



UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA
TRABAJO FINAL

TITULO: Amiloidosis Cardiaca. Revisión bibliográfica, a propósito de un caso

AUTOR: Jaime Andrés Pérez Pérez

TUTOR: Dr. Gabriel Pérez Bazterrica

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

FECHA DE PRESENTACION JULIO 2024

Resumen

La amiloidosis cardíaca (AC) asociada a la variante G>A p Val50Met del gen TTR es una enfermedad rara y compleja caracterizada por la acumulación de fibrillas amiloides en el corazón, lo que conduce a una miocardiopatía restrictiva y fallo cardíaco progresivo. Este estudio realiza una revisión exhaustiva de la literatura y un análisis de caso clínico para describir las características clínicas, patológicas y genéticas de esta condición, evaluar los métodos diagnósticos y explorar las opciones terapéuticas. Los hallazgos destacan la importancia del diagnóstico temprano, que combina pruebas genéticas, estudios de imagen y biomarcadores específicos. Técnicas avanzadas como la cardiorresonancia y el uso de biomarcadores como NT-proBNP y troponina son esenciales para una evaluación precisa. El tafamidis, un estabilizador de TTR, y el diflunisal, un AINE, son fundamentales en el manejo farmacológico, reduciendo la progresión de la enfermedad y mejorando la calidad de vida. Nuevas terapias emergentes, como el patisiran, un ARN interferente pequeño, y anticuerpos monoclonales como NI006, están mostrando resultados prometedores en estudios clínicos. El caso clínico analizado confirma la eficacia de estos enfoques diagnósticos y terapéuticos. La biopsia endomiocárdica mostró depósitos amiloides significativos, y las pruebas genéticas confirmaron la mutación Val50Met. La combinación de tratamientos farmacológicos y monitoreo mediante biomarcadores permitió una gestión eficaz de los síntomas y una mejora en la calidad de vida del paciente. Este estudio subraya la necesidad de un enfoque multidisciplinario y personalizado para el manejo de la AC, destacando la importancia de la colaboración entre cardiólogos, genetistas y otros especialistas. Las investigaciones futuras deben centrarse en la evaluación de nuevas terapias y en la optimización de las estrategias de tratamiento existentes para mejorar los resultados clínicos y la supervivencia de los pacientes.

Palabras Clave: Amiloidosis cardíaca, Transtiretina, Terapias emergentes, Amiloidosis ATTR

Abstract

Cardiac amyloidosis (CA) associated with the G>A p Val50Met variant of the TTR gene is a rare and complex disease characterized by the accumulation of amyloid fibrils in the heart, leading to restrictive cardiomyopathy and progressive heart failure. This study conducts a comprehensive literature review and a case study analysis to describe the clinical, pathological, and genetic characteristics of this condition, evaluate diagnostic methods, and explore therapeutic options. The findings highlight the importance of early diagnosis, which combines genetic testing, imaging studies, and specific biomarkers. Advanced techniques such as cardiac MRI and the use of biomarkers like NT-proBNP and troponin are essential for accurate assessment. Tafamidis, a TTR stabilizer, and diflunisal, an NSAID, are fundamental in pharmacological management, reducing disease progression and improving patient quality of life. Emerging therapies, such as patisiran, a small interfering RNA, and monoclonal antibodies like NI006, are showing promising results in clinical studies. The analyzed case study confirms the effectiveness of these diagnostic and therapeutic approaches. The endomyocardial biopsy showed significant amyloid deposits, and genetic tests confirmed the Val50Met mutation. The combination of pharmacological treatments and monitoring through biomarkers allowed effective symptom management and an improvement in the patient's quality of life. This study underscores the need for a multidisciplinary and personalized approach to the management of CA, highlighting the importance of collaboration between cardiologists, geneticists, and other specialists. Future research should focus on evaluating new therapies and optimizing existing treatment strategies to improve clinical outcomes and patient survival.

Palabras clave: Cardiac amyloidosis, Transthyretin, Emerging therapies, ATTR amyloidosis

Índice

Introducción	5
1.1. Justificación y relevancia del estudio	5
1.2. Planteamiento del problema.....	7
1.3. Objetivos	8
1.3.1. Objetivo General	8
1.3.2. Objetivos Específicos.....	8
Marco teorico	9
2.1. Amiloidosis: Definición y Clasificación	9
2.1.1. Tipos de amiloidosis.....	9
2.1.2. Mecanismos de formación de amiloide.	9
2.2. Amiloidosis Cardiaca	10
2.2.1. Epidemiología.	10
2.2.2. Patogénesis.	10
2.2.3. Manifestaciones clínicas.	12
2.3. Amiloidosis ATTR	13
2.3.1. Descripción de la transtiretina (TTR).....	13
2.3.2. Variantes genéticas de la TTR.....	14
2.3.3. Especificaciones sobre la variante G>A p Val50Met.....	15
2.4. Diagnóstico de Amiloidosis Cardiaca	16
2.4.1. Métodos diagnósticos tradicionales y avanzados.	16
2.4.2. Pruebas genéticas.	16
2.4.3. Estudios de imagen.	17
2.4.4. Biomarcadores.	17
2.5. Tratamiento y Manejo de la Amiloidosis Cardiaca	18
2.5.1. Tratamientos farmacológicos.....	18
2.5.2. Terapias emergentes.	18
2.5.3. Opciones de trasplante.....	19
Materiales y métodos	20
3.1. Diseño del Estudio.....	20
3.2. Fuentes de información	20
3.3. Criterios de inclusión y exclusión	20
3.3.1. Criterios de inclusión.....	20
3.3.2. Criterios de exclusión.....	20
3.4. Proceso de selección de estudios	20
3.5. Análisis del caso clínico	21

3.6. Métodos diagnósticos y genéticos	21
3.7. Métodos de análisis de datos	21
3.8. Consideraciones éticas	22
Caso Clínico	23
4.1. Presentación del Caso Clínico	23
4.1.1. Historia clínica del paciente.	23
4.1.2. Diagnóstico inicial y métodos utilizados.	23
4.2. Análisis Genético	28
4.2.1. Descripción de los hallazgos genéticos específicos (G>A p Val50Met).	28
4.3. Diagnóstico y Evaluación	29
4.3.1. Detalles de las pruebas realizadas.....	29
4.3.2. Resultados y análisis de los estudios de imagen y biomarcadores.	29
4.4. Manejo y Tratamiento	29
4.4.1. Plan de tratamiento implementado.	29
Discusión	30
5.1. Comparación con la literatura revisada.....	30
Conclusiones	34
Bibliografía	34
Anexos	38
Anexo 01: ECG del caso de estudio	38
Anexo 02: Radiografía de tórax del caso de estudio	38
Anexo 03: Ecocardiograma transtorácico	39
Anexo 04: Cardiorresonancia	41
Anexo 05: Centellograma negativo para TTR	42

Introducción

1.1. Justificación y relevancia del estudio

La amiloidosis cardíaca asociada a la variante ATTR (gen TTR variante G>A p Val50Met) es una enfermedad rara y compleja que representa un desafío significativo tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. La naturaleza heterogénea de sus manifestaciones clínicas y la falta de conocimiento generalizado sobre esta patología contribuyen a un diagnóstico tardío y a menudo incorrecto, lo que retrasa el inicio de tratamientos potencialmente eficaces. Dada la escasez de estudios centrados específicamente en la variante G>A p Val50Met y su impacto significativo en la salud de los pacientes afectados, es fundamental realizar una investigación detallada y exhaustiva sobre este subtipo de amiloidosis.

