

Registro de amiloidosis cardiaca en Santiago de Chile (RAMICAR). Resultados a 3 años de seguimiento

Jaime Álvarez G^{1,*}, Fernando Verdugo T^{1,5}, Jorge Jalil M³, Franco Appiani F⁴, Camila Peña O⁶, Manuel Duarte A¹, Rodrigo Jaimovich F³, Alejandro Rojas F², Marcelo Llancaqueo V², Paul McNab M³, Luis Sanhueza A³, Teresa Massardo V^{2,*}.

Cardiac Amyloidosis Registry in Santiago, Chile (RAMICAR): Three-Year Follow-Up Results

RESUMEN

La amiloidosis cardíaca (AC) se caracteriza por depósito extracelular de proteínas, generando hipertrofia ventricular, falla cardíaca y arritmias. Las principales proteínas involucradas son cadenas livianas (AC-AL) y transtiretina (AC-TTR). **Objetivo:** Describir características clínicas, imagenológicas y bioquímicas de pacientes con AC, su pronóstico y acceso a terapias específicas para cada etiología. **Método:** Registro multicéntrico prospectivo de pacientes >50 años con banderas rojas para AC, como hipertrofia ventricular izquierda (septum >12 mm) asociado a: Llenado restrictivo; estenosis aortica; bajo voltaje, patrón pseudoinfarto en electrocardiograma (ECG), insuficiencia cardíaca con NT-proBNP >600 pg/ml, troponinas elevadas, túnel carpiano, polineuropatía, cardio resonancia compatible. **Resultados:** Se incluyeron 60 pacientes, 37 hombres, edad 68±13 años; 36 AC-AL; 24 AC-TTR (10 pacientes AC-TTR mutada). Las banderas rojas más frecuentes fueron: patrón de strain o deformación longitudinal global (97%), insuficiencia cardíaca (95%), llenado restrictivo (72%), cardio resonancia compatible (85%), pseudoinfarto en ECG (62%), troponinas elevadas (75%). Los pacientes AC-TTR presentaron mayor edad, mayor prevalencia de fibrilación auricular y bloqueo auriculoventricular; mayor grosor septal (17.0±0.45 versus 14.7±2.5 mm) y volumen auricular izquierdo (55±13 versus 42±8 ml/m²). Los pacientes AC-AL mostraron mayor elevación de troponinas. No hubo diferencias en función sistólica, deformación ventricular izquierda ni NT-proBNP. No hubo diferencias en mortalidad. Pacientes AC-AL tuvieron mayor acceso a terapias específicas

¹Clínica BUPA Santiago, Santiago, Chile.

²Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.

³Pontificia Universidad Católica de Chile, Red de Salud UC Christus, Santiago, Chile.

⁴Hospital de la Dirección y Previsión de Carabineros, Santiago, Chile.

⁵Hospital Militar de Santiago, Santiago, Chile.

⁶Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

*Correspondencia: Jaime Álvarez G. / jaime.alvarez@bupa.cl

Clínica BUPA Santiago. Av. Departamental 1455, la Florida, Santiago, Chile.

Teresa Massardo V / tmassardo@hcuch.cl
Hospital Clínico Universidad de Chile, calle Carlos Lorca Tobar 999, Independencia, Santiago de Chile.

Financiamiento: Apoyo de la Sociedad Chilena de Cardiología. Financiado a través de Grant de Pfizer Internacional. El estudio fue diseñado y ejecutado por iniciativa del equipo de investigación. Pfizer no tuvo participación en el diseño, ejecución, análisis de datos, ni la redacción de este.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 09 de septiembre de 2025.
Aceptado: 21 de marzo de 2026.

(87% versus 17%). **Conclusiones:** Los pacientes con AC presentaron hipertrofia moderada/severa, llenado restrictivo, dilatación auricular y elevación de biomarcadores, sugerentes de diagnóstico tardío de AC. La mortalidad entre grupos fue similar, existiendo mayor acceso a terapias específicas en AC-AL.

Palabras clave: Amiloidosis; Cadenas ligeras de inmunoglobulina; Miocardiopatías; Registros; Transtiretina.

ABSTRACT

Cardiac amyloidosis (CA) is characterized by extracellular protein deposition, generating ventricular hypertrophy, heart failure and arrhythmias. The main proteins involved are light chains (CA-AL) and transthyretin (CA-TTR). **Aim:** To describe clinical, imaging and biochemical characteristics of patients with CA, their prognosis and access to specific therapies for each etiology. **Methods:** Prospective multicenter registry of patients >50 years old with red flags for CA, such as left ventricular hypertrophy (septum >12 mm) associated to: restrictive filling; aortic stenosis; low voltage, pseudoinfarction pattern in electrocardiogram (ECG), heart failure with NT-proBNP >600 pg/ml, elevated troponins, carpal tunnel, polyneuropathy, compatible cardioresonance. **Results:** 60 patients were included, 37 men, age 68 ± 13 years; 36 AC-AL; 24 CA-TTR (10 patients CA-TTR mutated). The most frequent red flags were: strain pattern or global longitudinal deformation (97%), heart failure (95%), restrictive filling (72%), compatible cardioresonance (85%), pseudoinfarction in ECG (62%), elevated troponins (75%). CA-TTR patients were older, greater prevalence of atrial fibrillation and atrioventricular block; larger septal thickness (17.0 ± 0.45 versus 14.7 ± 2.5 mm) and left atrial volume (55 ± 13 versus 42 ± 8 ml/m²). CA-AL patients showed larger troponin elevation. There were no differences in systolic function, left ventricular deformation or NT-proBNP. There were no differences in mortality. CA-AL patients had greater access to specific therapies (87% versus 17%). **Conclusions:** Patients with CA presented moderate/severe hypertrophy, restrictive filling, atrial dilatation and biomarker elevation, suggestive of late diagnosis of CA. Mortality between groups was similar, with greater access to specific therapies in CA-AL.

Keywords: Amyloidosis; Cardiomyopathies; Immunoglobulin Light Chains; Registries; Transthyretin.

Desde la primera descripción de Amiloide por Rudolph Virchow en 1854¹, se han descrito cerca de 36 proteínas precursoras de amiloide en humanos². La amiloidosis es una enfermedad sistémica infiltrativa causada por el depósito extracelular de fibras insolubles de amiloide. Estas proteínas van a definir el subtipo de amiloidosis cardíaca, determinando así el pronóstico y la terapia.

