AMILOIDOSIS CARDÍACA: ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES ASISTIDOS EN EL HOSPITAL DE CLÍNICAS "DR MANUEL QUINTELA"

Retos y Aprendizajes en el Hospital de Clínicas, Uruguay 2013-2024

Institución: *Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Uruguay [2]*
Cátedra de Hematología[2], Cátedra de de Cardiología[2], Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay [1]
Grupo: *12*
Orientador: *Prof. Agda. Dra. Eloísa Riva [2]*
Prof. Agdo. Dr. Federico Ferrando [2]

Autores:
Br. Mieres García Eliana Soledad [1]
Br. Molina Teyza Isabel [1]
Br. Pedreira Del Pino Micaela Guadalupe[1]
Br. Perdomo Mazzone Martina [1]
Br. Pereyra Peraza Sofía [1]
Br. Ramírez Camps Santiago Martín [1]

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA URUGUAY

HOSPITAL DE CLINICAS Dr. Manuel Quintela

Centro Cardiovascular UNIVERSITARIO HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

UNIDAD ACADÉMICA Hematología HOSPITAL DE CLÍNICAS

ÍNDICE

Resumen página 4

Introducción página 6

Objetivos página 11

Metodología página 12

Resultados página 14

Discusión página 25

Conclusiones y perspectivas página 28

Referencias bibliográficas página 29

Agradecimientos página 31

Anexo I página 32

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

FIGURA 1: **Graphical abstract** **página 5**

FIGURA 2: **Presentación clínica** **página 7**

TABLA I: **Resultados**.....**página 14**

FIGURA 3: **Forma de presentación**... **página 16**

TABLA II: **Pacientes y sus respectivos estudios** **página 20**

Figura 4: **Frecuencia cardíaca (latidos por minutos)** **página 21**

Figura 5: **Duración de complejo QRS (ms)** **página 21**

Figura 6: **Sobrevida global** **página 23**

Figura 7: **Sobrevida global AL/ATTR** **página 24**

TABLA DE ABREVIATURAS

AC: amiloidosis cardíaca

TTR: transtiretina

AL: amiloidosis a cadena liviana

RMN: resonancia magnética

CL: cadenas livianas

FA: fibrilación auricular

BRI: bloqueo de rama izquierda

HVI: hipertrofia ventricular izquierda

MI: microvoltajes

ATTRwt: amiloidosis transtiretina tipo wild-type

PET: Tomografía por emisión de positrones

ProBNP: Péptido Natriurético ProBNP

índice C/CL: Relación entre corazón sobre hemitorax lateral

NYHA: Clasificación de la New York Heart Association

MO: Médula Ósea

ECG: Electrocardiograma

RESUMEN

La amiloidosis cardíaca es una enfermedad infrecuente, cuyo diagnóstico tardío afecta la sobrevida y genera altos costos para el sistema de salud.
Uruguay no cuenta con un registro epidemiológico de dicha entidad, la cual no recibe cobertura para su estudio ni su tratamiento. Visibilizar esta enfermedad es esencial para mejorar estas deficiencias.
Este estudio retrospectivo analiza la epidemiología y resultados terapéuticos de los pacientes con amiloidosis cardíaca diagnosticados entre 2013 y 2024, en el Hospital de Clínicas. Se registraron 32 pacientes, destacando que la insuficiencia cardíaca fue la complicación más frecuente. El subtipo cadenas livianas tuvo mayor severidad y mortalidad que el subtipo transtiretina. Todos los pacientes se diagnosticaron tardíamente, con daño de órgano blanco. Estos resultados destacan la necesidad de una identificación temprana y el uso de herramientas diagnósticas específicas para mejorar su manejo.

Palabras clave: Amiloidosis - Amiloidosis por cadena ligera - Amiloidosis por transtiretina - Calidad de vida

ABSTRACT

Cardiac amyloidosis is a rare disease, whose late diagnosis affects survival and generates high costs for the health system.
The Uruguayan health system does not have an epidemiological record of this entity, which does not receive coverage for its study or treatment. Making this disease visible is essential to improve these deficiencies.
This retrospective study analyzes the epidemiology and outcomes of patients with cardiac amyloidosis diagnosed between 2013 and 2024, at Hospital de Clínicas, Montevideo. Thirty-two patients were included in the local registry. The light chain subtype had greater severity and mortality than the transthyretin subtype. Median time to diagnosis was around 1 year, with target organ damage. These results highlight the need for increasing awareness in the disease, promoting early identification and providing adequate, reimbursed treatment.

Keywords: Amyloidosis - Light chain amyloidosis - Transthyretin amyloidosis - Quality of life

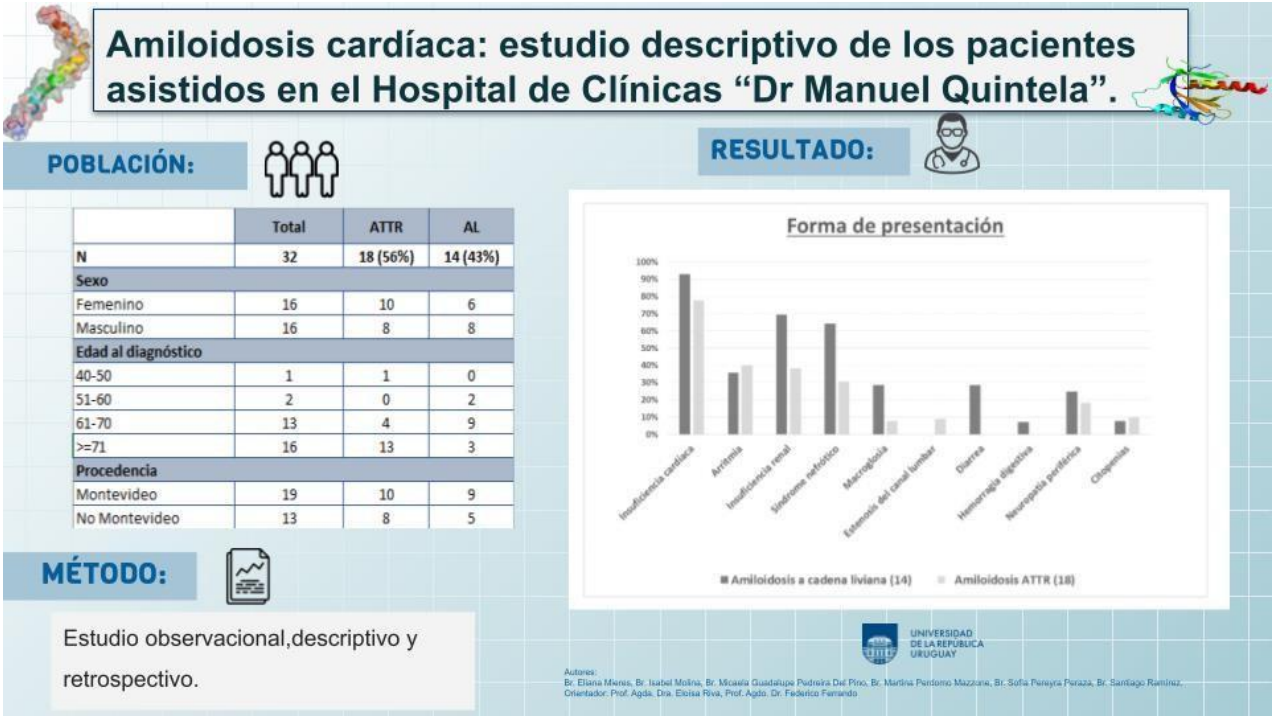


Figura 1: Graphical abstract

Introducción:

Las amiloidosis son patologías caracterizadas por el depósito extracelular de proteínas fibrilares anormalmente plegadas que se depositan en los tejidos y ocasionan su disfunción. Hay más de 40 proteínas descritas como causantes de amiloidosis, de estas sólo nueve se acumulan en el miocardio (1). Las más frecuentes son causadas por cadenas livianas de inmunoglobulinas (amiloidosis AL) y por transtiretina (amiloidosis ATTR) en sus formas nativa y mutada (2,3).

La amiloidosis de cadenas livianas es la más frecuente y es consecuencia de un trastorno proliferativo de células plasmáticas clonales en el que las cadenas livianas de inmunoglobulinas mal plegadas se depositan como fibrillas de amiloide en múltiples órganos, incluyendo el corazón en aproximadamente el 75% de los casos. En este órgano se da una infiltración extracelular del miocardio generando disfunción, siendo su compromiso el principal determinante de morbimortalidad (4,5).