En cuanto al fenotipo polineuropático, el 48% de los casos se deben a una mutación puntual que provoca la sustitución de valina por metionina en la posición 50 del codón de inicio (Val50Met). Esta mutación es la más común a nivel mundial y la más prevalente en Brasil y Argentina, aunque en México es más común la mutación Ser50Arg (1).

El análisis de supervivencia destaca que las mutaciones diferentes de Val50Met se asocian generalmente con un peor pronóstico, y que la mutación Val50Met de inicio precoz (menos de 50 años) con un fenotipo más neurológico tiene un mejor pronóstico que otras mutaciones (Val50Met de inicio tardío, Val142Ile y otras) con un fenotipo más cardíológico, lo que coincide con otros estudios que muestran que las mutaciones con fenotipo predominantemente cardíaco tienen un peor pronóstico. Asimismo, los análisis de supervivencia sugieren que el pronóstico de estos pacientes podría mejorar si no transcurrieran tantos años desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico. En otros estudios, se describen retrasos similares, de hasta 5 años, en pacientes sin historia familiar (2).

La identificación de pacientes cuya amiloidosis es de origen genético es por ahora crucial, ya que influye en el tratamiento y tiene gran trascendencia para sus familiares. Las causas hereditarias deben considerarse siempre en estos pacientes, ya que hasta el 10% de aquellos diagnosticados con amiloidosis AL pueden tener amiloidosis hereditaria. El uso de técnicas inmunohistoquímicas facilita la identificación correcta del subtipo de amiloidosis en la biopsia (no necesariamente cardíaca), evitando diagnósticos erróneos y retrasos terapéuticos, a menudo reportados en la bibliografía (3).

Este estudio se propone abordar esta necesidad mediante una revisión bibliográfica exhaustiva y el análisis de un caso clínico específico. Al hacerlo, se busca ampliar el conocimiento y la comprensión de la amiloidosis cardíaca ATTR, con el objetivo de mejorar la detección precoz, el manejo clínico y las opciones terapéuticas para los pacientes. La revisión de la literatura científica, junto con la evaluación de un caso clínico, proporcionará una visión integral de esta enfermedad, permitiendo identificar brechas en el conocimiento actual y sugiriendo áreas para futuras investigaciones.

Se ofrecerá también, una descripción detallada de las características clínicas, patológicas y genéticas de la amiloidosis cardíaca ATTR, con un enfoque específico en la variante G>A p Val50Met. Esto no solo aumentará la comprensión de esta variante particular, sino que también contribuirá a un mejor reconocimiento y diferenciación de los subtipos de amiloidosis en la práctica clínica.

Al evaluar los métodos diagnósticos actuales y emergentes, incluyendo pruebas genéticas, estudios de imagen y biomarcadores, este estudio facilitará la implementación de técnicas más precisas y tempranas para la detección de la amiloidosis cardíaca ATTR. Esto es especialmente relevante para los profesionales de la salud que buscan reducir el tiempo entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico definitivo, lo cual es crucial para el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

El examen de las opciones terapéuticas y el manejo clínico de pacientes con amiloidosis cardíaca ATTR, incluidas las terapias farmacológicas, las medidas de soporte y las opciones de trasplante, proporcionará una guía práctica y actualizada para el tratamiento de esta enfermedad. Este análisis será particularmente valioso para los médicos que buscan aplicar tratamientos basados en la evidencia en el contexto de casos clínicos específicos.

La investigación y documentación de un caso clínico específico, en combinación con la revisión bibliográfica, contribuirán significativamente al cuerpo de conocimiento existente sobre la amiloidosis cardíaca ATTR. Esto puede inspirar futuras investigaciones y potencialmente conducir al desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas. Se espera entonces que, al mejorar la comprensión y el manejo de una enfermedad rara y potencialmente devastadora, este estudio tenga el potencial de influir positivamente en la salud pública, en la medida que, la identificación de estrategias efectivas para el diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardíaca ATTR puede reducir la carga de la enfermedad, mejorar los resultados para los pacientes y optimizar el uso de los recursos de salud.

1.2. Planteamiento del problema

La amiloidosis cardíaca asociada a la variante ATTR (gen TTR variante G>A p Val50Met) representa un reto clínico y diagnóstico significativo debido a su naturaleza rara y compleja. La ATTRv es una enfermedad genética multisistémica que afecta principalmente al sistema nervioso periférico y al corazón, y se caracteriza por la deposición de fibrillas de amiloide que resultan de conformaciones inestables de la proteína transtiretina (TTR) (1) (3). Esta enfermedad, aunque globalmente distribuida, presenta una mayor prevalencia en ciertos focos endémicos como Portugal, Suecia y Japón, y su diagnóstico fuera de estas áreas es a menudo tardío y complicado (1).

La mutación G>A p Val50Met en el gen TTR es la más común en pacientes con amiloidosis hereditaria por transtiretina con polineuropatía (AhTTR-PN) como principal manifestación, y se ha descrito como prevalente en regiones específicas del mundo, como Mallorca y Valverde del Camino en España (4). Esta variante genética conduce a una serie de manifestaciones clínicas que incluyen neuropatía periférica (sensitiva y motora), neuropatía autonómica, cardiomiopatía, nefropatía y afectaciones oculares [2]. Sin tratamiento, los síntomas progresan hasta la discapacidad total y la muerte en un plazo de 10 a 15 años desde el diagnóstico (4).

El diagnóstico de la amiloidosis cardíaca ATTRv ha mejorado en los últimos años con el desarrollo de técnicas no invasivas como la gammagrafía ósea y la cardiorresonancia (2). No obstante, aún existen desafíos significativos en la identificación temprana de la enfermedad debido a la variabilidad de los síntomas y la falta de conocimiento generalizado entre los profesionales de la salud. Además, el retraso en el diagnóstico puede ser considerable, especialmente en individuos sin una historia familiar conocida de la enfermedad, lo que agrava la progresión y el pronóstico (2).