Las amiloidosis cardíacas (AC) más frecuentes son las asociadas a depósitos de cadenas livianas (AC-AL) y las relacionadas a depósitos de transtiretina (AC-TTR)³. La sobrevida promedio de los pacientes no tratados con AC-AL es de 6 a 24 meses, mientras que en AC-TTR senil o forma salvaje (AC-TTRwt) es de 4 a 10 años. El pronóstico de la amiloidosis cardíaca por transtiretina mutada o hereditaria (AC-TTRh) va a depender del tipo de mutación, siendo de peor pronóstico la mutación VAL142Ile en comparación con otras⁴.

El uso de imágenes cardíacas no invasivas con ecocardiografía (Strain), cintigrafía cardíaca utilizando fosfonados y cardio resonancia magnética (CRM)^{5,6}, ha sistematizado el diagnóstico diferencial de esta enfermedad, sin requerir biopsia endomiocárdica en la mayoría de los casos. Estos avances han permitido evidenciar un importante aumento en prevalencia e incidencia de AC (18 a 55.2 por cada 100.000 personas y 8 a 16.6 pacientes por cada 100.000 personas/año)⁷. Por otra parte, es probable que la verdadera cantidad de pacientes con AC-TTRwt versus AC-AL sea desproporcionadamente más elevada de lo que se sabía desde décadas anteriores⁸.

El desarrollo de terapia específica, como por ejemplo Bortezomib/Daratumumab para AC-AL o Tafamidis para AC-TTR, han permitido una reducción significativa de mortalidad. La respuesta a terapia probablemente está determinada por el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico y el acceso a terapias específicas.

El presente estudio fue diseñado para iniciar un registro prospectivo observacional multicéntrico y un programa de seguimiento de pacientes con AC-AL y AC-TTR. Al mismo tiempo, se confeccionó un protocolo de estudio adaptado de guías internacionales^{9,10,11}.

Material y Método

Se realizó un registro prospectivo multicéntrico incorporando a cinco centros de salud de alta complejidad, ubicados en distintas comunas en Santiago de Chile, dos hospitales universitarios, dos hospitales institucionales y una clínica privada. Cada centro obtuvo aprobación de comité de ética, siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki (2013), obteniendo los consentimientos informados firmados en cada paciente. Los pacientes fueron ingresados en forma consecutiva al registro. Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 50 años, con presencia de hipertrofia ventricular izquierda (septum > 12 mm y grosor relativo de la pared posterior >0.42) asociado a al menos un signo de alarma: Strain global reducido con preservación apical, patrón de llenado restrictivo ($E/e' >14$ o $E/A >2$), estenosis aórtica paradójica (área valvular aórtica <1 cm², velocidad máxima aórtica menor de 4 m/seg o gradiente medio <40 mmHg), criterio de bajo voltaje al electrocardiograma o patrón de pseudoinfarto, insuficiencia cardíaca no explicable por otra causa asociado a ProBNP >600 pg/ml, troponinas aumentadas persistentemente, historia de túnel carpiano bilateral, síntomas de polineuropatía y/o disautonomía, CRM compatible con amiloidosis cardíaca. Se excluyeron pacientes con falla renal avanzada (clearance de creatinina <30 ml/min). Pacientes con fibrilación auricular permanente, presencia de bloqueo completo de rama izquierda o mala ventana ecocardiográfica que impidiera realizar estudio fueron excluidos, salvo en caso de que tuvieran disponible una CRM compatible con AC.

Los estudios realizados por ecocardiografía fueron realizados en equipos General Electric (modelo E95 o S70, GE Healthcare, EEUU) y Philips (IE 33, Affiniti 70, Epiq 7G; Philips, Países Bajos). Los estudios con cintigrafía cardíaca fueron realizados utilizando pirofosfato marcado con Tecnecio-99m (PYP) en todos los casos salvo uno con HMDP, usando imágenes planares y tomográficas SPECT a 1 y 3 h. Las CMR fueron realizadas en equipos de 1.5 Tesla (Philips o Siemens).

Cuando un centro no contaba con la posibilidad de realizar cintigrafía cardíaca con fosfonados,

estudio hematológico (cadenas livianas libres, inmunofijación de cadenas livianas en sangre y orina) y/o test genético para TTR, el registro proporcionó los fondos para dichos estudios.

De acuerdo con guías clínicas^{9,10,11}, se clasificó como AC-TTR a pacientes que presentaron señales de alarma, cintigrafía cardíaca con radiotrazadores (PYP, HDMP) con captación de Perugini 2 o 3 e índice corazón contralateral mayor a 1.4 entre 1-3 horas y ausencia de gammapatía monoclonal. Se realizó test genético para subclasificarlos según presencia o ausencia de mutación en AC-TTRh o AC-TTRwt. Los pacientes fueron clasificados como AC-AL si la inmunofijación de las cadenas libres en sangre u orina eran positivas, la cuantificación estaba en rango anormal y presentaron biopsia de algún tejido positiva para tinción de Rojo Congo.

Los datos obtenidos se registraron en una base de datos online encriptada aprobada por los respectivos comités de ética. Sólo los investigadores principales tuvieron acceso a los datos de todos los centros, mientras que cada centro sólo podía acceder a los datos de sus propios pacientes.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar o mediana (Q1-Q3), las variables cualitativas como valor absoluto. Se realizó análisis entre subgrupos de variables cuantitativas mediante prueba t-student al comparar medias o análisis de mediana según correspondiera, análisis de variables cualitativas mediante Chi cuadrado. Revisión de base de datos del Registro Civil para análisis actuarial de sobrevivencia, confeccionando curvas de sobrevivencia de Kaplan Meier y comparación de curvas mediante log-rank. Los análisis estadísticos fueron realizados en IBM SPSS Statistics 20.0 y Graphpad Prism 8. Se consideró significativo un valor $p < 0.05$.