La transtiretina es una proteína plasmática de síntesis hepática siendo en su forma salvaje (wt) precursora de las fibrillas de amiloide en el síndrome de amiloidosis cardíaca ATTRwt, no hereditario, de predominio masculino, en la sexta década de la vida (4,6).

El pronóstico de la amiloidosis ATTR cardíaca supera al de la amiloidosis AL cardíaca, con una mediana de supervivencia típica de 3 a 5 años desde el diagnóstico comparado con 6 meses en pacientes con cardiopatía AL (4).

Esta afección se suele presentar como insuficiencia cardíaca, tanto con elementos de falla cardíaca derecha como izquierda, aunque también ocurren arritmias y fenómenos de disautonomía a nivel vascular (7).

En la actualidad se cuenta con métodos de diagnóstico precisos que permiten la identificación de la proteína causante de la afección cardíaca, y tratamientos que han mejorado notoriamente la respuesta cardíaca y la calidad de vida de los pacientes: daratumumab en los pacientes con amiloidosis AL, y tafamidis en los

pacientes con ATTR. El tratamiento fisiopatológico de la insuficiencia cardíaca por amiloidosis es notoriamente diferente al de otras causas y es por ello que es determinante conocer estas particularidades para realizar un tratamiento adecuado.

Esta enfermedad presenta un gran desafío para los profesionales de la salud, dado que tiene una presentación clínica variable y poco específica, pudiendo ser diagnosticada errónea y tardíamente. Se ha descrito que 40% de los pacientes se diagnostican luego de 1 año desde el inicio de los síntomas (3). Por tanto, es de suma importancia conocer los diferentes patrones clínicos que se asocian y sus diferentes subtipos, abarcando además los métodos diagnósticos disponibles, con el fin de captar a tiempo los pacientes que la padecen y generar mayor nivel de sospecha en los profesionales de la salud.

En nuestro país hay escasas publicaciones sobre la presentación clínica y respuesta al tratamiento de las amiloidosis cardíacas. Pensamos que éste será un aporte significativo al conocimiento de estas patologías.

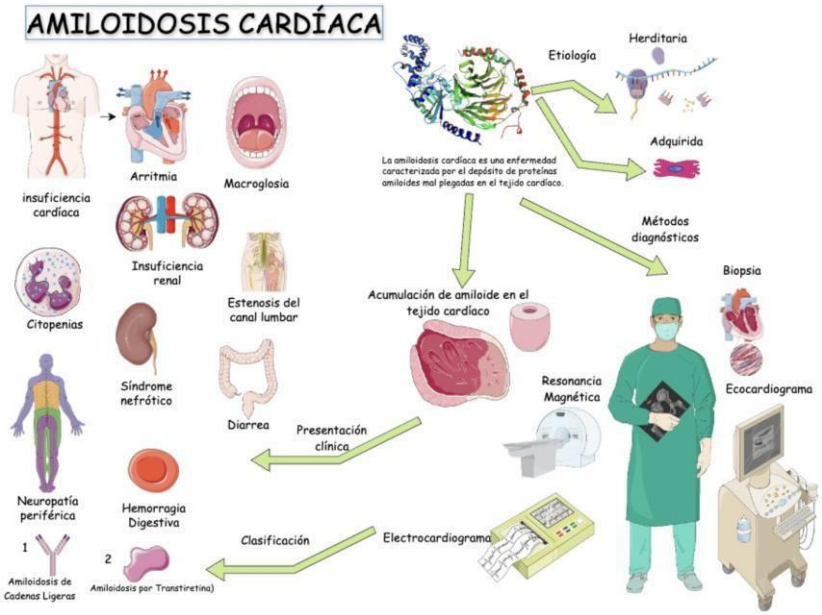


Figura 2: Presentación clínica. Imagen creada con: smart.servier

Diagnóstico

Para realizar un diagnóstico satisfactorio es esencial contar con los datos completos de la historia clínica, en especial prestando atención a síntomas y signos orientadores de la causa subyacente. En amiloidosis AL, suele existir compromiso multisistémico al diagnóstico, generalmente renal (síndrome nefrótico, insuficiencia renal), neurológico (polineuropatía), digestivo (malabsorción, sangrados) o depósito en partes blandas. En la amiloidosis TTRwt, se pueden asociar síndrome del túnel carpiano, estenosis del canal lumbar, rotura espontánea tendinosa, entre otros (8).

Frente a un posible diagnóstico de Amiloidosis cardíaca, desde una perspectiva hematológica hay tres pasos posibles para la valoración:

El diagnóstico requiere la identificación del amiloide en la biopsia y hallar su positividad mediante la tinción con Rojo Congo. La biopsia identifica la presencia de células plasmáticas anormales, que son las responsables de producir las cadenas ligeras monoclonales (kappa o lambda) que se depositan en los órganos. De esta forma puede ayudar a excluir las ATTR en donde dichas células plasmáticas anormales no se encuentran. La misma cuenta con una sensibilidad limitada ya que esta no siempre identifica los depósitos de amiloide, sobre todo si estos no están presentes en ese sitio específico. Por tanto, es un estudio que debe ser integrado dentro de un enfoque diagnóstico amplio (3).

Si la sospecha es de amiloidosis AL, el objetivo será identificar la proteína depositada a nivel de grasa subcutánea, muestra rectal, glándulas salivales y médula ósea. Se completará la valoración inmunoproteica en suero y orina (PEF, inmunofijación, cadenas livianas libres) y los biomarcadores de valor pronóstico (proBNP, troponinas T e I). El compromiso cardíaco y su grado se identifica mediante electrocardiograma, ecocardiograma, ocasionalmente RMN, y biomarcadores (3).

En los pacientes sin componente monoclonal en los que se sospeche amiloidosis cardíaca, el principal subtipo a considerar es la ATTR, en sus formas nativa o

mutada. Si la historia y los hallazgos cardiológicos son compatibles, en ausencia de pico monoclonal, el centellograma con marcadores como Tc99 o TcPirofosfato tienen alta sensibilidad para el diagnóstico, y se puede prescindir de la biopsia cardíaca (9).

A partir del centellograma se puede determinar el grado de Perugini, una escala visual que clasifica la captación de pirofosfato en distintos grados según la intensidad observada (10).

Estos son:

- Grado 0: ausencia de captación en área cardíaca.
- Grado 1: captación leve, menor que el hueso.
- Grado 2: captación moderada, igual al hueso.
- Grado 3: captación elevada, mayor a la del hueso.

A su vez se cuenta el índice de corazón/tórax contralateral (C/CL) (9), un método de análisis semi cuantitativo, útil para diferenciar AL de ATTR, con un valor de corte de 1,5 a los 60 minutos postinyección o de 1,3 a las 3 horas.

Si bien tiene alta sensibilidad para diagnóstico de ATTR, se tiene que complementar con el estudio de cadenas livianas en sangre y/o en orina para poder descartar AL, ya que esta última también puede presentar captación en el centellograma.

En casos dudosos, la biopsia endomiocárdica tiene una sensibilidad para el diagnóstico superior a 97%.

Una vez identificado el amiloide, este se debe tipificar a través de inmunofluorescencia, inmunohistoquímica, inmunomicroscopía electrónica o espectrometría de masas. Esta última herramienta es el gold estándar en la identificación del amiloide; si bien Uruguay cuenta con espectómetros de masas en instituciones como el Instituto Pasteur y la Facultad de Química de la UdelaR, su uso en el diagnóstico de amiloidosis aún no se encuentra implementado.

El segundo paso consiste en la evaluación del órgano afectado. En la amiloidosis cardíaca, el criterio de compromiso es el septum interventricular mayor a 12 mm sin otra causa que lo explique, y el NT-proBNP mayor a 332 ng/L en ausencia de falla renal o fibrilación auricular.

Como último paso, se requiere una evaluación pronóstica. De ella depende la elección del tratamiento y la sobrevida estimada. En este sentido, el compromiso cardíaco determina la sobrevida, que oscila entre menos de 6 meses y más de 10 años, según el nivel de elevación de los biomarcadores cardíacos (3).

Tratamiento

En los últimos años se han dado avances con el tratamiento de la amiloidosis TTRwt, debido al uso de Tafamidis, una molécula que se une a la TTR e impide su depósito en los tejidos. El mismo demostró mejorar el pronóstico y calidad de vida de los pacientes, reduciendo la consulta hospitalaria en los primeros 18 meses y generando descenso en la mortalidad en un 30%. El tafamidis no evidenció efectos secundarios que obliguen a su suspensión (11,12).

