centros se puede consultar en la [tabla 1](#). La mayoría de los pacientes eran varones (65,2%), con una mediana de edad al diagnóstico de 62 años, e inicio de los síntomas a los $58,8 \pm 14$ años. El tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la ATTRv fue de 14 meses. La mediana de seguimiento desde la primera evaluación fue de 34,5 meses. El principal motivo de consulta fue la clínica extracardiaca (38,1%), seguido de la disnea (21,5%) ([tabla 2](#)).

Tabla 1
Distribución por centros

Hospitales	Pacientes evaluados	Pacientes incluidos en el registro
Hospital Universitario Son Llàtzer	57	41
Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva	33	22
Hospital Universitario de Bellvitge	26	20
Hospital Universitario Puerta de Hierro	20	15
Hospital Universitario Vall d'Hebron	30	12
Hospital Universitario Virgen de La Victoria	14	10
Hospital Universitario y Politécnico La Fe	10	10
Hospital Clínic de Barcelona	7	5
Hospital Universitario 12 de Octubre	6	5
Hospital General Universitario Gregorio Marañón	5	4
Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña	4	4
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	4	4
Hospital Universitario Son Espases	4	3
Hospital Universitario Ramón y Cajal	4	3
Hospital Clínico Universitario de Zaragoza	4	3
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca	3	3
Hospital Universitario Virgen de las Nieves	3	3
Hospital General Universitario de Elche	2	2
Complejo Universitario de Navarra	2	2
Hospital Universitario Donostia	2	2
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias	2	2
Hospital Clínico Universitario de Valladolid	1	1
Hospital Universitario de Cruces	1	1
Hospital Universitario de Basurto	1	1
Hospital Santa de la Creu i Sant Pau	1	1
Hospital del Mar	1	1
Hospital Universitario La Paz	1	1
Hospital Universitari Josep Trueta de Girona	1	0
Hospital Universitario de Galdakao	1	0
Total	250	181

Tabla 2
Perfil clínico y genético de los pacientes

	Total
Características basales	
Pacientes	181
Varones	118 (65,2)
Edad al inicio de los síntomas (años)	60 [51-68]
Tiempo síntomas-diagnóstico (meses)	14 [5-31]
Seguimiento (meses)	34,5 [12-58]
Motivo de consulta	
Clínica extracardiaca	69 (38,1)
Disnea	39 (21,5)
Estudio familiar	23 (12,7)
Síncope	11 (6,1)
Mutaciones	
Val50Met	120 (67,8)
Val142Ile	22 (12,4)
Glu109Lys	14 (7,8)
Ser97Tyr	6 (3,4)
Val122Del	4 (2,2)
Ser43Asn	2 (1,1)
Asp38Asn	2 (1,1)
Val71Ala	1 (0,5)
Glu89Gln	1 (0,5)
Ala65Thr	1 (0,5)
Thr80Ala	1 (0,5)
Leu32Pro	1 (0,5)
Glu74Gln	1 (0,5)
Ala128Val	1 (0,5)

Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

Las mutaciones de tipo *missense* fueron las más frecuentes (97,7%). Se comunicaron 15 mutaciones diferentes, las más frecuentes fueron Val50Met (n = 120; 67,8%) y Val142Ile (n = 22; 12,4%). De estos últimos hay que destacar que solo 1 paciente era de raza negra (tabla 3). Si se descartan los 2 focos endémicos de Val50Met, en el resto de España la mutación Val50Met sigue siendo la más frecuente (n = 60; 51,2%) (tabla 2).