El manejo de la amiloidosis cardíaca requiere un enfoque multidisciplinario, centrado en el manejo sintomático, el tratamiento de las comorbilidades y las terapias modificadoras de la enfermedad. Los tratamientos aprobados incluyen el trasplante hepático, el tafamidis, el patisirán y el inotersen, los cuales han demostrado beneficios significativos en ensayos clínicos (2). Sin embargo, estos tratamientos no están ampliamente disponibles y suelen ser costosos, lo que limita su accesibilidad para muchos pacientes (1).

Dada la gravedad de la amiloidosis cardíaca ATTR y la falta de información específica sobre la variante G>A p Val50Met, es fundamental realizar una revisión exhaustiva de la literatura científica y un estudio detallado de un caso clínico. Este enfoque permitirá una comprensión más profunda de las características clínicas,

patológicas y genéticas de esta variante, así como una evaluación de los métodos diagnósticos y las opciones terapéuticas disponibles.

Por lo tanto, este estudio se propone analizar en profundidad la amiloidosis cardíaca asociada a la variante ATTR G>A p Val50Met, con el objetivo de contribuir al conocimiento y comprensión de esta patología rara y compleja. Esto no solo mejorará la capacidad de diagnóstico y tratamiento, sino que también proporcionará información valiosa para el asesoramiento genético y la planificación del manejo clínico de los pacientes y sus familiares.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo General

Analizar en profundidad la amiloidosis cardíaca asociada a la variante ATTR (gen TTR variante G>A p Val50Met) a través de una revisión bibliográfica exhaustiva y el estudio de un caso clínico específico.

1.3.2. Objetivos Específicos

- Describir las características clínicas, patológicas y genéticas de la amiloidosis cardíaca ATTR, haciendo especial énfasis en la variante G>A p Val50Met, a partir de la revisión de la literatura científica disponible.
- Evaluar los métodos diagnósticos actuales y emergentes para la detección de la amiloidosis cardíaca ATTR, incluyendo pruebas genéticas, estudios de imagen y biomarcadores, destacando su aplicación en el caso clínico estudiado.
- Examinar las opciones terapéuticas y el manejo clínico de pacientes con amiloidosis cardíaca ATTR, incluyendo tratamientos farmacológicos, medidas de soporte y opciones de trasplante, discutiendo su relevancia y aplicación en el contexto del caso clínico analizado.

Marco Teorico

2.1. Amiloidosis:

Definición y Clasificación

La amiloidosis se refiere a un conjunto de enfermedades raras caracterizadas por el depósito de fibrillas insolubles conocidas como sustancia amiloide en los tejidos, lo que provoca daño multisistémico y una variedad de manifestaciones clínicas. Se han identificado más de 30 proteínas relacionadas con el desarrollo de la amiloidosis, entre ellas la transtiretina (1). Todas se caracterizan por el depósito de fibrillas con un plegamiento anómalo, de entre 7 y 13 nm de diámetro según la microscopía electrónica. Además, en los depósitos se identifican componentes no fibrilares, como glucosaminoglicanos y amiloide sérico P (5). Dichas sustancias anómalas pueden tener diversos orígenes y composiciones, dando lugar a diferentes subtipos de amiloidosis, cada uno con pronósticos y tratamientos específicos (3)

2.1.1. Tipos de amiloidosis.

Tradicionalmente, la forma más común se consideraba la amiloidosis por cadenas ligeras (AL), pero en los últimos años, gracias a un mejor conocimiento y avances en las técnicas de imagen, se ha observado un aumento en el estudio de la amiloidosis por transtiretina anómala, ya sea en su forma hereditaria por mutaciones en TTR (ATTRv) o en su forma natural o wild-type (ATTRwt). Actualmente, se considera que la forma ATTRwt es mucho más prevalente que la AL (2).

Las manifestaciones clínicas varían según el tipo de fibrilla depositada y el grado de afectación tisular. Los dos subtipos más comunes, AL y ATTR, suelen provocar afectación cardíaca (5).

2.1.2. Mecanismos de formación de amiloide.

Los mecanismos por los cuales las proteínas autólogas normales sufren un cambio conformacional hacia una forma patogénica son variados. Estos mecanismos incluyen un aumento de síntesis debido a inflamación crónica o discrasias de células plasmáticas, mutaciones en las proteínas y envejecimiento, así como la disfunción de los sistemas de control del plegamiento proteico. El daño a los órganos se produce por la precipitación y depósito de las proteínas anómalas, lo que provoca una alteración mecánica tisular, así como por la citotoxicidad directa de las proteínas circulantes, que

causa inflamación, estrés oxidativo y activación de la apoptosis. La amiloidosis AL se debe a la producción de una proteína monoclonal inestable generada por plasmocitos aberrantes de la médula ósea (5).

2.2. Amiloidosis Cardíaca

2.2.1. Epidemiología.

En los últimos años, el estudio de la amiloidosis cardíaca ha adquirido un rol cada vez más destacado debido a su significativa morbilidad y mortalidad. Ha emergido como una causa no diagnosticada de insuficiencia cardíaca. Basado en algunas series de centros especializados, se estima que está presente en aproximadamente el 13% de los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada. En otras experiencias, se ha encontrado una prevalencia de hasta el 16% de amiloidosis cardíaca por transtiretina en pacientes mayores de 65 años con estenosis aórtica severa sintomática, alcanzando hasta el 30% en aquellos con perfil de bajo flujo y bajo gradiente (6).

Datos recientes indican una prevalencia de 40.5 casos por millón de habitantes y una incidencia de 14 casos por millón de personas por año. La población de pacientes mayores de 65 años con síndrome nefrótico presenta una incidencia mayor en comparación con la población general. En cuanto a la prevalencia, los resultados son divergentes; sin embargo, datos más recientes sugieren que la amiloidosis AL es un poco menos frecuente que la causada por transtiretina. Entre los casos de amiloidosis AL, la producida por cadenas lambda es la más común. Afecta más a hombres que a mujeres y la edad media de aparición oscila entre los 56 y 63 años (7)

Aun así, esta relevancia epidemiológica y el impacto evolutivo de la amiloidosis cardíaca podrían cuestionar la validez de los resultados de las investigaciones clínicas que pretenden influir en diversas patologías en personas mayores. Por ello, cada vez más se exige el tamizaje de amiloidosis antes del ingreso a la fase de reclutamiento y randomización en los ensayos clínicos controlados que incluyen pacientes en esta franja etaria. Sin embargo, la amiloidosis cardíaca sigue siendo poco reconocida e infradiagnosticada, lo que conlleva a un manejo inadecuado y un uso ineficiente de los recursos disponibles (6).