Desde el punto de vista hematológico, la amiloidosis AL actualmente se trata con fármacos inhibidores de proteosoma (bortezomib), inmunomoduladores (lenalidomida, pomalidomida) y anticuerpos monoclonales anti CD38 (daratumumab). El autotrasplante de progenitores hematopoyéticos continúa siendo una estrategia válida para consolidar la respuesta (13).

Complicaciones

Dentro de las complicaciones cardíacas de la amiloidosis se destacan: insuficiencia cardíaca, arritmias auriculares, bloqueo de la conducción, arritmias ventriculares, enfermedad de las arterias coronarias, estenosis aórtica y muerte súbita (3).

OBJETIVOS

Objetivo General

Describir la presentación clínica, los métodos diagnósticos y los resultados del tratamiento en pacientes con amiloidosis cardíaca diagnosticados en un hospital terciario, con énfasis en la ruta diagnóstica seguida y su impacto en la identificación temprana y el manejo de la enfermedad.

Objetivos específicos

- Analizar la ruta diagnóstica y evaluar el tiempo transcurrido hasta la confirmación del diagnóstico.
- Describir y comparar los patrones clínicos específicos según el subtipo de amiloidosis (AL y ATTR).
- Caracterizar los hallazgos electrocardiográficos, el grado de Perugini en centellograma y el índice C/CL en pacientes con sospecha de ATTR.
- Evaluar los resultados de los estudios de laboratorio, electrocardiograma, imagenología y tipificación en el momento del diagnóstico.
- Describir el tratamiento administrado y analizar la respuesta hematológica, la evolución cardíaca y la sobrevida global.
- Examinar la sobrevida y las complicaciones según el subtipo de amiloidosis (AL vs. ATTR).

METODOLOGÍA:

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo para identificar la epidemiología y los resultados terapéuticos de los pacientes con amiloidosis cardíaca. La población que participó en el estudio fueron pacientes mayores de 18 años asistidos en el período 2013 a 2024 en el Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela.

Se incluyó en la población a todos los pacientes atendidos en la Unidad de Mieloma Múltiple y en los Servicios de Cardiología y Medicina Nuclear con diagnóstico de amiloidosis. Se excluyeron los pacientes sin diagnóstico histológico o imagenológico concordante con el diagnóstico.

Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas electrónicas de dichos servicios, al igual que los estudios paraclínicos que llevaron al diagnóstico de amiloidosis cardíaca. En todos los casos se obtuvo consentimiento informado.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trata de un estudio no intervencionista, que requirió la revisión de historias clínicas. Se obtuvo el aval del Comité de Ética de la investigación del Hospital de Clínicas.

Se hizo uso del consentimiento informado telefónico dado que es una patología infrecuente y el periodo de estudio es amplio, por ende, no todos los pacientes asisten a la consulta periódicamente. Se explicó detalladamente en qué consiste el mismo, garantizando la confidencialidad de los datos, siguiendo las normas de Helsinki 2013, y respetando la Ley N°18.331 de protección de datos personales (2008).

Únicamente el equipo de investigación tuvo acceso a la historia clínica electrónica de las consultas hematológicas y cardiológicas, protegiendo así la confidencialidad del paciente.

La base de datos empleada no fue utilizada fuera del Hospital de Clínicas, los datos de esta fueron disociados reversiblemente. Una vez finalizada la investigación, los datos procesados fueron eliminados de forma definitiva de modo que no puedan ser utilizados en futuras investigaciones.

Recolección de Datos:

Se realizó una recolección de datos clínicos de los servicios participantes incluyendo datos epidemiológicos y clínicos, resultados de centellograma, resonancia nuclear magnética (RMN), electrocardiograma y radiografía, valoración inmuno-proteica en suero y orina, valoración medular. Dichos datos fueron ingresados en una base de datos en donde cada paciente fue asignado con un código de forma de anonimizar la información.

Plan de Análisis:

Se realizó un muestreo consecutivo de todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, y por ello no se realizó cálculo muestral.
Se utilizó el programa estadístico **Statistical Package for the Social Sciences (**SPSS) v19.0

Las variables cuantitativas se describieron como mediana e intervalo intercuartil, y las variables categóricas como frecuencias absolutas (n) y relativas (%).

Definiciones:

El diagnóstico de amiloidosis AL se definió como cuadro clínico compatible y biopsia con tinción de rojo Congo positiva con tipificación (espectrometría de masa, inmunohistoquímica o inmunofluorescencia). En los casos en que no se logró realizar la tipificación, la demostración de trastorno proliferativo de células plasmáticas: inmunofijación sérica o en orina con componente monoclonal, relación de CLL anormal o presencia de plasmocitos clonales en la médula ósea, en ausencia de diagnósticos alternativos, se consideró diagnóstica.

El diagnóstico de amiloidosis ATTR se definió como cuadro clínico compatible y centellograma positivo según score de Perugini (+2-3) en ausencia de trastorno proliferativo de células plasmáticas.

El diagnóstico de compromiso cardíaco por amiloidosis se definió como cuadro compatible y biopsia endomiocárdica con tinción de rojo Congo positiva o ecocardiograma con espesor septal > 12 mm. Los criterios de respuesta son los del XII International Symposium on Amyloidosis (14).

Resultados

Se identificaron 32 pacientes con amiloidosis cardíaca, diagnosticados durante el período 2013 a 2024; 16 pacientes (50%) correspondieron al sexo femenino. La mediana de edad fue de 70,5 años (44-87). De acuerdo al subtipo, 14 pacientes (44%) corresponden a amiloidosis a cadena liviana y 18 pacientes a amiloidosis por transtiretina (56%). La presentación clínica más habitual fue insuficiencia cardíaca encontrada en 27 pacientes (92%). Ver tabla I.

TABLA I:

	Total	ATTR	AL
N	**32**	**18 (56%)**	**14 (43%)**
Sexo			
Femenino	16	10	6
Masculino	16	8	8
Edad al diagnóstico			
40-50	1	1	0
51-60	2	0	2
61-70	13	4	9
>=71	16	13	3
Procedencia			
Montevideo	19	10	9
No Montevideo	13	8	5
Comorbilidades			
HTA	18	11	7
DM	6	5	1
Forma de presentación			
Insuficiencia cardíaca	27	14	13
Insuficiencia renal	14	5	9
Arritmia	10	6	4
Media síntomas previo al diagnóstico (días)	336	579	136

Dentro del grupo de pacientes con AL, obtuvimos un 42% del sexo femenino y el restante 57% masculino. Su media de edad fue de 67 años.

El grupo ATTR presentó un 55% de pacientes del sexo femenino y un 45% corresponde a sexo masculino. Su media de edad fue de 72 años.

Ruta diagnóstica:

Posterior a la evaluación inicial de los 32 pacientes en medicina general, 8

pacientes fueron dirigidos a cardiología (25%), 12 pacientes (37,5%) a hematología y 12 pacientes (37,5%) a otras especialidades, las cuales no se cuenta con registro específico.
La media de tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la primera consulta fue de 48 días (0-575).
La media de tiempo entre la fecha de primera consulta a la fecha de diagnóstico fue de 336 días (3-1963), siendo inferior para las AL (136 días) que para las ATTR (579 días).

Presentación clínica:

Se evidenció insuficiencia cardíaca en 13/14 pacientes (92%) con amiloidosis AL y 14/18 pacientes (77%) con amiloidosis TTR. Para la evaluación de severidad, se utilizó la escala New York Heart Association (NYHA), encontrando NYHA en AL: grado 2 en 6 pacientes (42%), grado 3 en 3 pacientes (21%) y grado 4 en 1 paciente (7%) de un total de 14 pacientes. En ATTR se halló: NYHA grado 1 en 2 pacientes (11%), grado 2 en 2 pacientes (11%) y grado 3 en 3 pacientes (16,6%).
Se hallaron 11 pacientes (34%) con arritmias cardíacas. Dentro del grupo AL 5 pacientes presentaron arritmias (35%), de los cuales 2 pacientes presentaron fibrilación auricular, 2 pacientes flutter, 1 paciente no especifica tipo de arritmia.
El grupo ATTR presentó 6 pacientes con arritmia (40%), correspondiendo 5 pacientes a fibrilación auricular y 1 pacientes no especifica tipo de arritmia.