En la primera visita, la mayoría de los pacientes estaban en clase funcional de la *New York Heart Association* I o II y hasta un 12%, en clase funcional III o IV. La media de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) fue de 2.506 ± 483 pg/ml. No hubo diferencias significativas en la clase funcional ni en los valores de NT-proBNP en el seguimiento. Respecto al electrocardiograma, en la primera visita el 25,3% presentaba algún tipo de bloqueo auriculoventricular, el 8,5% estaba en fibrilación auricular o aleteo y el 9,6% presentaba ritmo de marcapasos. El patrón de pseudoinfarto estaba presente en el 25,9% de los electrocardiogramas y en el 15,3% había bajos voltajes. El 7,8% de los pacientes tenían signos de hipertrofia ventricular izquierda. En la última visita había aumentado el porcentaje de los que estaban en ritmo de marcapasos (el 17,3 frente al 9,6%; $p = 0,041$) y el patrón de pseudoinfarto (el 25,9 frente al 36%; $p = 0,81$). En el ecocardiograma, el grosor ventricular medio fue de $15,4 \pm 4,1$ mm, y en el 62% la hipertrofia ventricular era concéntrica. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue del $57,2 \pm 11,9$ %. La media del diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda fue $41,2 \pm 6,8$ mm. El *strain* longitudinal estaba reducido en segmentos basales respecto a los apicales en el 29,4% de los casos. El 15,8% de los pacientes tenían

Tabla 3
Características clínicas y exploratorias basales y al seguimiento

	1.ª visita	Última visita	p
NYHA			
I	56%	52%	0,56
II	32,1%	28,4%	0,48
III	8,2%	12,8%	0,18
IV	3,8%	6%	0,34
NT-proBNP (pg/ml)	$2.506,13 \pm 483,6$	$2.145,42 \pm 391,3$	0,83
ECC			
Ritmo sinusal	81,9%	67,3%	0,02
FA/aleteo auricular	8,5%	15,2%	0,06
Ritmo de marcapasos	9,6%	17,3%	0,041
BAV			
1.º grado	19%	16,4%	0,54
2.º grado	2,3%	1,5%	0,6
3.º grado	4%	4,5%	0,85
BCRIHH	8%	11%	0,46
BCRDHH	7,5%	14%	0,92
Patrón de pseudoinfarto	25,9%	36%	0,81
Bajos voltajes	15,3%	18,3%	0,49
Signos de HVI	7,8%	7,89%	0,85
Ecocardiograma			
Grosor del VI	$15,4 \pm 4,1$	$15,7 \pm 5$	0,95
HVI concéntrica	62%	57,5%	0,43
HVI septal asimétrica	21,6%	24,4%	0,57
FEVI (%)	$57,2 \pm 11,9$	$59,09 \pm 11,3$	0,07
DTDVI (mm)	$45,6 \pm 9,1$	$44,6 \pm 6,6$	0,49
Diámetro AI (mm)	$41,2 \pm 6,8$	$41,9 \pm 7,5$	0,39
Strain longitudinal reducido	29,4%	11,4%	0,06
Afección del VD	20%	30,3%	0,04
Derrame pericárdico	15,8%	16,7%	0,85
HTAP > 50 mmHg	10,6%	9,8%	0,8
Alteración de la relajación	37,3%	32,4%	0,41
Patrón seudonormal	12%	14%	0,9
Patrón restrictivo	21,3%	20,17%	0,81
E/E' (ms)	$14 \pm 7,7$	$17,7 \pm 11,7$	0,51

AI: aurícula izquierda; BAV: bloqueo auriculoventricular; BCRDHH: bloqueo completo de la rama derecha del haz de His; BCRIHH: bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; ECC: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTAP: hipertensión arterial pulmonar; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

derrame pericárdico, leve en la mayoría (87,9%). Un 21,3% presentaba patrón diastólico restrictivo. En la última visita se observó mayor afección del ventrículo derecho (el 20 frente al 30,3%; $p = 0,04$) (tabla 3).

De los pacientes sometidos a cardiorensonancia (n = 71), se observó un patrón subendocárdico difuso en el 52,7% y focal en el 16,3%. La técnica de mapeo en T1 se empleó poco, solo en 10 pacientes, y en la mitad de ellos se observaba T1 nativo prolongado.

En la gammagrafía cardiaca con bisfosfonatos (n = 80), se observó captación de grado 2-3 según la escala de Perugini en el 75% de los casos. Un 18,75% presentaban captación de grado 1 y el 6,25%, de grado 0.