2.2.2. Patogénesis.

La patogénesis de la amiloidosis cardíaca es un proceso complejo que involucra la producción y deposición de fibrillas amiloides, daño mecánico y citotóxico al tejido

cardíaco, inflamación, y disfunción de los mecanismos de control del plegamiento proteico. Esta combinación de factores resulta en una progresiva disfunción cardíaca y elevada morbilidad asociada a la enfermedad (8).

La amiloidosis cardíaca (AC) se caracteriza por la acumulación extracelular de fibrillas amiloides en el tejido cardíaco, lo que lleva a una disfunción progresiva del corazón. Las proteínas amiloides adoptan una conformación anormal, formando estructuras fibrilares insolubles que se depositan en los tejidos. Este proceso patológico puede ser desencadenado por diversas causas, dependiendo del tipo específico de amiloidosis (4).

Amiloidosis AL (Cadenas Ligeras):

- En la amiloidosis AL, la enfermedad es causada por la producción de cadenas ligeras monoclonales, usualmente de tipo lambda, por células plasmáticas aberrantes en la médula ósea. Estas cadenas ligeras sufren un cambio conformacional y forman fibrillas amiloides que se depositan en el corazón y otros órganos. La disfunción cardíaca resultante se debe tanto a la infiltración física del tejido por las fibrillas como a la toxicidad directa de las proteínas circulantes, que inducen inflamación, estrés oxidativo y apoptosis celular.

Amiloidosis ATTR (Transtiretina):

- En la amiloidosis ATTR, la proteína transtiretina (TTR) se produce en el hígado y, debido a mutaciones genéticas o el envejecimiento, se desestabiliza y forma fibrillas amiloides. En su forma hereditaria (ATTRv), mutaciones en el gen TTR causan que la proteína transtiretina sea más propensa a desestabilizarse y formar depósitos amiloides. La variante Val50Met es una de las más comunes en este contexto. En la forma no hereditaria (ATTRwt), la amiloidosis se desarrolla debido a la desestabilización de la transtiretina en ausencia de mutaciones genéticas, generalmente en individuos mayores.

Independientemente del tipo de amiloidosis, el depósito de fibrillas amiloides en el corazón conduce a un aumento de la rigidez del miocardio, reduciendo su capacidad de relajarse y contraerse adecuadamente. Esto resulta en una miocardiopatía restrictiva, donde la función diastólica se ve particularmente afectada. La acumulación de fibrillas también puede comprometer la estructura y función de las válvulas cardíacas y provocar arritmias (8).

El daño a los órganos no solo se debe a la acumulación física de las fibrillas amiloides, sino también a la citotoxicidad directa ejercida por las proteínas precursoras circulantes. Estas proteínas pueden inducir inflamación, estrés oxidativo y activación de la apoptosis celular, exacerbando el daño tisular (8).

La presencia de fibrillas amiloides puede desencadenar una respuesta inmunológica local y sistémica. Los componentes no fibrilares, como los glucosaminoglicanos y la proteína amiloide sérica P, pueden contribuir a la estabilidad de los depósitos de amiloide y la perpetuación de la inflamación crónica (9).

La patogénesis de la AC también involucra la disfunción de los mecanismos celulares responsables del plegamiento y degradación de proteínas. Las proteínas chaperonas, el sistema ubiquitina-proteasoma y la autofagia juegan roles críticos en la

prevención de la acumulación de proteínas mal plegadas. La falla en estos sistemas puede contribuir a la formación y acumulación de fibrillas amiloides (9).

2.2.3. Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis cardíaca son variadas y reflejan tanto el compromiso cardíaco directo como las complicaciones sistémicas de la enfermedad. La identificación temprana y precisa de estos síntomas es crucial para un diagnóstico adecuado y la implementación de un tratamiento efectivo (9).

Insuficiencia Cardíaca:	Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Preservada (ICFEP):	Es la forma más común de presentación. Los pacientes pueden experimentar disnea de esfuerzo, fatiga, y edema periférico debido a la rigidez del miocardio y la disminución de la capacidad de relajación del corazón durante la diástole.
	Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida (ICFER):	Aunque menos frecuente, algunos pacientes pueden presentar disfunción sistólica con una fracción de eyección reducida.
Hipertrofia Ventricular Izquierda:	La infiltración amiloide causa un engrosamiento de las paredes ventriculares, visible en estudios de imagen como ecocardiografía o resonancia magnética cardíaca. A diferencia de la hipertrofia por hipertensión, esta hipertrofia no suele acompañarse de un aumento significativo de la masa ventricular.	
Arritmias:	Fibrilación Auricular:	Es común debido al engrosamiento auricular y a la fibrosis, lo que predispone a una mayor susceptibilidad a las arritmias.
	Bradicardia y Bloqueos Cardíacos:	Los depósitos amiloides pueden afectar el sistema de conducción, provocando bradicardia y diferentes grados de bloqueo auriculoventricular.
	Taquicardias Ventriculares:	En casos más severos, pueden presentarse arritmias ventriculares potencialmente mortales.
Síntomas de Bajo Gasto Cardíaco:	Los pacientes pueden experimentar mareos, síncope y debilidad general debido a la disminución del gasto cardíaco.	
Síntomas y Signos de Congestión:	Edema Periférico:	Hinchazón en las extremidades inferiores debido a la retención de líquidos.
	Hepatomegalia y Ascitis:	A consecuencia de la congestión venosa sistémica.
Hipotensión:	Los pacientes con amiloidosis cardíaca a menudo tienen una presión arterial baja debido a la rigidez del ventrículo izquierdo y la disminución del volumen sistólico.	
Compromiso Valvular:	Puede haber engrosamiento y disfunción de las válvulas cardíacas, especialmente la válvula mitral y la válvula aórtica, debido a la infiltración amiloide.	
Compromiso Multisistémico:	Neuropatía:	Especialmente en la amiloidosis ATTR, los pacientes pueden presentar neuropatía periférica y autonómica.
	Compromiso Renal:	Proteinuria y síndrome nefrótico pueden estar presentes en casos de amiloidosis sistémica.
	Manifestaciones Gastrointestinales:	En casos de amiloidosis sistémica, pueden presentarse síntomas como diarrea, malabsorción y hepatomegalia.
Síndrome del Túnel Carpiano:	Común en pacientes con ATTR.	
Síndrome del Corazón Rígido:	La infiltración amiloide causa rigidez del miocardio, lo que resulta en un cuadro clínico similar a la miocardiopatía restrictiva. Los pacientes pueden tener presión venosa yugular elevada, edema periférico, hepatomegalia, y ascitis, sin una cardiomegalia significativa.	
Ecocardiograma:	Las imágenes muestran un patrón de hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo con paredes ventriculares gruesas y textura granular, características de la infiltración amiloide.	