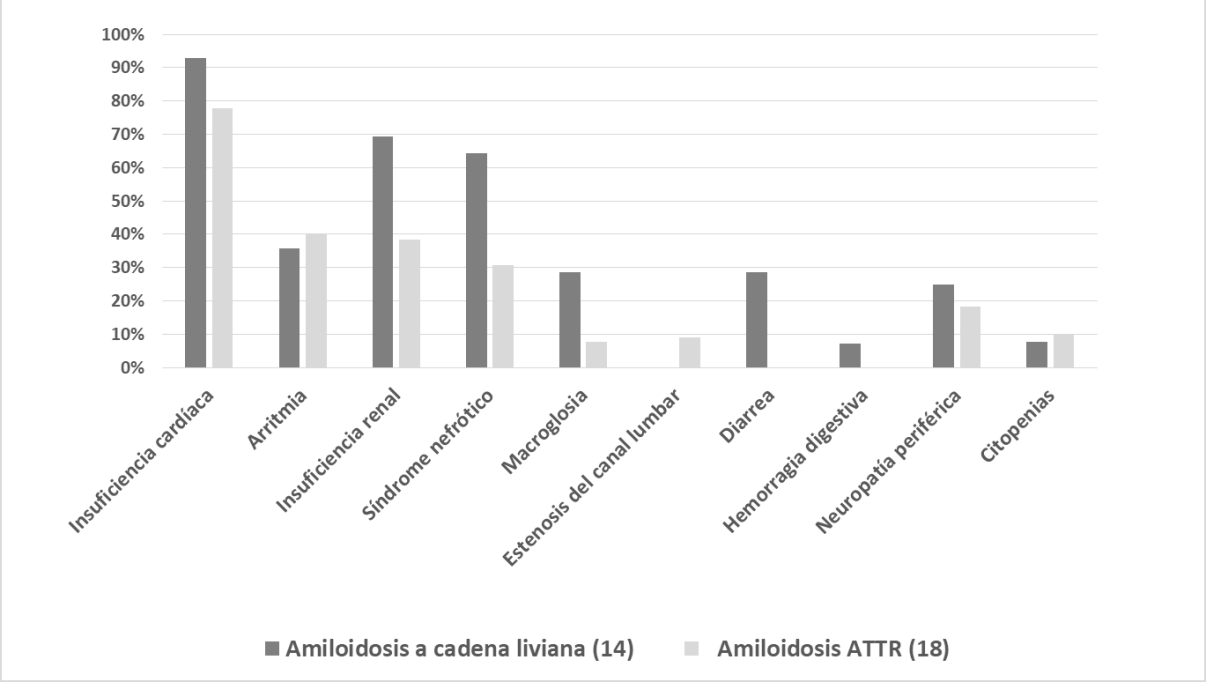
La presencia de afectación renal fue hallada en 14 pacientes (44%). La media de creatininemia fue 1,78 mg/dl (rango 0,6-5,14) y la tasa de filtrado glomerular media fue 59,7 ml/min/1,73m2 (25-93. En el subtipo AL, 9 pacientes (69%) presentaron insuficiencia renal. En ATTR, esta complicación estuvo presente en 5 pacientes (38%). Del total de pacientes con daño renal, 3 (21 %) requirieron diálisis en la Unidad de Nefrología.
El síndrome nefrótico se presentó en 9 pacientes (64%) de los casos de AL, en comparación con 4 pacientes (31%) en ATTR.

La presencia de citopenias en la amiloidosis AL se presentó en un paciente (7%), 13 pacientes (92%) sin esta complicación y un paciente sin dato. En el grupo ATTR se contó con los datos de 10 pacientes (56%), de los cuales 1 paciente (10 %) tuvo citopenias, 9 no presentaron (90%) y un paciente no se obtuvo dato.

El paciente con amiloidosis cardíaca además de las manifestaciones hematológicas, cardiovasculares y renales, desarrolla otros signos y síntomas menos frecuentes.

Dentro del grupo AL se observaron 4 pacientes (29%) con macroglosia. Por otro lado, 1 paciente (8%) del grupo ATTR presentó macroglosia, 12 pacientes no, y en 5 pacientes no se encontraron datos. La estenosis del canal lumbar se presentó en ATTR en 1 paciente (9%), en 10 pacientes no (91%) y de 7 pacientes no se contó con datos; en AL no se presentó en ningún paciente.
La hemorragia digestiva ocurrió en 1 paciente con (8%) AL, y en ninguno con ATTR. La neuropatía periférica se reportó en 5 pacientes (22%), correspondiendo 3 pacientes AL (27%) y 2 pacientes ATTR (18%). No se constató síndrome del túnel carpiano ni rotura espontánea tendinosa en ningún paciente.

Figura 3: **Forma de presentación**



Métodos diagnósticos:

Electrocardiograma:

Todos los pacientes tuvieron al menos un electrocardiograma: de 14 electrocardiogramas en AL, 2 (14%) tenían fibrilación auricular. Los 12 pacientes restantes (85%) no presentaban arritmias. La frecuencia cardíaca promedio fue 82 ciclos por minuto con ritmo sinusal. Se observaron 9 pacientes (64%) que presentaron signos de hipertrofia ventricular izquierda y 6 pacientes (42%)

derecha. Otras variables electrocardiográficas más específicas no estaban registradas en este subgrupo.

En los pacientes ATTR se recolectaron 13 registros electrocardiográficos correspondientes a 72% (13/18). Se observó FA en 5 (38%), de los cuales 3 presentaron QRS fino. En el resto de pacientes con ritmo sinusal la frecuencia cardíaca promedio fue de 78 cpm; 17,6% presentaron QRS < 5 mm en derivaciones de miembros, Onda S V1 + onda R V5/V6 <15 mm, <10 mm derivaciones precordiales. Ninguno de ellos presentó onda Q patológica o QS en 2 derivaciones contiguas.

Subanálisis de los electrocardiogramas:

En relación a los pacientes con fibrilación auricular: Con respecto a la duración del QT en estos pacientes es de 365 ms, dentro de un rango aceptable y menor si lo comparamos con BRI e HV.

Se observó que los pacientes con FA tienen una frecuencia cardíaca mayor a 100 cpm y un QT entre los rangos normales.

En cuanto a pacientes con Bloqueo de Rama Izquierda (BRI) se observó que cuenta con una frecuencia cardíaca baja, de 68 cpm.

A destacar el QT prolongado es de 498 ms, lo cual es largo y puede estar relacionado con arritmias a los BRI. Se puede observar que los pacientes con BRI presentan frecuencias cardíacas bajas, con intervalos QRS, PR y QT prolongados.

En pacientes con Hipertrofia Ventricular (HV), se destaca una duración del QRS prolongada de 135 ms, correspondiendo a un QRS más ancho.

El intervalo QT se encontró prolongado.

En pacientes con Microvoltajes en Derivaciones (MV), se destaca un QRS más corto de 93 ms que en los pacientes con las patologías anteriores y se debe a un problema de la amplitud de señales en la conducción. En relación al QT se observa prolongado siendo mayor a 452 ms.

Imagen cardíaca:

Todos los pacientes tuvieron al menos un ecocardiograma Doppler. Se observó que un 68% de los pacientes tenía una FEVI <60% y más de un 70% de los pacientes presentaba hipertrofia ventricular, a predominio izquierdo. Se obtuvieron 24 ecocardiogramas (75%) concluyentes para el diagnóstico de cardiopatía infiltrativa, de los cuales 7 informan patrón moteado (21%) y 14 patrón restrictivo

(43%). No contamos con otros datos sugestivos como la media de septum.La FEVI promedio fue de 47% (25-66).

Se realizó resonancia magnética nuclear (RMN) cardíaca en 13 de los 32 pacientes (40%). De los 13 informes analizados, 6 (46%) no mostraron signos de cardiopatía infiltrativa ni indicios de compromiso miocárdico. Los 7 informes restantes (54%) fueron sugestivos de cardiopatía infiltrativa, con hallazgos consistentes de engrosamiento parietal, predominantemente septal, y realce subendocárdico difuso.

Se realizó centellograma miocárdico con 99Tc en 12 de los 18 pacientes (66%) con sospecha de amiloidosis TTR, de los cuales el 83% obtuvo un resultado positivo para el diagnóstico.
En lo que respecta al análisis de los grados de Perugini, escala visual aplicada a los centellogramas, que compara la captación del corazón con respecto al hueso, observamos a partir de 19 pacientes con sospecha de ATTR que 7 (37%) de ellos son grado 0 de Perugini, 6 pacientes son de grado 1 (31%), 3 pacientes son de grado 2 (16%) y 3 pacientes son de grado 3 (16%). De los 13 pacientes grado de Perugini 0 y 1; 5 pacientes confirmaron diagnóstico ATTR (38%), 4 pacientes (31%) mediante estudio de cadenas libres se concluye que 4 eran AL positivo, y de los 4 restantes (31%) no hay registro de diagnóstico establecido al momento.