Tabla 4

Afección extracardiaca en la primera evaluación

	Total (n = 181)	Val50Met (n = 120)	Val142Ile (n = 22)	p
Síndrome del túnel carpiano	46 (25,8)	14 (11,6)	12 (54,5)	< 0,001
Neuropatía	123 (68)	96 (80)	6 (27,2)	< 0,001
Disautonomía	74 (42,5)	48 (41,6)	6 (27,2)	0,25
Afección digestiva	64 (35,4)	51 (39,1)	1 (4,5)	0,006
Afección renal	29 (16,4)	20 (17)	3 (13,6)	0,72

Los valores expresan n (%).

Se realizó biopsia en alguna localización a 93 pacientes (52,5%). De las biopsias positivas, 23 (27,4%) fueron de grasa subcutánea; 19 (22,6%), endomiocárdicas; 15 (17,9%), de mucosa rectal y 15 (17,9%), del nervio sural.

La afección extracardiaca fue frecuente: neurológica en el 68%, digestiva en el 35,4% y renal en el 16,4%. El 25,8% tenía antecedente de síndrome del túnel carpiano y el 42,5%, signos de disautonomía. La neuropatía y la afección digestiva fueron más frecuentes en los pacientes con mutación Val50Met (el 80 frente al 27,2%; $p < 0,001$) que con Val142Ile (el 39,1 frente al 4,5%, $p = 0,006$), mientras que el síndrome del túnel carpiano fue más frecuente en los portadores de la mutación Val142Ile que en la Val50Met (el 54,5 frente al 11,6%; $p < 0,001$) (tabla 4).

Se implantó un marcapasos a un tercio de los pacientes (34,3%). En la mitad de los casos (49,2%) la indicación fue por bloqueo auriculoventricular completo; en el 23,1%, por profilaxis antes del trasplante hepático y en el 18,5%, por disfunción sinusal. La prescripción de desfibrilador implantable no fue frecuente y solo se implantaron al 4% de los pacientes.

Respecto al tratamiento médico basal, el 41,5% estaban con diuréticos; el 30,2%, con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; el 17,5%, con bloqueadores beta; el 11,9%, con antagonistas de la aldosterona y el 20,9%, con anticoagulantes. Respecto a los tratamientos específicos para la ATTRv, el 25,4% estaba en tratamiento con tafamidis y el 24%, con diflunisal; el 31,6% había recibido trasplante hepático y el 4,5%, un trasplante cardíaco.

Durante una mediana de seguimiento de 34,5 meses, el 60,2% precisó ingreso hospitalario principalmente por causa cardíaca (59,6%) y neurológica (17,4%): en los primeros la mayoría fue por insuficiencia cardíaca (67%) y en los segundos, por ictus (57,8%).

Fallecieron un tercio de los pacientes (32,5%), principalmente por insuficiencia cardíaca (28,8%), muerte súbita (11,5%) o causa neurológica o renal (17,3%). En la figura 1 y la figura 2 se muestran los análisis de la supervivencia.

DISCUSIÓN

Se presenta el primer estudio que describe en una muestra amplia y representativa las principales características de los pacientes con ATTRv en España. Hasta la fecha se han publicado pocos datos, y de manera aislada, de solo 2 centros españoles^{5,9}.

El diagnóstico de la afección cardíaca en la ATTRv ha mejorado en los últimos años merced a la posibilidad de un diagnóstico no invasivo mediante gammagrafía ósea y cardiorresonancia¹². Por otra parte, la aparición de tratamientos específicos ha aumentado el interés el diagnóstico precoz.

En general, la mutación más frecuente en nuestro país es con diferencia la Val50Met (67,8%), no solo en los 2 focos endémicos de esta mutación (Mallorca y Huelva), sino también en el resto de España, aunque menos representada (51,2%). Existe un amplio abanico de mutaciones en España, un total de 15 variantes (tabla 2), de las que Val142Ile (la más frecuente en buena parte de Europa y Estados Unidos) es la segunda más frecuente (18,8%).