2.3. Amiloidosis ATTR

La amiloidosis hereditaria por transtiretina amiloidogénica (ATTRv) es una enfermedad genética rara que se manifiesta fenotípicamente con afectación polineuropática (PNP), cardíaca y/o mixta, resultando en la PNP hereditaria más severa que comienza en la adultez. Aunque tiene una distribución global, el diagnóstico de esta enfermedad fuera de regiones endémicas como Portugal, Suecia y Japón es tardío y complicado (1).

La amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRv) es una enfermedad genética multisistémica que afecta principalmente al sistema nervioso periférico-autonómico y al corazón. Su patogenia se basa en una mutación en el gen TTR (ubicado en el cromosoma 18 q11.2-q12.1), que codifica la proteína transtiretina. Esta mutación puede heredarse de manera autosómica dominante o surgir de una mutación de novo. La penetrancia de estas mutaciones varía, siendo más alta en países endémicos. Se han identificado más de cien mutaciones puntuales asociadas, la mayoría patogénicas, que determinan la expresión de tres fenotipos clínicos principales: polineuropático, cardíaco y mixto (1).

La historia natural de la enfermedad varía según el momento de inicio: temprano (antes de los 50 años) o tardío (a partir de los 50 años). En el inicio temprano, hay un depósito inicial de fibrillas de amiloide en fibras aferentes de pequeño diámetro (A-delta y C), lo que resulta en una polineuropatía sensitiva dolorosa progresiva y disfunción autonómica, seguida de compromiso motor progresivo y una supervivencia promedio de 12 años. En los casos de inicio tardío, el curso de la enfermedad es más rápido y agresivo, comenzando con una polineuropatía sensitivo-motora longitud-dependiente que afecta tanto fibras aferentes de gran como de pequeño diámetro, con compromiso autonómico variable y una supervivencia promedio de 7 años (1).

2.3.1. Descripción de la transtiretina (TTR).

La transtiretina es una proteína vital para el transporte de hormonas y vitaminas, pero su tendencia a descomponerse y formar depósitos amiloides puede llevar a enfermedades graves. Las mutaciones genéticas y el envejecimiento son factores clave que aumentan esta propensión, resultando en diferentes formas clínicas de amiloidosis por transtiretina (10).

La transtiretina (TTR) es una proteína plasmática de estructura tetramérica, cuya función principal es el transporte de tiroxina y de la proteína que se une al retinol. Esta

proteína se sintetiza predominantemente en el hígado y, en menor medida, en los plexos coroideos y la retina (10).

La TTR tiene una tendencia a descomponerse en dímeros y monómeros, que pueden reorganizarse en fibras amiloides y depositarse en los tejidos. Las mutaciones específicas en el gen TTR o el envejecimiento pueden aumentar esta tendencia a la descomposición, lo que resulta en dos formas clínicas de la amiloidosis por transtiretina: la forma hereditaria (ATTRm) y la forma no hereditaria o senil (ATTRwt) (10).

Formas Clínicas de ATTR:

- Forma Hereditaria (ATTRm): Se debe a mutaciones en el gen TTR, que se transmiten de manera autosómica dominante. Los individuos con esta forma tienen un mayor riesgo de desarrollar depósitos amiloides a una edad más temprana.
- Forma Senil (ATTRwt): También conocida como forma wild-type, esta variante no está asociada a mutaciones genéticas. Es más común en personas mayores y se desarrolla debido a los cambios relacionados con la edad que afectan la estabilidad de la TTR.

2.3.2. Variantes genéticas de la TTR.

La amiloidosis hereditaria por transtiretina (AhTTR) es una enfermedad heterogénea cuya presentación clínica puede variar según la zona geográfica y la mutación en el gen de la transtiretina. Los síntomas de la AhTTR-Val50Met son principalmente neuropáticos y, en ausencia de tratamiento, progresan hasta la discapacidad total y la muerte en la mayoría de los pacientes en un plazo de 10 a 15 años desde el diagnóstico. El daño neurológico puede ir acompañado de alteraciones gastrointestinales, cardiomiopatía, nefropatía y/o depósitos oculares, lo que resulta en un alto grado de discapacidad para el paciente (4)

Las variantes genéticas del gen TTR tienen un impacto significativo en la presentación clínica y el manejo de la amiloidosis por transtiretina. La identificación y comprensión de estas mutaciones son fundamentales para el diagnóstico temprano, el asesoramiento genético y la implementación de estrategias terapéuticas adecuadas, mejorando así el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados (10).

La Mutación Val50Met (Val30Met) es la mutación más común y ampliamente estudiada de la TTR. Esta mutación implica la sustitución de valina por metionina en la posición 50 del aminoácido (también conocida como Val30Met en la numeración histórica). Principalmente causa neuropatía amiloidótica familiar (PAF) con síntomas de neuropatía periférica y autonómica. También puede afectar el corazón y otros órganos y es particularmente prevalente en ciertas regiones endémicas como Portugal, Suecia, Japón y algunas áreas de España (Mallorca y Valverde del Camino) (11).

Otras posibles mutaciones que es posible describir son las siguientes (12):

Mutación Thr60Ala:

- Descripción: Sustitución de treonina por alanina en la posición 60.
- Manifestaciones Clínicas: Asociada principalmente con cardiomiopatía amiloidótica y síntomas neuropáticos. Es frecuente en la población irlandesa.

Mutación Val142Ile (Val122Ile):

- Descripción: Sustitución de valina por isoleucina en la posición 142 (también conocida como Val122Ile).
- Manifestaciones Clínicas: Predominantemente causa cardiomiopatía amiloidótica. Es más común en individuos de ascendencia africana y afroamericana.
- Prevalencia: Se encuentra en aproximadamente el 3-4% de la población afroamericana.

Mutación Ser77Tyr:

- Descripción: Sustitución de serina por tirosina en la posición 77.
- Manifestaciones Clínicas: Puede causar una forma de amiloidosis que afecta múltiples órganos, incluyendo el corazón y los nervios.

Mutación Ile84Ser:

- Descripción: Sustitución de isoleucina por serina en la posición 84.
- Manifestaciones Clínicas: Asociada con una forma de amiloidosis que afecta principalmente el corazón y los riñones.

Mutación Phe33Leu:

- Descripción: Sustitución de fenilalanina por leucina en la posición 33.
- Manifestaciones Clínicas: Conduce a una forma de amiloidosis que puede afectar el sistema nervioso y otros órganos.