Resultados

Entre mayo de 2021 y marzo de 2024, un total de 93 pacientes fueron derivados para su incorporación en el registro. La edad media 69 ± 13 años (mínimo 35, máximo 92 años), 51% de sexo

masculino. Se logró corroborar el diagnóstico de AC en 60 pacientes, AC-AL en 36 pacientes, AC-TTR en 24 pacientes, diagnóstico alternativo en 17 pacientes, el estudio fue incompleto en 16 pacientes (Figura 1A). La proporción de pacientes con amiloidosis cardíaca diagnosticados durante el tercer año fue mayor en comparación a los dos años previos ($p < 0.05$) (Figura 1B). No se registraron pacientes con estenosis aórtica y AC-TTR. No hubo pacientes con biopsia positiva para AC-TTR y cintigrafía cardíaca negativa o no concluyente.

La frecuencia de signos de alarma para la población total, pacientes con AC y pacientes diagnóstico alternativo se detallan en la tabla 1 y figura 2. La comparación de características basales y estudio entre pacientes con AC y diagnóstico alternativo (DA) o fenocopias se muestra en la tabla 2. En el grupo con AC se observó un mayor porcentaje de pacientes con patrón de preservación apical al strain en el ecocardiograma ($p = 0,034$), patrón de pseudoinfarto en el electrocardiograma ($p = 0,002$), insuficiencia cardíaca ($p = 0,019$), CRM sugerente por patrón de realce tardío y volumen extracelular aumentado ($p = 0,001$). En relación con los antecedentes, los pacientes con AC exhibieron una mayor frecuencia de patología hematológica previa, particularmente gammapatía monoclonal ($p = 0,020$); y una menor prevalencia de cardiopatía coronaria ($p = 0,016$). Por ecocardiografía, la población con amiloidosis presentó mayor grosor de la pared posterior ($p = 0,001$), menores valores de TAPSE ($p = 0,002$), S' tricúspidea ($p = 0,012$). El electrocardiograma evidenció una mayor presencia de patrón de pseudoinfarto en el grupo con amiloidosis. En cuanto a los resultados de CRM, en pacientes con AC fueron más frecuentes presencia de realce tardío subendocárdico ($p = 0,024$), realce tardío auricular ($p = 0,017$) y aumento del volumen extracelular ($p = 0,017$).

Comparación entre AC-AL y AC-TTR

Las características basales y antecedentes de los pacientes con amiloidosis se muestran en la tabla 3. El grupo con AC-TTR presentó mayor edad ($p = 0,002$), mayor frecuencia de fibrilación

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH ARTICLE

Registro de amiloidosis cardíaca en Santiago de Chile (RAMICAR). Resultados a 3 años de seguimiento - J. Álvarez, et al.

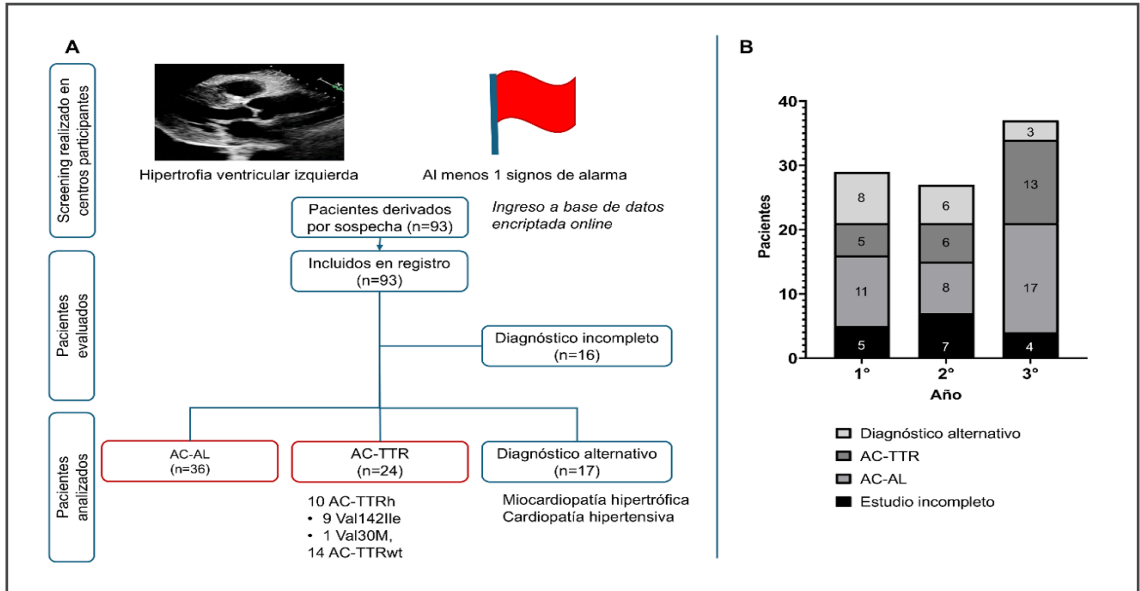


Figura 1: A) Diagrama de flujo de pacientes ingresados al registro y diagnósticos. B) Número de pacientes evaluados y diagnóstico de acuerdo con año de registro.