Históricamente la mutación Val50Met se consideraba casi puramente neurológica⁴. Nuestro estudio pone de manifiesto que la afección cardíaca en estos pacientes es frecuente. En el registro THAOS¹³, se describe que el fenotipo cardíaco en Europa se debe principalmente a las consideradas mutaciones cardíacas (Val142Ile, Leu131Met y Ile88Leu) y en Estados Unidos, a

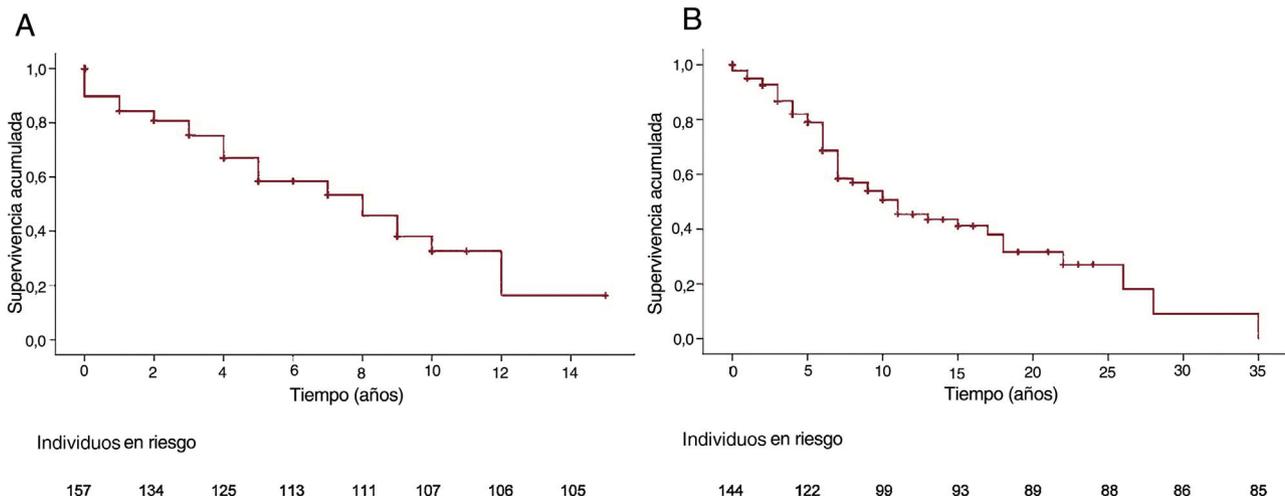


Figura 1. Curvas de supervivencia de los pacientes con amiloidosis hereditaria por transtirretina desde su diagnóstico (A) y desde el inicio de los síntomas hasta un final combinado de muerte o trasplante cardíaco (B). Medianas de 8 y 11 años respectivamente.