Estudios hematológicos:

La biopsia de MO con tinción de Rojo Congo fue realizada en 10/32 pacientes (31%), de los cuales se realizó en 5/18 pacientes (27%) de ATTR y en 6/14 pacientes (42%) de AL. Dentro del grupo AL se observaron 5 resultados positivos (83%) y del grupo ATTR 3 pacientes dieron biopsia de MO positiva (60%).
Se realizó mielograma a 12 pacientes (85%) con AL, hallándose una mediana de 7% de plasmocitos, con clonalidad. En 5 pacientes se encontró una infiltración >10% (35%).
En cuanto a las alteraciones citogenéticas, se analizaron a 7 pacientes (50%) con AL, encontrándose en 2 pacientes (28,5%); uno con deleción 17p y otro con t (11;14) y del 17p.
En el caso de ATTR, se realizó 6 pacientes (18,7%) un proteinograma electroforético. Se encontró que sólo en 1 paciente fue positivo, los 5 pacientes

restantes no presentaron componente monoclonal. Este paciente con proteinograma electroforético positivo y centellograma positivo orienta a una ATTR con gammapatía monoclonal de significado incierto asociada.

En cuanto a los estudios de laboratorio utilizados, se cuenta con la electroforesis y cuantificación de cadenas livianas libres de 18 pacientes (56%), de los cuales 11 (61%) corresponden al grupo AL y 7 pacientes (37%) con sospecha ATTR. Dentro de este estudio se identificó cadenas livianas lambda y kappa, observando un predominio global de lambda en un 56%, mientras que kappa se vio presente en un 44%.
Por otro lado, la cuantificación de cadenas livianas libres en los 7 pacientes del grupo de sospecha ATTR fue negativa para este estudio.
La electroforesis se realizó en un total de 18 pacientes (56%), y se obtuvo una media de pico monoclonal de 0,57 g/dl (0-3,5).

Se consideró la diferencia de cadenas livianas al debut y luego del tratamiento. Se pudieron recolectar datos de 10 pacientes (71%) del grupo AL, observándose un una mediana de kappa de 22 mg/L (8-70) y lambda 78,5 mg/L (20-250).

Identificación del amiloide:

El aspirado de grasa subcutánea con tinción de rojo Congo se realizó en 18 pacientes (56%), siendo negativo en 8 pacientes (44,4%), positivo en 9 pacientes (50%) y dudoso en 1 paciente (5%). Si se especifica según subtipo, los pacientes con AL, 5 pacientes presentaron tinción positiva y 7 pacientes negativa. En ATTR, 4 pacientes se detectaron, 1 paciente dudoso y 1 paciente negativo.

El sitio diagnóstico en el grupo de pacientes AL fue variable, con resultados positivos en diferentes procedimientos: en 4 pacientes se realizó aspirado de grasa y biopsia de médula ósea, en 2 pacientes únicamente biopsia de médula ósea, en 5 pacientes biopsia renal, en 1 paciente biopsia digestiva que se debe afectación digestiva o compromiso gastrointestinal por amiloidosis. Esta condición puede manifestarse con síntomas como diarrea crónica, malabsorción, hemorragias digestivas, disfagia, gastroparesia o hepatomegalia. En caso de realizarse una biopsia digestiva, se llevó a cabo por sospecha de afectación gastrointestinal secundaria a amiloidosis. En 2 pacientes restantes únicamente aspirado de grasa.

Paciente	Características ECG	Grado de Perugini	Relación C/CL - 3h (>1,5: ATTR +)
n1	FA, RI 80 cpm, EEM +60°, QRS fino con microvoltajes en derivaciones de miembros, QT 400 ms.	1	1,25 (Negativo)
n2	No hay datos electrocardiográficos registrados en historia clínica.	0	Sin dato
n3	RS 80 cpm, EEM +30°, HVI, HVD, P 160 ms, QRS 90 ms, PR 180 ms, QT 370 ms.	1	1,09 (Negativo)
n4	FA, RI 100 cpm, QRS 120 ms.	0	1,25 (Negativo)
n5	RS 75 cpm, EEM +30°, P 120 ms, QRS 100 ms, PR 190 MS, QT 330 ms.	3	1,6 (Positivo)
n6	RS 80 ms, EEM +15°, P 120 ms, QRS 130 ms, BCRI, PR 170 ms, QT 370 ms.	0	0,85 (Negativo)
n7	RS 65 cpm, EEM +30°, P 100 ms, QRS 80 ms, PR 320 ms, QT 360 ms.	3	1,6 (Positivo)
n8	FA 70 cpm, EEM normal, QRS fino.	0	1,01 (Negativo)
n9	No hay datos electrocardiográficos registrados en historia clínica.	1	1,20 (Negativo)
n10	RS 58 cpm, EEM +75°, P 110 ms, QRS 100 ms, PR 170 ms, QT 400 ms.	0	1,21 (Negativo)
n11	RS 68 cpm, SAI PR 240 ms, eje cercano a 0, QRS 180 ms, QT 480 ms, BRI, HVI, BAV 1°.	1	1,44 (Negativo)
n12	RS 75 cpm, P 80 ms, PR 160 ms, QR 100 ms, microvoltajes con desviaciones a miembros, EEM 0°, QT 400 ms.	0	1,08 (Negativo)
n13	RS 60 cpm, P normal, PR 120 ms, EEM +30°, QRS estrecho, QT normal.	1	1,15 (Negativo)
n14	FA, sin otros datos electrocardiográficos.	2	1,92 (Positivo)
n15	FA 100 cpm, sin otros datos electrocardiográficos.	3	1,8 (Positivo)
n16	No hay datos electrocardiográficos.	2	1,41

			(Negativo)
n17	No hay datos electrocardiográficos.	2	1,88 (Positivo)
n18	No hay datos electrocardiográficos registrados en historia clínica.	1	1,12 (Negativo)
n19	RS 75 cpm, P 80 ms, PR 200 ms, QRS fino, microvoltajes con desviaciones a miembros, QT 440 ms.	0	1,05 (Negativo)

TABLA II: PACIENTES Y SUS RESPECTIVOS ESTUDIOS

Se agruparon los datos según las patologías cardíacas **Fibrilación auricular (FA), Bloqueo de Rama Izquierda (BRI), Hipertrofia ventricular (HV),Microvoltajes en Derivaciones (MT):**

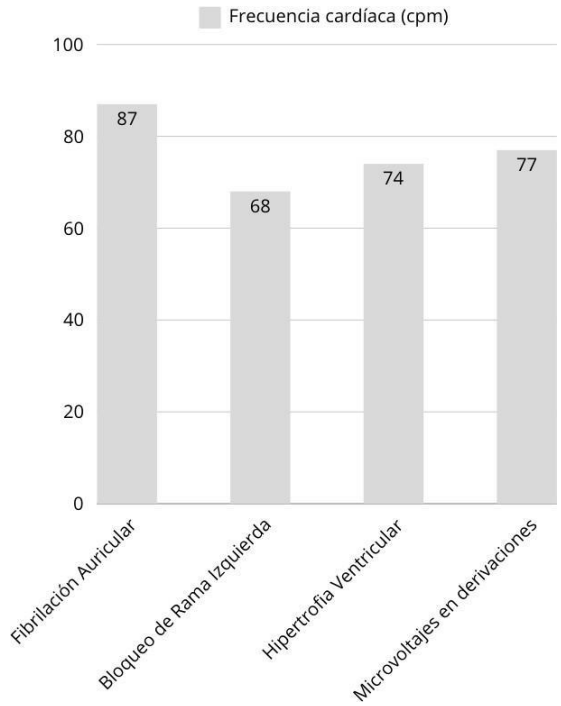


Figura 4: Frecuencia cardíaca (latidos por minutos)

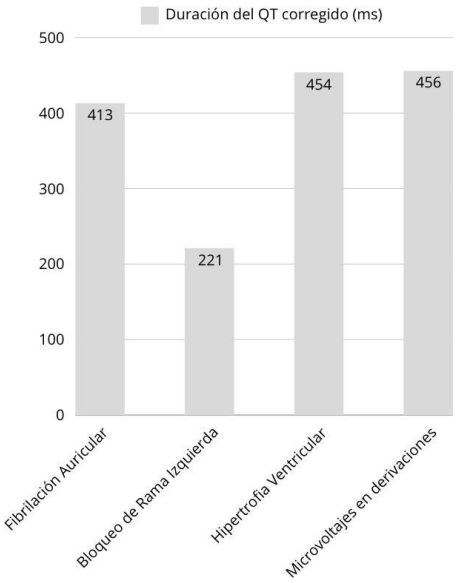


Figura 5: Duración de complejo QRS (ms)

Análisis de relación corazón (C) sobre el hemitórax contralateral (CL)

El índice C/CL en la tabla evalúa los niveles de esta relación en pacientes con sospecha de ATTR, utilizando un umbral de > 1.5 para definir un resultado positivo. De los 19 pacientes, 5 (26%) presentan un índice C/CL superior a 1.5, indicando un resultado positivo. Los 14 pacientes restantes presentan un índice C/CL igual o inferior a 1.5, lo que determina un resultado negativo.