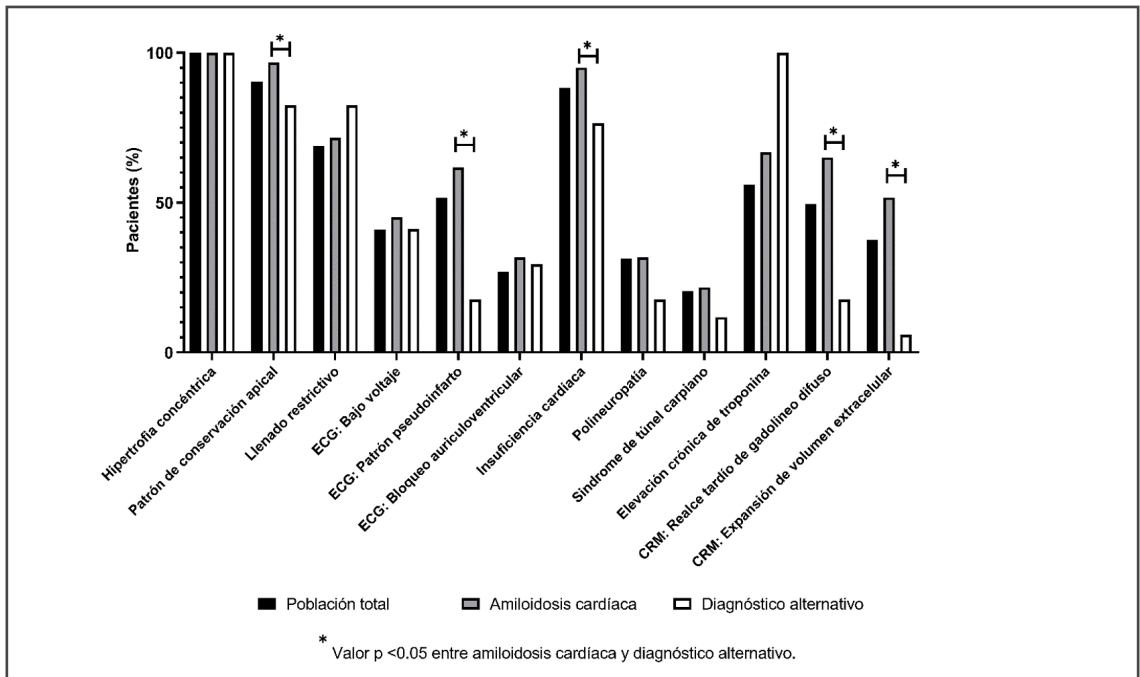


Figura 2: Porcentaje de signos de alarma presentes en población ingresada al registro: diagnóstico de amiloidosis cardíaca y diagnóstico alternativo (miocardiopatía hipertrófica, cardiopatía hipertensiva).

Tabla 1. Signos de alarma presentes en población ingresada al registro: Diagnóstico de amiloidosis cardíaca (AC) y diagnóstico alternativo (DA).

Signos de alarma	Total (n=93)	AC (n=60)	DA (n=17)	p
Hipertrofia concéntrica ventrículo izquierdo	93	60	17	1,000
Patrón de strain con preservación apical	84	58	14	0,034
Llenado restrictivo	64	43	10	0,313
Estenosis aortica	1	0	1	0,059
ECG con bajo voltaje	38	27	7	1,000
ECG con pseudoinfarto	48	37	3	0,002
ECG con bloqueo auriculoventricular	25	19	5	0,859
Insuficiencia cardíaca	82	57	13	0,019
Polineuropatía	29	19	3	0,259
Síndrome de túnel carpiano	19	13	2	0,363
Troponinas elevadas	52	45	17	0,057
CRM compatible	46	39	3	0,001
CRM con VEC aumentado	35	31	1	0,001

CRM: Cardio resonancia magnética. ECG: Electrocardiograma. VEC: Volumen extracelular.

Tabla 2. Comparación de características basales entre pacientes con amiloidosis cardíaca (AC) y diagnóstico alternativo (DA).

	AC (n=60)	DA (n=17)	p
Edad	68 ± 13	70 ± 12	0,453
Sexo masculino	37	8	0,281
Índice de masa corporal	26,5 ± 4,8	28,6 ± 5,2	0,121
Antecedentes	AC (n=60)	DA (n=17)	p
Hipertensión arterial	29	10	0,186
Diabetes mellitus	8	4	0,256
Sobrepeso	37	14	0,149
Cardiopatía coronaria	5	5	0,016
Fibrilación auricular	13	6	0,139
Enfermedad renal crónica	8	2	0,925
Neuropatía periférica	19	3	0,259
Túnel carpiano	13	2	0,363
Patología autoinmune	3	2	0,284
Patología hematológica	12	0	0,049
Quimioterapia previa	5	0	0,230
Manifestaciones clínicas	AC (n=60)	DA (n=17)	p
Capacidad funcional NYHA II-III	49	10	0,150

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH ARTICLE

Registro de amiloidosis cardíaca en Santiago de Chile (RAMICAR). Resultados a 3 años de seguimiento - J. Álvarez, et al.

... continuación tabla 2.

Edema de extremidades inferiores	32	6	0,237
Ortostatismo	18	5	0,965
Síncope	1	3	0,007
Laboratorio	AC (n=60)	DA (n=17)	p
Troponina (veces sobre LNS)	4,3 (1,7-8,5)	1,2 (0,8-5,1)	0,697
NT-ProBNP (pg/ml)	4374 (1796-9630)	2311 (334-5820)	0,505 1,000
Creatinina (mg/dl)	1,1±0,6	1,2±0,5	
Ecocardiografía	AC (n=60)	DA (n=17)	
Grosor septum (mm)	15,7 ± 3,7	14,8 ± 2,4	0,267
Grosor pared posterior (mm)	13,9 ± 2,8	11,2 ± 1,9	0,001
Diámetro diastólico del VI (mm)	44 ± 7	46 ± 8	0,342
Diámetro sistólico del VI (mm)	33 ± 7	31 ± 9	0,269
FEVI SBP (%)	47 ± 12	53 ± 12	0,124
SGL promedio (%)	-11,1±4,4	-13,5±5,0	0,195
EFSR	4,9 ± 1,3	3,9 ± 0,7	0,239
SAB	3.3 ± 1.5	3.9 ± 1.7	0.484
Relación E/e' promedio	19.4 ± 6.7	14.2 ± 5.5	0.014
Volumen AI (ml/m ²)	48 ± 13	53 ± 21	0.392
Diámetro basal VD (mm)	39 ± 7	41 ± 7	0.372
TAPSE (mm)	16.6 ± 4.1	20.9 ± 4.6	0.002
Onda S tricúspidea (cm/s)	9.7 ± 2.0	11.3 ± 1.8	0.012
PSAP (mmHg)	41.9 ± 8.9	45.3 ± 21.8	0.607
TAPSE/PSAP	0.41 ± 0.16	0.56 ± 0.26	0.021
Derrame pericárdico	25	3	0.083
Insuficiencia mitral significativa	8	4	0.173
Electrocardiograma	AC (n=60)	DA (n=17)	p
Criterios de bajo voltaje	27	7	1.000
Criterios de Sokolow <15 mm	22	4	0.568
Pseudoinfarto	37	3	0.001
Bloqueo auriculoventricular	14	3	0.755
Bloqueo completo de rama derecha	12	2	0.550
Hemibloqueo izquierdo anterior	26	2	0.025
Cardio resonancia magnética	AC (n=35)	DA (n=7)	p
Grosor máximo (mm)	16.7 ± 4.5	15.7 ± 2.1	0.368
Masa VI (g)	86 ± 36	100 ± 54	0.462
FEVI (%)	48 ± 13	46 ± 16	0.689
Mapa T1 pre-contraste (ms)	1100 ± 260	1150 ± 142	0.685
VEC (%)	50 ± 16	29 ± 5	0.017
Mapa T2 (ms)	50.1 ± 16.2	48.6 ± 6.6	0.737
RTG subendocárdico	23	1	0.024
RTG transmural	20	3	0.687
RTG auricular	20	0	0.017
Derrame pericárdico	21	3	0.403