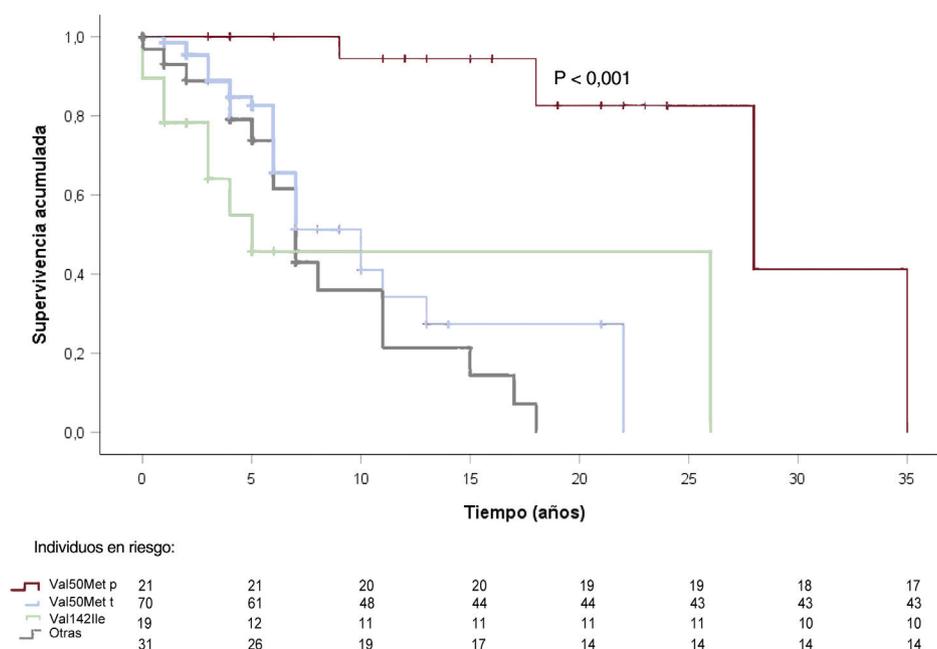


Figura 2. Curvas de supervivencia de los pacientes con amiloidosis hereditaria por transtirretina según genotipo: Val50Met (inicio precoz), Val50Met (inicio tardío), Val142Ile y el resto, desde el inicio de los síntomas hasta un final combinado de muerte o trasplante cardíaco. Medianas de 28, 10, 5 y 7 años respectivamente.

Val142Ile¹⁴, pero hay que tener en cuenta que la afección cardíaca con Val50Met también es considerable.

La presentación de la ATTRv es muy heterogénea, la mayoría de los pacientes presentan hipertrofia ventricular izquierda concéntrica y crecimiento auricular. Este estudio pone de manifiesto algunas de las claves para sospechar esta afección en los pacientes: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, patrón de pseudoinfarto, bajos voltajes o trastornos de la conducción, afección del ventrículo derecho, derrame pericárdico ligero o un gradiente de *strain* longitudinal entre la base y el ápex, entre otros. Desde el punto de vista clínico, se debe prestar atención a la afección extracardiaca que estará presente en la mayoría de los pacientes, sobre todo la neuropatía y la afección digestiva en los pacientes con Val50Met y el síndrome del túnel carpiano en aquellos con Val142Ile. Este fenotipo mixto ya se mostró como frecuente en la cohorte europea del registro THAOS¹³, si bien en nuestro estudio se demuestra que la afección extracardiaca es todavía mayor que lo publicado, por lo que cabe subrayar la importancia de hacer una valoración multidisciplinaria de los pacientes con ATTRv que integre diferentes especialidades.

A pesar del aumento en el número de diagnósticos de ATTRv con afección cardíaca, aún hay posibilidad de mejora, ya que el tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es de $1,9 \pm 2,3$ años. Retrasos similares se describen en otros estudios, hasta 5 años de retraso en los pacientes sin historia familiar¹⁵.

En nuestro estudio se encontraron 5 pacientes (un 6% de los pacientes a los que se había hecho gammagrafía) con captación de grado 0 de la escala de Perugini. El protocolo actual para el diagnóstico de AC indica que es necesaria una gammagrafía con captación de grado 2-3; sin embargo, se han publicado estudios en los que, sobre todo en pacientes con Val50Met e inicio precoz y síntomas predominantemente neurológicos, esta prueba tiene baja sensibilidad (hasta un 41%)^{11,16}. En nuestra serie todos estos pacientes presentaban afección neurológica, 3 de ellos tenían la mutación Val50Met y 2, la Ser97Tyr con afección neurológica. Estos 2 últimos tenían una cardioponencia con realce tardío de

gadolinio subendocárdico difuso compatible con el diagnóstico de AC y, de los 3 casos con la mutación Val50Met que no tenían ningún grado de captación, en 2 había una hipertrofia ventricular no explicable por otras causas junto con trastornos de la conducción (bloqueo auriculoventricular de primero y segundo grado Mobitz I respectivamente) y en el otro, bloqueo auriculoventricular completo sincopal y marcapasos con menos de 60 años.