En relación al grado de Perugini, observamos que los 5 pacientes positivos para ATTR en el índice C/CL tuvieron grado 2-3 de Perugini, confirmando la captación. De los 14 pacientes negativos para el índice C/CL observamos 7 (50%) con grado de Perugini 0 (ausencia de captación), 6 (42%) con grado de Perugini 1 (captación leve) y 1 (7%) paciente con grado de Perugini 2.

Tratamiento:

En relación a los pacientes AL que recibieron los siguientes tratamientos de primera línea:

4 pacientes (28,6%) recibieron Bortezomib-Dexametasona, 3 pacientes (75%) obtuvieron una muy buena respuesta parcial, y 1 paciente (25%) logró respuesta completa.

6 pacientes (42%) recibieron CyBorDex (ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona) y luego consolidaron con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, logrando una respuesta completa en 2 pacientes (33%) y muy buena respuesta parcial en 3 pacientes (50%), no se cuenta con la respuesta de 1 paciente. La mortalidad al día 100 del trasplante fue 0%.

3 pacientes (21%) recibieron melfalán asociado con dexametasona, logrando muy buena respuesta parcial en 1 paciente (33%), 1 paciente (33%) no logró una respuesta hematológica pero sí buena respuesta clínica, y no se cuenta con la respuesta de 1 paciente.

Por último, 1 paciente (7%) recibió Daratumumab y CyBorDex obteniendo remisión completa y se encuentra en mantenimiento con Daratumumab por protocolo ANDROMEDA. Este protocolo es un estudio clínico fase 3 que evalúa la eficacia y seguridad de daratumumab en combinación con CyBorD (ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona) en pacientes con amiloidosis AL recién diagnosticada. Los resultados han mostrado que la adición de daratumumab mejora significativamente la respuesta hematológica completa y la sobrevida libre de

eventos adversos, sin aumentar la toxicidad, estableciéndose como un tratamiento prometedor para esta patología.

En relación al grupo ATTR, contamos con el registro de 7 pacientes (38%) que recibieron Tafamidis. Los restantes pacientes no tienen tratamiento específico, siendo manejados con tratamiento fisiopatológico de su insuficiencia cardíaca. Dos pacientes recibieron Doxiciclina.

Complicaciones:

Tres pacientes (9,4%) requirieron diálisis al inicio del tratamiento, 2 corresponden al tipo AL y 1 ATTR. De ellos, 2 (67%) se mantienen en diálisis crónica.

En cuanto a complicación por fibrilación auricular, 7 pacientes (22%) la presentaron, correspondiendo 2 pacientes (29%) al tipo AL y 5 pacientes (71%) a ATTR.

Dos pacientes presentaron infarto agudo de miocardio (6%), ambos ATTR. No se observó dicha complicación en AL.

10 pacientes (31%) tuvieron ingresos hospitalarios luego de iniciado el tratamiento. Del total de estos, 6 pacientes (60%) tuvieron un solo ingreso, mientras que los 4 pacientes (40%) restantes fueron ingresados 2 o más veces. La media de internación fue de 1 mes.

No se constataron hemorragias en ninguno de los pacientes.

Fallecidos:

Al finalizar el estudio, se constataron 11 pacientes (34%) fallecidos, de los cuales 8 pacientes (72%) pertenecen a AL y 3 pacientes (27%) a ATTR. Las causas de defunción fueron insuficiencia cardíaca en 8 pacientes (88%) y sepsis en 1 paciente (22%), no se cuenta con la causa de muerte de los 2 pacientes restantes. Del total de sujetos fallecidos, en 2 pacientes (18%) se constató muerte precoz (menor a 6 meses) desde el diagnóstico.

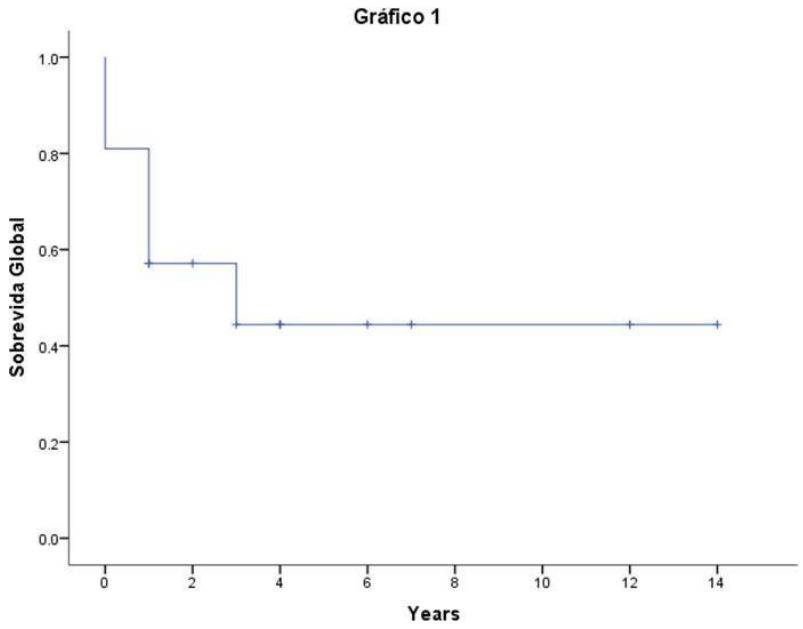


Figura 6: Sobrevida global

Con un seguimiento a 5 años, observamos una sobrevida global del 43%, la mediana de sobrevida global fue de 3 años. Gráfico 1.

La mediana de sobrevida global en los pacientes ATTR no fue alcanzada a un seguimiento a 5 años, y de 1 año en AL, (p=0.028). Gráfico 2.

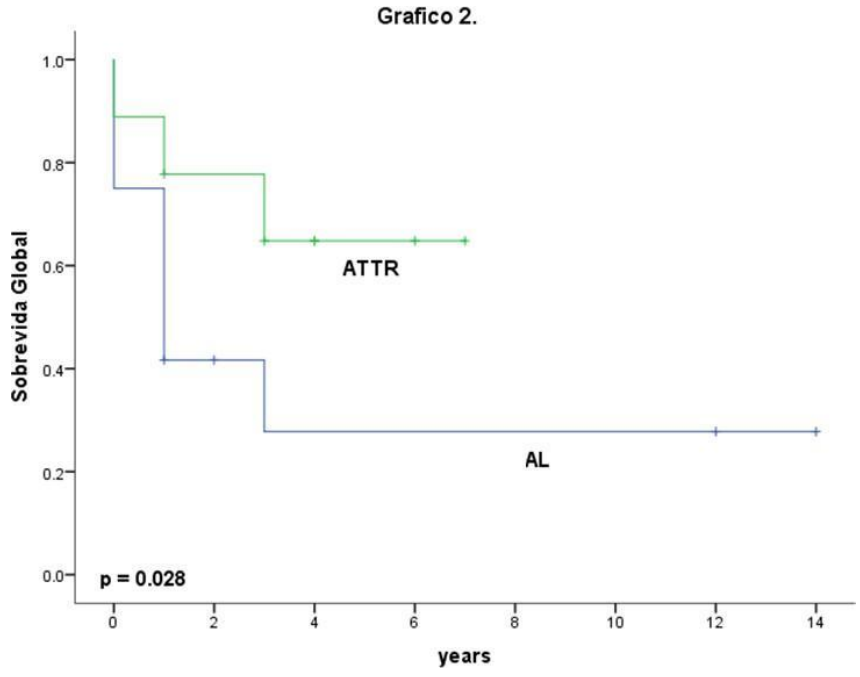


Figura 7: Sobrevida global discriminada por tipo de amiloidosis

Análisis de sobrevida:

Los pacientes (ATTR) muestran una sobrevida más alta en comparación con los pacientes (AL). En los primeros años, ambas curvas de sobrevida empiezan a niveles altos, pero la sobrevida de los pacientes AL desciende de forma más rápida, alcanzando aproximadamente el 40% de sobrevida global hacia el tercer año. Respecto a la curva ATTR vemos que los niveles de sobrevida son más altos y se mantiene estable alrededor del 60% a lo largo del tiempo, sin descender drásticamente. El valor de p = 0.028, indica que hay una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en términos de sobrevida y el valor p inferior a 0.05 sugiere que la diferencia observada probablemente no es debida al azar, sugiriendo que el grupo ATTR tiene mejor sobrevida que el grupo AL.