AI: Aurícula izquierda. EFSR: Razón de fracción de eyección del ventrículo izquierdo / strain global longitudinal promedio. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. IECA/ARA2: Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina o antagonista de receptor de angiotensina. LNS: Límite normal superior. PSAP: Presión sistólica de arteria pulmonar. SAB: Razón de strain septal apical / basal. SBP: Simpson Biplano. SGLT: Cotransportador sodio glucosa tipo 2. RTG: Realce tardío de gadolinio. TAPSE: Excursión Sistólica del Plano del Anillo Tricúspide. VEC: Volumen extracelular. VD: Ventrículo derecho. VI: Ventrículo izquierdo.

Tabla 3. Comparación entre amiloidosis cardíaca por cadenas livianas (AC-AL) y amiloidosis cardíaca por transtiretina (AC-TTR).

	AC-AL (n=36)	AC-TTR (n=24)	p
Edad	63 ± 12	74 ± 13	0,002
Sexo masculino	21	16	0,515
Antecedentes	AC-AL (n=36)	AC-TTR (n=24)	p
Hipertensión arterial	15	14	0,256
Diabetes mellitus	5	3	0,824
Cardiopatía coronaria	3	2	0,959
Fibrilación auricular	3	10	0,003
Enfermedad renal crónica	5	3	0,824
Neuropatía periférica	8	11	0,054
Túnel carpiano	6	7	0,250
Patología autoinmune	1	2	0,354
Patología hematológica	10	2	0,053
Quimioterapia previa	3	2	0,959
Manifestaciones clínicas	AC-AL (n=36)	AC-TTR (n=24)	p
Capacidad funcional NYHA II-III	29	20	0,921
Edema de extremidades inferiores	20	12	0,530
Ortostatismo	8	10	0,150
Síncope	1	0	0,392
Laboratorio	AC-AL (n=36)	AC-TTR (n=24)	p
Troponina (veces sobre LNS)	5,7 (2,2 - 11,5)	2,7 (1,2 - 6,0)	0,009
NT-ProBNP (pg/ml)	5108	2710	0,055
Creatinina (mg/dl)	(2540 - 10668) 1,15 ± 0,71	(1410 - 6635) 0,95 ± 0,29	0,179
Terapia farmacológica	AC-AL (n=36)	AC-TTR (n=24)	p
Diuréticos	16	17	0,044
Inhibidores SGLT2	2	2	0,683
IECA/ARA2	11	10	0,393
Beta bloqueadores	12	14	0,057
Calcio-antagonistas	1	0	0,407
Digoxina	1	2	0,340
Hidroxicloroquina	0	1	0,220
Corticoides	0	2	0,080
Ecocardiograma	AC-AL (n=36)	AC-TTR (n=24)	p
Grosor septum (mm)	14,7 ± 2,5	17,0 ± 4,7	0,035
Grosor pared posterior (mm)	13,3 ± 2,2	14,7 ± 3,3	0,089
Diámetro diastólico del VI (mm)	42,3 ± 5,2	46,7 ± 9,1	0,042
Diámetro sistólico del VI (mm)	32,0 ± 5,2	33,7 ± 8,4	0,379
FEVI SBP (%)	46,5 ± 10,5	48,6 ± 14,0	0,517
SGL promedio (%)	-11,1 ± 4,3	-11,2 ± 5,0	0,924
EFSR	4,5 ± 1,2	4,4 ± 1,5	0,795
SAB	3,4 ± 1,8	3,1 ± 1,1	0,649
Relación E/e' promedio	20,5 ± 7,2	17,3 ± 5,1	0,144
Volumen AI (ml/m ²)	41,6 ± 8,1	55,2 ± 13,2	0,001
Ventrículo derecho (mm)	36,6 ± 5,6	41,9 ± 7,9	0,014
TAPSE (mm)	15,9 ± 4,2	17,6 ± 3,8	0,166
Onda S tricuspídea (cm/s)	9,6 ± 2,1	9,9 ± 2,0	0,541
PSAP (mmHg)	43,3 ± 8,6	39,9 ± 9,1	0,210
TAPSE/PSAP	0,37 ± 0,13	0,47 ± 0,17	0,030

... continuación tabla 3.

Derrame pericárdico	16	9	0,352
Estenosis aortica significativa	0	0	1,000
Insuficiencia aortica significativa	0	2	0,087
Estenosis mitral significativa	1	1	0,785
Insuficiencia mitral significativa	3	5	0,177
Electrocardiograma	AC-AL (n=36)	AC-TTR (n=24)	p
Criterios de bajo voltaje	12	7	0,472
Criterios de Sokolow <15 mm	15	7	0,076
Pseudoinfarto	25	12	0,129
Bloqueo auriculoventricular	4	10	0,015
Bloqueo completo de rama derecha	5	7	0,222
Hemibloqueo izquierdo anterior	15	11	0,944
Cardio resonancia magnética	AC-AL (n=24)	AC-TTR (n=12)	p
Grosor máximo (mm)	16,1 ± 4,1	17,9 ± 5,1	0,293
Masa VI (g)	78 ± 32	99 ± 41	0,146
FEVI (%)	47 ± 12	50 ± 15	0,593
Mapa T1 pre-contraste (ms)	1089 ± 307	1128 ± 60	0,786
VEC (%)	46 ± 16	57 ± 16	0,144
Mapa T2 (ms)	52 ± 18	49 ± 6	0,682
RTG subendocárdico	16/24	7/11	0,861
RTG transmural	14/23	6/11	0,762
RTG auricular	13/23	7/12	0,918
Derrame pericárdico	15/23	6/12	0,383