2.3.3. Especificaciones sobre la variante G>A p Val50Met.

La variante G>A p Val50Met, también conocida históricamente como Val30Met, es una mutación puntual en el gen de la transtiretina (TTR). Esta mutación implica la sustitución del aminoácido valina por metionina en la posición 50 de la secuencia proteica de la TTR. La mutación G>A se refiere al cambio de una guanina por una adenina en el ADN, lo que resulta en el cambio correspondiente en la proteína (13).

La presentación clásica de la mutación Val50Met es la neuropatía amiloidótica familiar, caracterizada por una neuropatía periférica progresiva. Aunque históricamente se consideraba que la mutación Val50Met tenía una manifestación predominantemente neurológica, también puede afectar el corazón, provocando miocardiopatía amiloidótica y los depósitos de amiloide pueden afectar otros órganos, como los riñones, el tracto gastrointestinal y los ojos (13).

La identificación de la mutación G>A p Val50Met se realiza mediante la secuenciación del gen TTR. La gammagrafía con 99mTc-DPD y la resonancia magnética cardíaca son útiles para evaluar la afectación cardíaca. La confirmación del diagnóstico

puede requerir una biopsia de tejido con tinción para amiloide, seguido de inmunohistoquímica para identificar el tipo de amiloide depositado (13).

2.4. Diagnóstico de Amiloidosis Cardíaca

2.4.1. Métodos diagnósticos tradicionales y avanzados.

El diagnóstico de la amiloidosis cardíaca (AC) es complejo debido a la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas y la similitud de sus síntomas con otras enfermedades cardíacas. A lo largo de los años, se han desarrollado y perfeccionado diversos métodos diagnósticos, que van desde técnicas tradicionales hasta enfoques avanzados. Estos métodos incluyen pruebas genéticas, estudios de imagen y el uso de biomarcadores específicos (13).

El diagnóstico tradicional de la amiloidosis cardíaca se basaba principalmente en la biopsia del tejido cardíaco y la tinción con rojo Congo, una técnica que permite visualizar los depósitos de amiloide bajo luz polarizada. La confirmación del tipo de amiloide se realiza mediante inmunohistoquímica, utilizando anticuerpos específicos que pueden identificar la proteína precursora del amiloide, como la transtiretina (TTR) o las cadenas ligeras de inmunoglobulina. Aunque estas técnicas son precisas, la biopsia cardíaca es un procedimiento invasivo que conlleva ciertos riesgos para el paciente. A medida que la tecnología ha avanzado, los métodos diagnósticos no invasivos han ganado protagonismo en la práctica clínica (13).

El diagnóstico temprano de la AhTTR es esencial para tratar a tiempo y detener la progresión de la enfermedad. Sin embargo, el diagnóstico precoz sigue siendo un desafío, ya que los diagnósticos erróneos a menudo lo retrasan. Actualmente, existe un retraso significativo en el diagnóstico de la AhTTR, especialmente en individuos sin historia familiar identificada de la enfermedad, debido a la penetrancia incompleta del gen, mutaciones inusuales o diagnósticos erróneos en los padres (4).

Las elevadas tasas de descompensación por insuficiencia cardíaca, trasplante cardíaco y mortalidad sugieren que el diagnóstico se realiza en una fase avanzada de la enfermedad, y que se debería mejorar el diagnóstico precoz para poder aplicar los tratamientos que han demostrado ser beneficiosos en etapas tempranas (2)

2.4.2. Pruebas genéticas.

Las pruebas genéticas han revolucionado el diagnóstico de la amiloidosis cardíaca, especialmente en el caso de la amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRv). La secuenciación del gen TTR permite identificar mutaciones específicas que predisponen a la formación de depósitos amiloides. La mutación G>A p Val50Met es una de las más

comunes y está asociada con la neuropatía amiloidótica familiar y la cardiomiopatía amiloidótica. La identificación de estas mutaciones no solo facilita el diagnóstico, sino que también permite el asesoramiento genético y la detección temprana en familiares de primer grado, quienes pueden estar en riesgo de desarrollar la enfermedad (14).

2.4.3. Estudios de imagen.

Los estudios de imagen han mejorado significativamente la capacidad de diagnosticar la amiloidosis cardíaca de manera no invasiva. La ecocardiografía, una herramienta ampliamente utilizada, puede revelar signos sugestivos de amiloidosis, como el engrosamiento ventricular, el aumento del grosor del septo interventricular y el patrón de granulación brillante del miocardio. Sin embargo, la ecocardiografía no puede diferenciar entre los subtipos de amiloidosis. La resonancia magnética cardíaca (RM) con realce tardío de gadolinio proporciona una mejor caracterización morfológica del miocardio y puede mostrar patrones típicos de captación de gadolinio en la amiloidosis, como el realce subendocárdico global. La gammagrafía con 99mTc-DPD ha emergido como una técnica clave para diferenciar entre la amiloidosis AL (amiloidosis por cadenas ligeras) y la amiloidosis por transtiretina (ATTR), ya que muestra captación en los depósitos de TTR pero no en los de AL (14).

2.4.4. Biomarcadores.

El diagnóstico de la amiloidosis cardíaca (AC) se ha beneficiado enormemente del uso de biomarcadores específicos que ayudan a identificar la presencia de infiltración amiloide y la disfunción cardíaca asociada. Los biomarcadores más comúnmente utilizados incluyen el péptido natriurético tipo B (BNP) y su forma prohormonal NT-proBNP, así como la troponina, que es un marcador de daño miocárdico. Los niveles elevados de BNP o NT-proBNP son indicativos de disfunción cardíaca y se encuentran comúnmente elevados en pacientes con AC debido a la rigidez miocárdica y la falla diastólica provocadas por los depósitos de amiloide (9).

Recientes investigaciones han ampliado el espectro de biomarcadores utilizados en el diagnóstico y monitoreo de la AC. Entre estos se encuentran el receptor soluble de interleucina-2 (sIL-2R) y la proteína amiloide sérica P (SAP), que han mostrado potencial en la monitorización de la carga de amiloide y la respuesta al tratamiento. Estos biomarcadores ofrecen la posibilidad de una evaluación más precisa y personalizada de la enfermedad, permitiendo ajustes en el tratamiento basados en la progresión y respuesta del paciente (15).

Además, la incorporación de biomarcadores como la beta-2 microglobulina y las cadenas ligeras libres (kappa y lambda) ha mejorado la capacidad de diagnóstico

diferencial entre la amiloidosis de cadenas ligeras (AL) y la amiloidosis por transtiretina (ATTR). La beta-2 microglobulina es un indicador de carga de células plasmáticas, y su elevación puede sugerir la presencia de amiloidosis AL (15).