DISCUSIÓN:

Al igual que lo descrito a nivel internacional, la presentación clínica de la Amiloidosis Cardíaca en el Hospital de Clínicas es inespecífica.
En la primera consulta, los pacientes se dirigieron a especialidades no específicas de la patología, lo cual pudo impactar en el tiempo hasta su diagnóstico. El retraso diagnóstico fue de aproximadamente 1 año, y significativamente mayor para los pacientes con ATTR. Esto concuerda con la agresividad de la AL cardíaca, donde la toxicidad intrínseca de las cadenas livianas genera un daño miocárdico rápido y grave. En la literatura se reportan cifras de retraso diagnóstico similares, vinculadas a la inespecificidad de las manifestaciones clínicas, el escaso índice de alerta en los médicos generalistas, entre otros factores (15).

Del análisis de las variables comprendidas en la forma de presentación de cada subgrupo, se puede ver que el tipo AL parece estar asociada con mayor gravedad en las complicaciones, especialmente en lo que respecta a la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal, el síndrome nefrótico y la presencia de macroglosia. Por otro lado, la ATTR además de comprometer el sistema cardiovascular, parece tener una presentación menos agresiva en términos de afectación renal y otras implicancias sistémicas. Esto señala la importancia de considerar estas características clínicas y paraclínicas al momento de evaluar y diferenciar ambos tipos de amiloidosis en la práctica clínica.
En AL es habitual que el compromiso sea multisistémico, como se ha reportado en la literatura (3).

En cuanto a los métodos diagnósticos disponibles en el Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" destacamos que se dispone de la mayoría de las herramientas necesarias. Ningún paciente tuvo espectrometría de masa para tipificación de AL, ya que esta técnica no se encuentra disponible en nuestro país y su envío al exterior es costoso.
No obstante, el uso racional y basado en algoritmo permitió una adecuada distinción de subtipos.
El ECG y ecocardiograma son accesibles y útiles en el manejo inicial del paciente, mientras que la RNM y el centellograma ofrecen mayor sensibilidad para el diagnóstico del compromiso cardíaco y diferenciación de subtipo de amiloide.

Por otro lado, las biopsias de médula ósea y renal y los estudios de laboratorio son fundamentales en la confirmación de AL, los cuales se mostraron accesibles una vez confirmada la sospecha. El aspirado de grasa subcutánea fue de gran utilidad sobre todo en pacientes con sospecha de AL, aunque debió complementarse con otros estudios para lograr un diagnóstico definitivo. En la literatura internacional, el uso combinado de aspirado de grasa subcutánea y biopsia de médula ósea permite la confirmación diagnóstica de amiloidosis AL en 85% de los casos (15). Respecto al electrocardiograma (ECG), aunque no es específico para amiloidosis, puede dar signos indirectos de afectación cardíaca, de los cuales destacamos el bajo voltaje o patrones de hipertrofia ventricular que pueden sugerir una cardiopatía infiltrativa. Su limitación es la baja sensibilidad y especificidad para diagnóstico confirmatorio y además diferenciar entre los subtipos de amiloides. Se destaca su accesibilidad y utilidad clínica como estudio inicial. La literatura internacional acompaña nuestros resultados, describiendo como primeros signos el bajo voltaje en los ECG y el engrosamiento ventricular concéntrico en el ecocardiograma (15).

En relación al centellograma y el grado de Perugini, observamos su utilidad en los pacientes con sospecha de ATTR, complementándose con el índice C/CL. Este índice determinó 5 pacientes positivos acercándonos al diagnóstico de ATTR. Destacamos que estos 5 pacientes presentaron grado de Perugini 2-3, haciendo más certera la presencia de ATTR. Sin embargo, para poder confirmar este diagnóstico necesitamos descartar la presencia de cadenas livianas en sangre u orina. En el plano internacional se demostró una elevada especificidad y un valor predictivo positivo cercano al 100% para la ATTR cardíaca en pacientes con grado de Perugini 2-3 complementado con cadenas livianas libres en sangre y orina negativas (10).

La sobrevida fue superior para los pacientes con ATTR. En el grupo AL, se destaca un descenso marcado en la sobrevida durante los primeros tres años, seguido de una estabilización a partir de ese momento. En contraste, el grupo ATTR muestra niveles de sobrevida superiores, con una disminución menos abrupta y un comportamiento más estable después de los tres años. Esto concuerda con lo reportado en el estudio de cohorte retrospectivo realizado en el Hospital Italiano de Buenos Aires donde se destaca un mejor pronóstico en pacientes con ATTR obteniendo una sobrevida global de hasta seis años de 44% variando el grado de afectación cardíaca (16).

Dentro de las complicaciones se destaca del grupo AL, en orden de frecuencia la FA con un 22% y diálisis con un 9,4%, demostrando la afectación cardíaca y renal de los pacientes AL sobre ATTR. Por otro lado, el grupo ATTR presentó mayor proporción de pacientes con FA, agregando además infarto agudo de miocardio en este subgrupo.

Con un seguimiento de 60 meses, 34% de los pacientes fallecieron, 88% por insuficiencia cardíaca. Los fallecimientos ocurrieron fundamentalmente en los primeros 12 meses.

En una serie de casos se observó que esta patología predominó en el sexo masculino en un 71% (17). En nuestra población no se vio diferencias respecto al sexo, siendo un 50% sexo femenino y un 50% masculino. En ese mismo estudio se observó que de los 14 pacientes un 86% corresponden a AL, en contraste a nuestra población en donde un 44% corresponden a AL y 56% a ATTR.

En la serie de casos se obtuvo que la mediana de edad para el diagnóstico fue a los 66,5 años, y para nuestra población de estudio la mediana de edad fue de 70,5 años.

La insuficiencia cardíaca se observó en los 64% pacientes en la serie de casos en comparación a nuestra población donde se halló un 84%.

Este estudio presenta algunas limitaciones: no se pudo completar la totalidad de las variables propuestas por la falta de registros en la historia clínica electrónica. Otro obstáculo fue la obtención de registros médicos completos de los pacientes provenientes del interior, dado que cada historia clínica no se encontraba digitalizada en la plataforma GeoSalud. No se obtuvo estudio genético en los pacientes con amiloidosis ATTR por no disponer del mismo en el hospital.

Al inicio de la recolección de datos, se desconocía el N total de pacientes, por lo tanto, este trabajo permitió unificar la información entre los servicios a cargo de su tratamiento.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS:

La amiloidosis cardíaca es una patología infrecuente y grave, cuya principal manifestación es la insuficiencia cardíaca. En el subtipo AL es frecuente el compromiso multiorgánico.

El retraso diagnóstico fue sustancial y resulta un área fundamental donde realizar intervenciones para lograr concientizar sobre esta patología.

Es necesario incrementar el conocimiento de esta patología a nivel de los médicos generales y la población, a fin de acortar el retraso en el diagnóstico, que impacta directamente en la sobrevida. El manejo multidisciplinario de esta patología es esencial. Destacamos la accesibilidad de los diferentes métodos diagnósticos en nuestro hospital, siendo necesario mejorar en cuanto a la tipificación incluyendo espectrometría de masa y estudio genético. Los tratamientos más utilizados en AL lograron buenas respuestas hematológicas y de órgano, y el trasplante de progenitores hematopoyéticos no tuvo mortalidad vinculada al procedimiento al día +100, lo que indica la adecuada selección del candidato. El tratamiento con Tafamidis fue utilizado en el grupo ATTR, no observándose complicaciones en su uso.