AI: Aurícula izquierda. EFSR: Razón de fracción de eyección del ventrículo izquierdo / strain global longitudinal promedio. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. IECA/ARA2: Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina o antagonista de receptor de angiotensina. LNS: Límite normal superior. PSAP: Presión sistólica de arteria pulmonar. SAB: Razón de strain septal apical / basal. SBP: Simpson Biplano. SGLT2: Cotransportador sodio glucosa tipo 2. RTG: Realce tardío de gadolinio. TAPSE: Excursión Sistólica del Plano del Anillo Tricúspide. VEC: Volumen extracelular. VD: Ventrículo derecho. VI: Ventrículo izquierdo.

auricular ($p=0,003$) y uso de diuréticos ($p=0,004$). Las troponinas presentaron una mayor elevación en pacientes con AC-AL ($p=0,009$). En la ecocardiografía, AC-TTR presentó mayor grosor de septum, mayor diámetro diastólico de ventrículo izquierdo, mayor volumen de aurícula izquierda y mayor TAPSE/PSAP. No se observaron diferencias en cuanto a estudio de deformación por ecocardiografía, ni en los parámetros evaluados de CRM entre AC-AL y AC-TTR. Respecto de los pacientes con AC-TTR, se estableció el diagnóstico de AC-TTRh en 10 de los 18 pacientes que se realizaron test genético.

Sobrevida y acceso a terapia específica

No observamos diferencias en sobrevida general de pacientes con amiloidosis cardíaca AC versus DA (Figura 3). No observamos diferencias en sobrevida general entre AC-AL y AC-TTR (Figura 4). El acceso a terapia específica se logró en 87% de pacientes con AC-AL y en 21% de pacientes con AC-TTR ($p=0,006$). El uso de terapia específica con **bortezomib** se asoció a mejor sobrevida en paciente con AC-AL ($p=0,012$). Hubo una tendencia a mayor sobrevida de pacientes con AC-TTR tratados con **tafamidis** ($p=0,185$).

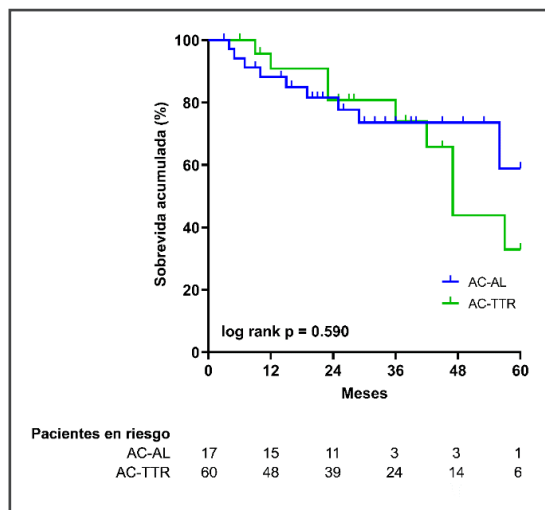


Figura 3: Sobrevida acumulada de pacientes con amiloidosis cardíaca versus diagnóstico alternativo.

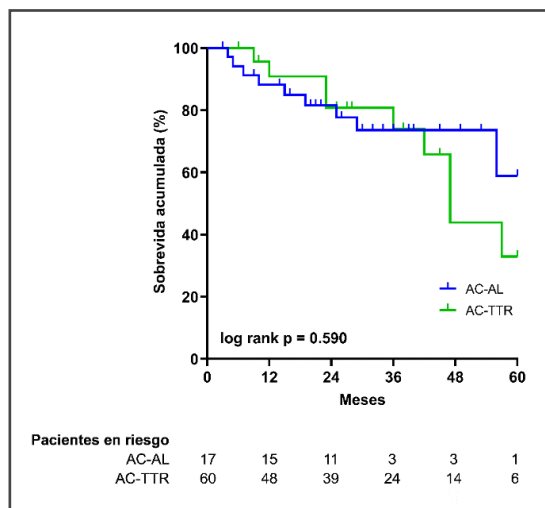


Figura 4: Análisis de sobrevida entre tipos de amiloidosis cardíaca.

Discusión

La mayoría de los registros publicados en AC-TTR y AC-AL provienen de estudios unicéntricos^{12,13}, corresponden a estudios retrospectivos^{14,15} o han sido enfocadas en un solo fenotipo^{4,15,16}. El presente registro permite evaluar en forma más adecuada la realidad del diagnóstico y manejo en centros terciarios en Santiago de Chile. Tuvimos un 18,2% de estudios incompletos, debido a pérdida de seguimiento por fallecimiento, imposibilidad de mantener contacto o rechazo a realizar estudios.

Los elementos clínicos y de laboratorio que significativamente nos ayudaron a realizar el diagnóstico de AC versus DA o fenocopias (miocardiopatía hipertrófica, cardiopatía hipertensiva, etc), fue la presencia de gammapatía monoclonal, insuficiencia cardíaca, aumento grosor de la pared posterior por ecocardiografía, disfunción ventricular derecha, calculada por TAPSE, onda S' tricuspídea y/o acoplamiento ventrículo arterial (TAPSE/PSAP) en el grupo de AC. La menor deformación basal/apical se observó más frecuentemente en el grupo de AC, no obstante, al calcular la relación de strain septal apical/basal (SAB) o la relación entre fracción de eyección/strain global longitudinal (EFSR), no se observaron diferencias significativas entre el grupo amiloidosis y fenocopia. Esto no difiere respecto a resultados de estudios previos al estudiar pacientes con alta carga de amiloidosis¹⁷.

Respecto al aporte de CRM, se realizó en 35/60 pacientes con AC y en 7/17 de pacientes con DA (fenocopia). La presencia de realce tardío subendocárdico, realce tardío auricular y aumento del volumen extracelular fueron más frecuentes en pacientes con amiloidosis cardíaca, esperable considerando que estas características tisulares fueron incorporadas al algoritmo diagnóstico por su capacidad de discriminar fenocopias de hipertrofia ventricular. En nuestra serie no fue de mayor utilidad el valor de corte de T1 Mapping pre-contraste de 1.164 ms, parámetro con valor predictivo positivo reportado de 98% para diagnóstico de AC¹⁸. No observamos diferencias significativas de parámetros de CRM entre AC-AL y AC-TTR, lo cual discrepa de cohortes con mayor volumen de pacientes¹⁸. Si bien se ha sugerido

diferencias en elementos morfológicos y de caracterización tisular por CRM entre subtipos de amiloidosis (ej. tiempo T2 mapping), la presencia de sobreposición de valores y validación restringida a experiencias de centros particulares, dificultan actualmente su incorporación en consensos diagnósticos^{3,9}. Esto refuerza la necesidad de estudios complementarios para determinar con mayor precisión diagnóstica la etiología de AC (estudio hematológico, cintigrafía cardíaca, etc).