2.5. Tratamiento y Manejo de la Amiloidosis Cardíaca

2.5.1. Tratamientos farmacológicos.

El tratamiento y manejo de la amiloidosis cardíaca (AC) es un desafío clínico debido a la complejidad de la enfermedad y su variabilidad en la presentación clínica. El enfoque terapéutico incluye una combinación de tratamientos farmacológicos, terapias emergentes y, en algunos casos, opciones de trasplante. A continuación, se describen estas estrategias en detalle.

El tratamiento farmacológico para la amiloidosis cardíaca se centra en estabilizar la proteína transtiretina (TTR) y gestionar los síntomas asociados a la insuficiencia cardíaca. Uno de los fármacos más importantes es el tafamidis, un estabilizador de la TTR que ha demostrado reducir la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Tafamidis actúa uniendo las subunidades de la TTR, evitando su disociación y formación de fibrillas amiloides. Otro medicamento utilizado es el diflunisal, un antiinflamatorio no esteroide (AINE) que también estabiliza la TTR. Además, se emplean tratamientos para manejar los síntomas de la insuficiencia cardíaca, incluyendo diuréticos para reducir el edema, beta-bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) para controlar la presión arterial y mejorar la función cardíaca. Sin embargo, estos tratamientos deben administrarse con precaución debido a la posible intolerancia y efectos secundarios en pacientes con amiloidosis cardíaca (13), (14)

Recientemente, los ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales, como el NI006, que se une a la proteína amiloide y facilita su eliminación del corazón, han mostrado resultados preliminares positivos. Estos tratamientos emergentes representan una esperanza para mejorar el manejo de la AC, especialmente en etapas más avanzadas de la enfermedad (16)

2.5.2. Terapias emergentes.

En los últimos años, han emergido nuevas terapias que ofrecen esperanza para los pacientes con amiloidosis cardíaca. Las terapias génicas, como el patisirán y el inotersen, han mostrado eficacia en reducir la síntesis de TTR mediante el silenciamiento de la expresión génica. Patisirán utiliza pequeños ARN interferentes

(siRNA) para inhibir la producción de TTR en el hígado, mientras que inotersen emplea oligonucleótidos antisentido para lograr un efecto similar (14).

Estas terapias han demostrado una reducción significativa en los niveles de TTR y una mejora en los síntomas y la calidad de vida de los pacientes con amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRv). Otra terapia emergente es el uso de la tecnología CRISPR-Cas9, que tiene el potencial de editar directamente el gen TTR, ofreciendo una posible cura para la enfermedad. Aunque estas terapias están en diversas etapas de investigación y desarrollo, representan un avance significativo en el tratamiento de la amiloidosis cardíaca (14) (17).

2.5.3. Opciones de trasplante.

El trasplante hepático ha sido una opción terapéutica para pacientes con amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRv) debido a que el hígado es la principal fuente de producción de TTR. Al reemplazar el hígado afectado con uno sano, se reduce la producción de TTR mutante, ralentizando así la progresión de la enfermedad. Sin embargo, este procedimiento es complejo y conlleva riesgos significativos, además de requerir una selección cuidadosa de los pacientes.

La eficacia del trasplante hepático varía según la mutación específica de TTR y la extensión de la afectación extracardíaca. En algunos casos avanzados de amiloidosis cardíaca, el trasplante cardíaco puede ser considerado. Este procedimiento se reserva para pacientes con insuficiencia cardíaca terminal que no responden a otros tratamientos y que cumplen con criterios estrictos de selección. La combinación de trasplante hepático y cardíaco puede ser necesaria en pacientes con afectación severa de ambos órganos. Sin embargo, la disponibilidad de donantes y los riesgos asociados al trasplante limitan su aplicación generalizada (18)

El trasplante hepático, que elimina la producción de TTR mutante, ha mostrado en estudios retrospectivos una supervivencia del 55,3% a los 20 años post-trasplante, aunque esta tasa varía según las comorbilidades. Los estabilizadores de TTR, como el tafamidis y el diflunisal, mantienen la estructura cuaternaria de la proteína en forma de tetrámero, evitando su transformación en fibrillas de amiloide. Además, se ha propuesto el uso de terapias génicas para bloquear la síntesis de TTR mutante mediante el silenciamiento de la expresión génica con pequeños ARN interferentes (patisirán), oligonucleótidos antisentido (inotersen) y, más recientemente, estrategias de edición génica como CRISPR-Cas9 (1).

Materiales y métodos

3.1. Diseño del Estudio

Este trabajo se ha estructurado como una revisión bibliográfica exhaustiva complementada con el análisis de un caso clínico específico de amiloidosis cardiaca asociada a la variante ATTR (gen TTR variante G>A p Val50Met). El diseño incluye una búsqueda sistemática de literatura relevante, así como la recopilación y análisis de datos clínicos y genéticos del paciente estudiado.

3.2. Fuentes de información

La revisión bibliográfica se llevó a cabo utilizando las siguientes bases de datos científicas: PubMed, Scopus, Lilacs y Scielo. Se seleccionaron artículos publicados en los últimos 10 años para asegurar la inclusión de información actualizada y se utilizaron combinaciones de palabras clave tales como "amiloidosis cardiaca", "ATTR", "transtiretina", "TTR", "G>A p Val50Met", "diagnóstico", "tratamiento", y "mutación genética".

3.3. Criterios de inclusión y exclusión

3.3.1. Criterios de inclusión

- Artículos publicados en inglés y español.
- Estudios que describen la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca ATTR.
- Investigaciones que reportan casos clínicos de pacientes con la mutación TTR G>A p Val50Met.
- Revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre amiloidosis cardiaca.

3.3.2. Criterios de exclusión

- Artículos no revisados por pares.
- Estudios con información insuficiente sobre métodos diagnósticos o terapéuticos.
- Publicaciones duplicadas.

3.4. Proceso de selección de estudios

La selección de estudios se realizó en varias etapas:

- Búsqueda Inicial: Se identificaron artículos potencialmente relevantes a partir de las palabras clave.
- Revisión de Títulos y Resúmenes: Se revisaron los títulos y resúmenes para determinar la relevancia de los artículos.

- Revisión Completa del Texto: Se evaluaron los textos completos de los artículos seleccionados para su inclusión final.
- Extracción de Datos: Se extrajeron datos relevantes, incluyendo información sobre fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y resultados clínicos.

3.5. Análisis del caso clínico

El caso clínico seleccionado para este estudio involucró a un paciente diagnosticado con amiloidosis cardiaca ATTR asociada a la mutación TTR G>A p Val50Met. La información clínica se obtuvo de los registros médicos del paciente, incluyendo:

- Historia clínica detallada.
- Resultados de pruebas diagnósticas (ecocardiografía, resonancia magnética, biopsias, etc.).
- Análisis genético específico para la variante TTR G>A p Val50Met.
- Plan de tratamiento y seguimiento clínico.