Respecto al tratamiento, hay que los bloqueadores beta, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y otros tratamientos estándar de la insuficiencia cardíaca son frecuentes en nuestra serie, pero es conocido que se deben administrar con precaución, ya que suelen tolerarse mal y pueden ser perjudiciales, especialmente los bloqueadores beta¹⁷. Asimismo, solo 1 de cada 5 pacientes de nuestra serie recibía anticoagulación. La AC presenta alta prevalencia de trombos intracardiacos y embolias que contribuyen a aumentar la mortalidad, por lo que la estratificación del riesgo embolígeno debe hacerse con cuidado y, en general, se recomienda anticoagular precozmente¹⁸. Se piensa que en algunos centros se utilizaron erróneamente los criterios basados en CHA₂DS₂-VASc. En nuestra serie la prevalencia de fibrilación auricular/aleteo auricular fue solo del 8,5%, que aumentaba al 15,2% en el seguimiento, y el tamaño basal de la aurícula izquierda era de $41,2 \pm 6,8$ mm y tras el seguimiento, $41,9 \pm 7,5$ mm. Se piensa que estos porcentajes, junto con lo ya comentado, influyó en la decisión de los médicos responsables de no anticoagular a más pacientes.

En nuestra serie se observó una alta mortalidad, y las causas cardíacas (insuficiencia cardíaca y muerte súbita) fueron las principales. A pesar de ello, el implante de desfibriladores no es frecuente, probablemente porque en muchos casos la afección extracardiaca condiciona negativamente el pronóstico de los pacientes o porque la cardiopatía se encuentra en una fase muy avanzada. Por otra parte, no está claramente demostrado el beneficio del desfibrilador en prevención primaria¹⁹. Las elevadas tasas de descompensación por insuficiencia cardíaca y de trasplante cardíaco y la elevada mortalidad nos hacen pensar

que el diagnóstico se hace en una fase avanzada de la enfermedad y que se debería mejorar el diagnóstico precoz de esta afección para poder aplicar los tratamientos que han demostrado beneficio en etapas tempranas.

Destaca del análisis de supervivencia que las mutaciones diferentes de Val50Met se asocian en general con peor pronóstico y que, a su vez, la mutación Val50Met de inicio precoz (< 50 años) (fenotipo más neurológico) tiene un mejor pronóstico que las demás mutaciones (Val50Met de inicio tardío, Val142Ile y otras) (fenotipo más cardiológico), lo que va en la línea de otros artículos, que muestran que las mutaciones con fenotipo predominante cardíaco tienen un peor pronóstico²⁰. Asimismo, hay que destacar de los análisis de supervivencia la potencial mejora del pronóstico de estos pacientes si no transcurriesen tantos años desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico.

Por último, más del 80% de los pacientes habían recibido algún tratamiento específico de la ATTRv, ya sea trasplante hepático, tafamidis o diflunisal, lo que habrá supuesto en muchos casos un impacto beneficioso significativo en su evolución. Respecto a la cuarta parte de la serie total que había recibido tratamiento con tafamidis, este se prescribió por indicación neurológica (dosis de 20 mg/día) y no para tratamiento de la cardiopatía, ya que los datos recogidos en este estudio son anteriores a la publicación del estudio ATTR-ACT⁶ en el que se utilizó una dosis muy superior. Asimismo, hay que destacar que los datos de este estudio se recogieron en 2018-2019, y en ese momento la Agencia Española del Medicamento aún no había aprobado los fármacos inhibidores de la síntesis de TTR (patisirán e inotersén).

CONCLUSIONES

La ATTRv presenta frecuentemente afección cardíaca. En este estudio se describen las principales características de esta enfermedad en la población española. Existe un amplio abanico de mutaciones, si bien la más frecuente es Val50Met. La afección extracardiaca es frecuente, sobre todo la neuropatía y el síndrome del túnel carpiano. En el momento actual, en que es posible evaluar la afección cardíaca de manera no invasiva, se debe conocer esta enfermedad de presentación heterogénea para diagnosticarla y tratarla precozmente.