Las amiloidosis no están incluidas dentro de las patologías con cobertura diagnóstica ni terapéutica por el sistema nacional de salud. Todos los estudios complejos son costeados por la institución y los tratamientos deben obtenerse mediante recursos judiciales, lo cual genera aún más retraso en el inicio del tratamiento.

En conclusión, la amiloidosis cardiaca, tanto en su variante AL como ATTR, es una patología compleja que plantea desafíos en su diagnóstico inicial y requiere un abordaje multidisciplinario. Debemos continuar trabajando en esta patología, mostrando datos de la realidad y proponiendo mejoras para que nuestros pacientes con amiloidosis vivan más y mejor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 21 de abril de 2021;42(16):1554-68.

2. Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. Hematology. 8 de diciembre de 2017;2017(1):1-12.

3. Riva E. Diagnóstico de amiloidosis sistémica. Bases hematológicas útiles para el cardiólogo clínico. Rev Urug Cardiol [Internet]. 17 de marzo de 2022 [citado 16 de noviembre de 2024];37. Disponible en: https://suc.org.uy/sites/default/files/2022-10/1688-0420-ruc-37-1-e404.pdf

4. Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. Clin Med. abril de 2018;18(2):s30-5.

5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: AL Amyloidosis. Plymouth Meet PA [Internet]. 2017; Disponible en: https://jnccn.org/view/journals/jnccn/21/1/article-p67.xml

6. Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, Fändrich M, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. Amyloid. 2 de octubre de 2022;29(4):213-9.

7. Bukhari S. Cardiac amyloidosis: state-of-the-art review. J Geriatr Cardiol. mayo de 2023;20(5):361-75.

8. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. junio de 2019;73(22):2872-91.

9. MUT, Fernando y BERETTA, Mario. Aporte de la centellografía con trazadores tecneciados fosfatados al diagnóstico de amiloidosis cardíaca. Rev Urug Cardiol [Internet]. 17 de marzo de 2022 [citado 16 de noviembre de 2024];37. Disponible en: https://suc.org.uy/sites/default/files/2022-06/rcv37n1_mut-amiloidosis%206.pdf

10. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 14 de junio de 2016;133(24):2404-12.

11. Barranco D, Spinelli A, Beneditto V. Primer uso de tafamidis en amiloidosis cardíaca TTR en Uruguay. Rev Urug Cardiol [Internet]. 17 de marzo de 2022 [citado 16 de noviembre de 2024];37. Disponible en: https://suc.org.uy/sites/default/files/2022-10/1688-0420-ruc-37-1-e704.pdf

12. Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, Maurer MS, Grogan M, Cheng RK. ATTR Amyloidosis: Current and Emerging Management Strategies. JACC CardioOncology. octubre de 2021;3(4):488-505.

13. Raval M, Siddiq S, Sharma K, Sanghvi L, Jain A, Patel S, et al. A review of recent advances in the diagnosis of cardiac amyloidosis, treatment of its cardiac complications, and disease-modifying therapies. F1000Research. 20 de febrero de 2023;12:192.

14. Gerz M, Merlini G. XII International Symposium on Amyloidosis. Amyloid. abril de 2010;17(sup1):5-37.

15. Systemic Light Chain Amyloidosis. N Engl J Med. 26 de septiembre de 2024;391(12):1164-6.

16. Carretero M, Aguirre MA, Villanueva E, Nucifora EM, Posadas-Martínez ML. Características y evolución de los pacientes con amiloidosis sistémica y compromiso cardíaco. Arch Cardiol México. 23 de noviembre de 2021;92(1):6635.

17. Isabel C, Georgin-Lavialle S, Aouba A, Delarue R, Nochy D, Karras A, et al. Amylose cardiaque : à propos d'une série de 14 patients, description et facteurs pronostiques. Rev Médecine Interne. noviembre de 2013;34(11):671-8.

18. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, Zonder J, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, Bumma N, Kaufman JL, Medvedova E, Kovacsovics T, Rosenzweig M, Sanchorawala V, Qin X, Vasey SY, Weiss BM, Vermeulen J, Merlini G, Comenzo RL. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. Blood. 2020 Jul 2;136(1):71-

80. doi: 10.1182/blood.2019004460. PMID: 32244252; PMCID: PMC7332897.

Agradecimientos:

El presente trabajo ha sido posible gracias a los tutores Dra. Eloisa Riva y al Dr. Federico Ferrando quienes con su destacada participación, dedicación y compromiso en la ejecución de este trabajo permitieron que nos involucremos en un tema de considerable importancia en la actualidad, donde hay pocos estudios científicos. El agradecimiento se extiende a la Cátedra de Hematología y la unidad académica de Cardiología del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela y a la Facultad de Medicina, que nos brindaron tanto el espacio como la oportunidad para participar en esta investigación tan enriquecedora.

Agradecemos también a los departamentos participantes de la Unidad Curricular Metodología Científica II: Departamento de Métodos Cuantitativos, Departamento de Medicina Preventiva y Social y a la Unidad Académica de Bioética, que nos brindaron las bases teóricas y orientación para poder realizar este trabajo. Especialmente queremos agradecer a la coordinadora del curso Silvina Bartesaghi, por la orientación y dedicación brindada a lo largo del año en el desarrollo del presente trabajo.

"En algún lugar, algo increíble está esperando ser conocido"

Carl Sagan

ANEXO I:

GUIÓN PARA EL CONSENTIMIENTO INFORMADO

VÍA TELEFÓNICA

Sr./Sra. Buenos Días,

Soy [Nombre del entrevistador], Estudiante de la Facultad de Medicina y pertenezco al Hospital de Clínicas "Doctor Manuel Quintela". Sabemos que usted tuvo diagnóstico de amiloidosis, con la Facultad estamos realizando un trabajo de investigación y para ello necesitamos recabar datos de historias clínicas, ¿tiene unos minutos para que le expliquemos de qué se trata y saber si está interesado en participar?

[NO] Muchas gracias por su tiempo.

[SI] Muchas gracias, el proyecto consiste en...

El objetivo de esta investigación es estudiar la amiloidosis cardíaca en casos que se hayan presentado en el Hospital de Clínicas, observando cuales fueron los diferentes motivos de consulta, cómo se diagnosticó y tratamientos disponibles, con el fin de entender el desarrollo y manejo de esta patología.

El propósito de esta información es ayudarle a decidir si acepta participar de una revisión de historia clínica que forma parte de una investigación en salud dirigida por Estudiantes de Medicina cuyo título es: Amiloidosis cardíaca: estudio descriptivo de tipo retrospectivo período 2013-2023 en el Hospital de Clínicas.

Su participación en esta investigación no tiene riesgos, ni consecuencias negativas para usted, sus datos serán protegidos. Aclarar también que su participación no tendrá beneficios personales directos.

Sus datos serán confidenciales, ya que una vez obtenidos se anonimizarán y luego de terminada la investigación, los mismos serán eliminados de forma definitiva. Asimismo, aclarar que toda su información será usada exclusivamente para los objetivos de esta investigación.

Los resultados obtenidos podrían ser publicados en revistas académicas y/o ser presentados en conferencias, sin embargo, su identidad no será revelada. Si acepta participar, una vez publicados los resultados en caso de estar interesado usted puede solicitarlos en el mes de diciembre de este año al teléfono ......, responsable .....

Su participación en esta investigación es completamente voluntaria, usted tiene

derecho a no aceptar participar o terminar su participación previo a la recabación de los datos, sin mediar explicación, y sin consecuencias.

Si tiene preguntas acerca de esta investigación, puede contactar al investigador responsable ___, Teléfono___; correo electrónico: ___. Le podemos enviar el consentimiento vía correo electrónico para que lo pueda leer tranquilamente. Esta investigación ha sido revisada y aprobada por el Comité de ética en Investigación..... por lo que si usted tiene alguna duda, pregunta o reclamo, o si considera que sus derechos no han sido respetados, puede contactar a .....

A continuación indique su interés en participar o no en esta investigación.

SÍ, acepto participar _____

NO, no acepto participar _____

Nombre de quien recabó el consentimiento:

Fecha:

Quién recaba consentimiento:

Revocación de consentimiento:

En el día de la fecha _____, revoco el consentimiento prestado en fecha _____y no deseo seguir aportando mis datos clínicos a la investigación "Amiloidosis cardíaca: estudio descriptivo de tipo retrospectivo período 2013-2023 en el Hospital de Clínicas", que doy con esta fecha por finalizado.