Pese a que en la estenosis aórtica hay una frecuencia reportada de 5% a 13% de AC-TTR (8%), no se detectaron pacientes con estenosis aórtica en el registro, lo que probablemente se deba a sesgo en derivación de paciente de cada centro.

La sobrevida entre el grupo AC versus DA no fue significativa, siendo explicado por cuatro razones: El seguimiento medio fue a 34 meses, el tamaño de muestra fue pequeña, no hubo diferencias significativas en la edad de ambos grupos, y la variante con mayor mortalidad a corto plazo esperada (AC-AL) estaba recibiendo terapia específica en el 87% de los casos.

Al comparar los grupos AC-AL y AC-TTR, tuvimos diferencias significativas de edad (63 ± 12 versus 74 ± 13 años), mientras que no hubo diferencias significativas en género, lo que no es habitual en la literatura internacional. En nuestro estudio tuvimos una alta proporción de mujeres con AC-AL (42%, 15/36), lo que era esperable. En AC-TTR, el porcentaje de mujeres fue 38% (10/26), lo que se explica en parte porque se encontraron tres mujeres con mutación (2 con Val142Ile y una con Val30M). En este último grupo se espera que la prevalencia de AC-TTRh sea un 50% entre ambos sexos, mientras que en AC-TTRwt hasta 80% debería corresponder a hombres.

Al evaluar las características ecocardiográficas de ambos grupos, en AC-TTR se observó mayor grosor de septum, mayor diámetro diastólico de ventrículo izquierdo, mayor volumen de aurícula izquierda y mejor acoplamiento ventrículo arterial. El estudio de deformación global longitudinal (strain longitudinal) no aportó diferencias significativas en el diagnóstico entre ambos grupos, probablemente debido a que la carga de amiloide en nuestros pacientes fue muy alta debido a diagnóstico tar-

dío. Estos hallazgos son compatibles con datos previos descritos en la literatura^{19,20}.

Al comparar nuestros hallazgos con el registro prospectivo más grande publicado²¹, llama la atención que la proporción de nuestros pacientes con AC-TTR respecto a AC-AL es ostensiblemente menor. Stern et al.²¹ reclutaron 1.415 pacientes de 20 centros, utilizando la base de datos REDCAP, logrando obtener 18% de pacientes con AC-AL y 82% de pacientes con AC-TTR. Esta diferencia se puede explicar, en parte, a la baja sospecha de la enfermedad en nuestro medio y baja derivación de pacientes a estudios de cintigrafía cardíaca. Nuestra mayor proporción de pacientes con AC-AL probablemente se debe a que disponemos de políticas de salud pública orientadas al diagnóstico y terapia de Mieloma Múltiple y AC-AL. Esto podría explicar, en parte, la diferencia no significativa de mortalidad entre grupos, puesto que el grupo de AC-AL se encontraba recibiendo terapia específica (Ciclofosfamida-bortezomib-dexametasona; daratumumab) en el 82% de los casos, mientras que en grupo de pacientes con AC-TTR, sólo el 21% de los pacientes recibió terapia específica (Tafamidis 61 mg). La respuesta a quimioterapia en pacientes AC-AL es más evidente a corto plazo²² respecto a AC-TTR²³. En el caso de fármacos estabilizadores del desdoblamiento de los tetrameros (Tafamidis), la curva de mortalidad empieza a diferenciarse a los 18 meses de terapia²³. Otra posible respuesta a estos hallazgos podría estar en relación con el tiempo de seguimiento y tamaño muestral. Sin embargo, la sobrevida acumulada de ambos grupos a tres años fue de $65 \pm 9\%$ para AC-AL y de $74 \pm 10\%$ para AC-TTR, sin observar diferencias significativas. Estos resultados en mortalidad son equivalentes a los resultados observados en un registro retrospectivo realizado entre el 2002 y 2014, comparando específicamente la sobrevida de pacientes con AC-AL con terapia y AC-TTR sin terapia específica²⁴. Debemos considerar que estudios previos realizados en nuestro medio, han permitido evidenciar el deficiente estudio y tratamiento de pacientes AC-AL²⁵. Considerando que nuestro registro fue realizado en centros de alta complejidad, es esperable que la detección y tratamiento de estos pacientes en centros de

Siguiendo las normas de nomenclatura farmacológica y al ser nombre genérico (el principio activo) de un medicamento, se considera un nombre común, por tanto se debe escribir en minúscula, a menos que inicien una frase o sigan a un punto

menor complejidad sea menor. Es importante mencionar que, para mejorar la atención de estos pacientes, se han generado recomendaciones que orientan a concentrar el estudio en centros nacionales de amiloidosis^{26,27,28,29}.

Finalmente, en nuestro registro encontramos a 10 pacientes con AC-ATTRh, 9 pacientes con mutación Val142Ile, variante predominantemente en EEUU y asociado a fenotipo de predominio cardíaco. Sólo cinco pacientes recibieron terapia de estabilización (Tafamidis 61 mg), correspondiendo cuatro pacientes con AC-TTRwt y una paciente con mutación Val30Met con fenotipo mixto. Lo más preocupante, es que cada paciente identificado con la variante Val142Ile, reconocida por su peor pronóstico y mejor respuesta a terapia (disminución de 40% de mortalidad en pacientes tratados)²³, tendrá un 50% de posibilidad de herencia en familiares de primer grado, con una penetrancia esperada de un 37.4% desde los 60 años de vida²⁸. Estudios posteriores de este registro probablemente nos permitirán encontrar un mayor número de pacientes afectados, los que requerirán acceso a una terapia de alto costo. Además, se requerirá realizar seguimiento y estudio a los familiares portadores de mutación.