FINANCIACIÓN

El presente trabajo ha recibido financiación mediante la concesión de una beca de investigación de la Sección de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología del año 2018.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Diseño del estudio y creación de la base de datos: Tomás Ripoll-Vera, Jorge Álvarez Rubio. Selección de pacientes e inclusión de variables en la base de datos: Jorge Álvarez Rubio, Ana José Manovel Sánchez, José González-Costello, Pablo García-Pavía, Javier Limeres Freire, José Manuel García-Pinilla, Esther Zorio Grima, Ana García-Álvarez, María Valverde Gómez, M. Ángeles Espinosa Castro, Gonzalo Barge-Caballero, Juan Ramón Gimeno Blanes, María Teresa Bosch Rovira, Luis Miguel Rincón Díaz, Miguel Ángel Aibar Arregui, María Gallego-Delgado, Juan Jiménez-Jáimez, Marina Martínez Moreno, Mayte Basurte, Xabier Arana Achaga, Idaira Famara Hernández Baldomero. Análisis de resultados: Jorge Álvarez Rubio, Tomás Ripoll-Vera. Redacción del

manuscrito: Jorge Álvarez Rubio, Tomás Ripoll-Vera. Revisión crítica del manuscrito: José González-Costello, Ana José Manovel Sánchez, Pablo García-Pavía, Javier Limeres Freire, José Manuel García-Pinilla, Esther Zorio Grima, Ana García-Álvarez, María Valverde Gómez, M. Ángeles Espinosa Castro, Gonzalo Barge-Caballero, Juan Ramón Gimeno Blanes, María Teresa Bosch Rovira, Luis Miguel Rincón Díaz, Miguel Ángel Aibar Arregui, María Gallego-Delgado, Juan Jiménez-Jáimez, Marina Martínez Moreno, Mayte Basurte, Xabier Arana Achaga, Idaira Famara Hernández Baldomero.

CONFLICTO DE INTERESES

J. González-Costello ha recibido honorarios por ponencias en congresos y cursos de Pfizer y Alnylam, ha participado en consultorías de Pfizer y Alnylam y es presidente actual de la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. E. Zorio Grima ha recibido honorarios por ponencias en congresos y cursos de Alnylam. A. García-Álvarez ha recibido honorarios por ponencias en congresos y cursos de Novartis, Rovi y AstraZeneca y tiene una patente actualmente. G. Barge-Caballero ha recibido pago por una beca de investigación, ha recibido honorarios por ponencias en congresos y cursos de Pfizer, AstraZeneca, Novartis y Servier y ha participado en consultorías de Pfizer. M. Basurte ha recibido honorarios por consultoría de Pfizer. T. Ripoll-Vera obtuvo pago por beca de investigación de la Asociación de Insuficiencia cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. El resto de los autores no declaran conflictos de intereses.

AGRADECIMIENTOS

A Catalina Meliá Mesquida y Yolanda Gómez Pérez por su labor en la coordinación de pacientes y la gestión de la investigación en la Unidad de Cardiopatías Familiares, y al Grupo Multidisciplinar de ATTR del Hospital Universitario de Son Llàtzer.

ANEXO. COINVESTIGADORES DEL GRUPO AC-TTRV-ESPAÑA

Ainara Lozano Bahamonde (Hospital Universitario Basurto), Coloma Tirón (Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona), José Onaindia Gandarias y Ángela Cacedo Fernández de Bobadilla (H. Galdakao, Bizkaia), Pablo Elpidio García Granja y Javier López Díaz (Hospital Clínico Universitario Valladolid), Amaria Núñez Íñiguez (Hospital Universitario Cruces, Bilbao), Mercedes Rivas-Lasarte (Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona), Sonia Ruiz Bustillo (Hospital del Mar, Barcelona), Juan Caro (Hospital Universitario La Paz, Madrid), Marta Padilla-Sainz, Carlos Casasnovas, Carmen Baliellas, Laura Lladó, Emma González-Vilatarsana y Carles Díez-López (Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona), José F. Rodríguez-Palomares (Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona), Ainhoa Robles-Mezcua y Arancha Díaz-Expósito (Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga), Javier Navarrete-Navarro (Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia), José T. Ortiz-Pérez (Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona), Julián Palomino-Doza y Rafael Salguero-Bodes (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; CIBERCV), Irene Méndez Fernández (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), Roberto Barriales-Villa y José M. Larrañaga-Moreira (Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña), Elena Fortuny Frau y Jaume Pons Llinars (Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca), Pablo Revilla Martí (Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, IIS-A, Zaragoza), Eduardo Villacorta Argüelles (Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca), Rosa Macías Ruiz

(Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada), Irene Rilo Miranda e Itziar Solla Ruiz (Hospital Universitario Donostia, San Sebastián), Antonio Lara Padrón y Francisco Bosa Ojeda (Complejo Hospitalario Universitario de Canarias), Paula Morlanes Gracia y Guido Antoniutti (Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca).

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La ATTRv es una enfermedad multisistémica con una prevalencia mayor de lo que se pensaba antiguamente, y está claramente infradiagnosticada.
- El diagnóstico es tardío debido al escaso conocimiento por la comunidad médica y la variable expresión de la enfermedad.
- En los últimos años se ha avanzado considerablemente en el diagnóstico no invasivo y en nuevas moléculas que mejoran el pronóstico de la enfermedad.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- El perfil genotípico y fenotípico de la ATTRv general en España hasta ahora era desconocido.
- La presentación clínica y las características de los pacientes con ATTRv en España es heterogénea y difiere sustancialmente según el genotipo; la afección cardíaca es muy frecuente.
- En España, el diagnóstico de ATTRv se realiza de manera no invasiva cada vez con mayor frecuencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012;126:1286–1300.
2. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev*. 2015;20:117–124.
3. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1076–1084.
4. Buades J, Ripoll T, Uson M, et al. Epidemiology of transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llàtzer Hospital descriptive study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:29.
5. López-Sainz Á, Hernández-Hernández A, González-López E, et al. Clinical profile and outcome of cardiac amyloidosis in a Spanish referral center. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:149–158.
6. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007–1016.
7. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of Patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated Amyloidosis. *Circulation*. 2019;139:431–443.
8. Dasgupta NR, Benson MD. Treatment of ATTR cardiomyopathy with a TTR specific antisense oligonucleotide, inotersen. *Amyloid*. 2019;26:20–21.
9. Ripoll-Vera T, Buades J, Cisneros E, et al. Cardiac involvement in a patient cohort with Val30Met mutation transthyretin amyloidosis. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:92–94.
10. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133:2404–2412.
11. Azevedo Coutinho MC, Cortez-Dias N, Cantinho G, et al. The sensitivity of DPD scintigraphy to detect transthyretin cardiac amyloidosis in V30M mutation depends on the phenotypic expression of the disease. *Amyloid*. 2020;27:174–183.
12. Pan JA, Kerwin MJ, Salerno M. Native T1 mapping, extracellular volume mapping, and late gadolinium enhancement in cardiac amyloidosis: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:1299–1310.
13. Damy T, Kristen AV, Suhr OB, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Eur Heart J*. 2019. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz173>.
14. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:161–172.
15. Parman Y, Adams D, Obici L, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(Suppl 1):S3–S13.
16. Rodrigues P, Dias Frias A, Gouveia P, et al. Radionuclide imaging in the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis: different sensitivity in early-onset V30M mutation? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;14:1072–1074.
17. Aus dem Siepen F, Hein S, Bauer R, et al. Standard heart failure medication in cardiac transthyretin amyloidosis: useful or harmful? *Amyloid*. 2017;24:132–133.
18. Martínez-Naharro A, González-López E, Corovic A, et al. High prevalence of intracardiac thrombi in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1733–1734.
19. Donnellan E, Wazni OM, Hanna M, et al. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in transthyretin cardiac amyloidosis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43:1401–1403.
20. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, et al. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135:1357–1377.