Conclusión

Nuestro registro prospectivo ha logrado graficar la realidad en el estudio y tratamiento de pacientes con AC en Santiago de Chile. Los resultados preliminares de esta experiencia evidencian que el algoritmo utilizado por las distintas guías internacionales es aplicable a nuestro medio, logrando la detección de esta enfermedad en la gran mayoría de los casos. Creemos necesario ampliar el registro a distintas regiones de nuestro país. Debido a la complejidad del diagnóstico y las dificultades de acceso a terapia específica, es evidente que se requieren equipos multidisciplinarios perfectamente articulados, que permitan centralizar la atención de estos pacientes.

Agradecimientos

Estudio financiado con aportes por Grant de Pfizer y apoyado por la Sociedad Chilena de Cardiología. Agradecemos a todos los médicos

clínicos de los distintos centros que estuvieron dispuestos a participar en este registro, especialmente debido a que el presente trabajo se inició en contexto de pandemia COVID-19. Especial agradecimiento a la Dra. Cecilia Camacho-Hubner, médico especialista en enfermedades raras, por su valiosa ayuda y abnegada dedicación.

Referencias

1. Sipe JD, Cohen AS. Review: History of the amyloid fibril. *J Struct Biol.* 2000; 130(2-3): 88-98.
2. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: Recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid.* 2018; 25(4): 215-219.
3. 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.* 2021; 42(16): 1554-1568.
4. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2019; 140(1): 16-26.
5. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2016; 133(24): 2404-2412.
6. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020; 13(6): 1368-1383.
7. Gilstrap LG, Dominici F, Wang Y, El-Sady MS, Singh A, Di Carli MF, et al. Epidemiology of Cardiac Amyloidosis-Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail.* 2019; 12(6): e005407.
8. Aimo A, Merlo M, Porcari A, Georgiopoulos G, Pagura L, Vergaro G, Sinagra G, Emdin M, Rapezzi C. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur J Heart Fail.* 2022 Dec; 24(12): 2342-2351. DOI: 10.1002/ejhf.2532. Epub 2022 May 16. PMID: 35509173; PMCID: PMC10084346.
9. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol.* 2019; 26(6): 2065-2123.
10. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail.* 2019; 12(9): e006075.

11. Castañá F, Massardo T, Álvarez J, Jalil J, Greig D, Mcnab P, et al. *Cardiomiopatía amiloídea por transtiretina: Diagnóstico y manejo en la actualidad. Rev Chil Cardiol.* 2021; 40(2), 148-160.
12. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin C, et al. *Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(10): 1014-1020.
13. Kyle RA, Larson DR, Kurtin PJ, Kumar S, Cerhan JR, Therneau TM, et al. *Incidence of AL Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015. Mayo Clin Proc.* 2019; 94(3): 465-471.
14. Westin O, Butt JH, Gustafsson F, Schou M, Salomo M, Køber L, et al. *Two Decades of Cardiac Amyloidosis: A Danish Nationwide Study. JACC CardioOncol.* 2021; 3(4): 522-533.
15. Akashio S, Tokitsu T, Matsukawa M, Sakaino N, Fujimoto K, Sakamoto T, et al. *Kumamoto Cardiac Amyloid Survey Investigators. Incidence, clinical characteristics, and diagnostic approach in transthyretin amyloid cardiomyopathy: The Kumamoto Cardiac Amyloidosis Survey. J Cardiol.* 2022; 80(1): 49-55.
16. Planté-Bordeneuve V, Suhr OB, Maurer MS, White B, Grogan DR, Coelho T. *The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) registry: Design and methodology. Curr Med Res Opin.* 2013; 29(1): 77-84.
17. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, Restrepo-Cordoba MA, Lopez-Sainz A, Giannoni A, et al. *Multiparametric Echocardiography Scores for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging.* 2020; 13(4): 909-920.
18. Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, Kotecha T, Petrie A, Rezk T, et al. *Noncontrast Magnetic Resonance for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging.* 2020; 13(1 Pt 1): 69-80.
19. Chacko L, Martone R, Bandera F, Lane T, Martinez-Naharro A, Boldrini M, et al. *Echocardiographic phenotype and prognosis in transthyretin cardiac amyloidosis. Eur Heart J.* 2020; 41(14): 1439-1447.
20. De Gaspari M, Sinigiani G, De Michieli L, Della Barbera M, Rizzo S, Thiene G, et al. *Relative apical sparing in cardiac amyloidosis is not always explained by an amyloid gradient. Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2023; 24(9): 1258-1268.
21. Stern LK, Grodin JL, Maurer MS, Ruberg FL, Patel AR, Khouri MG, et al. *The Cardiac Amyloidosis Registry Study (CARS): Rationale, Design and Methodology. J Card Fail.* 2024; 30(5): 669-678.
22. Witteles RM, Liedtke M. *AL Amyloidosis for the Cardiologist and Oncologist: Epidemiology, Diagnosis, and Management. JACC CardioOncol.* 2019; 1(1): 117-130.
23. Rapezzi C, Elliott P, Damy T, Nativi-Nicolau J, Berk JL, Velazquez EJ, et al. *Efficacy of Tafamidis in Patients with Hereditary and Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Further Analyses From ATTR-ACT. JACC Heart Fail.* 2021; 9(2): 115-123.
24. Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, Joshi H, Ikram A, Phelan D, et al. *Subtype-Specific Interactions and Prognosis in Cardiac Amyloidosis. J Am Heart Assoc.* 2016; 5(3): e002877.
25. Peña C, González J, López-Vidal H, Donoso J, Contreras C, Vergara C, et al. *AL amyloidosis in the Chilean public health system: A pending debt. Multicenter study of the Chilean Monoclonal Gammopathies Cooperative Group. Rev Med Chile.* 2019; 147: 1239-1246.
26. Phuyal P, Bokhari S. *Establishment of a Comprehensive Cardiac Amyloidosis Center in a Community Hospital Setting. Rev Cardiovasc Med.* 2024; 25(2): 61.
27. Bonderman D, Pözl G, Ablasser K, Agis H, Aschauer S, Auer-Grumbach M, et al. *Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: an interdisciplinary consensus statement. Wien Klin Wochenschr.* 2020; 132(23-24): 742-761.
28. Kittleson MM. *Cardiac Amyloidosis: Expanding Awareness to Optimize Diagnosis. JACC Adv.* 2024; 3(8): 101087.
29. Writing Committee; Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, et al. *2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol.* 2023; 81(11): 1076-1126.