3.6. Métodos diagnósticos y genéticos

Para el diagnóstico y caracterización genética del paciente, se emplearon las siguientes técnicas:

- Ecocardiografía: Para evaluar la función y estructura del corazón.
- Resonancia Magnética Cardiaca (RMC): Para obtener imágenes detalladas del miocardio.
- Biopsia Endomiocárdica: Para confirmar la presencia de depósitos de amiloide en el tejido cardíaco.
- Secuenciación de ADN: Para identificar la mutación TTR G>A p Val50Met. El análisis genético se realizó utilizando técnicas de secuenciación de última generación (NGS).

3.7. Métodos de análisis de datos

Los datos obtenidos de la revisión bibliográfica y del caso clínico se analizaron cualitativamente. La integración de estos datos permitió comparar las características clínicas del paciente con las reportadas en la literatura, evaluar la eficacia de los métodos diagnósticos utilizados y analizar las opciones terapéuticas implementadas y su impacto en el paciente.

3.8. Consideraciones éticas

El estudio del caso clínico se llevó a cabo respetando los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado del paciente para el uso de su información clínica en esta investigación. Además, se garantizó la confidencialidad y anonimato de los datos personales del paciente.

Caso Clínico

4.1. Presentación del Caso Clínico

4.1.1. Historia clínica del paciente.

El paciente es un hombre de 41 años que se presentó en la guardia con disnea y edema de miembros inferiores. Los síntomas comenzaron aproximadamente siete días antes de su ingreso y progresaron hasta causar disnea de clase funcional IV/IV, ortopnea y disnea paroxística nocturna. Entre sus antecedentes médicos se incluye síndrome del túnel carpiano, depresión y hemorroides internas.

El paciente niega antecedentes cardiovasculares y quirúrgicos. Es un exfumador con un historial de cuatro paquetes al año hasta hace un año y consume alcohol ocasionalmente. Sus antecedentes familiares revelan hipertensión en ambos padres. En cuanto a los medicamentos, el paciente estaba tomando olanzapina (10 mg/día) y duloxetina (60 mg/día).

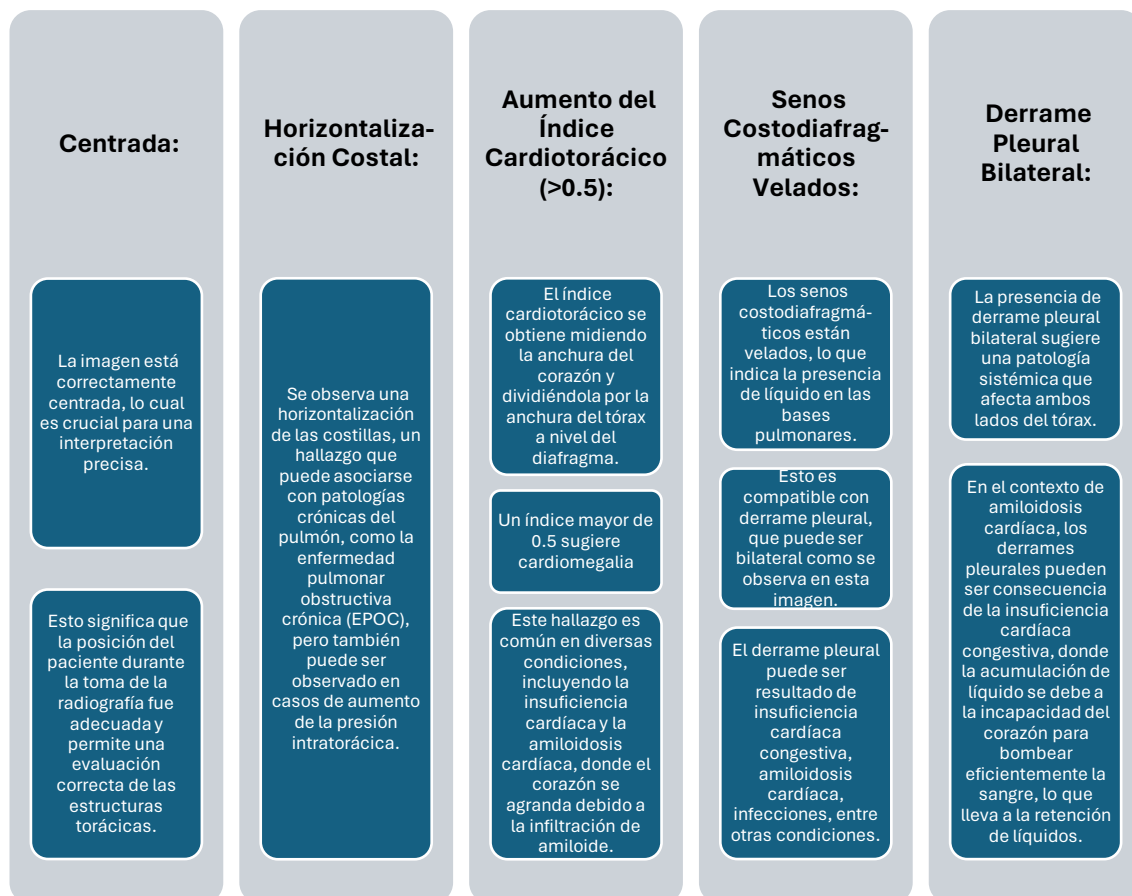
Al examen físico, el paciente presentaba ingurgitación yugular grado 3/3, ruidos cardíacos rítmicos sin soplos, rales y crépitos bilaterales en los pulmones, y edema de miembros inferiores grado 3 con godet positivo.

4.1.2. Diagnóstico inicial y métodos utilizados.

El diagnóstico inicial de amiloidosis cardíaca se sospechó con base en los hallazgos clínicos y los estudios de imagen. El electrocardiograma mostró un ritmo sinusal con bajo voltaje y reveló varias características importantes que ayudan en la evaluación y diagnóstico de la amiloidosis cardíaca (Anexo 01).

Ritmo sinusal y Frecuencia Cardíaca (FC) de 80 Lpm:	Ritmo Sinusal:	El ritmo sinusal indica que el marcapasos natural del corazón, el nodo sinusal, está funcionando correctamente y genera impulsos eléctricos que desencadenan las contracciones cardíacas.
	Frecuencia Cardíaca de 80 Lpm:	Una frecuencia cardíaca de 80 latidos por minuto (Lpm) es normal para un adulto en reposo, lo que sugiere una función normal del nodo sinusal en términos de generación de la frecuencia cardíaca.
Eje Indeterminado:	El eje eléctrico indeterminado sugiere que la dirección promedio del impulso eléctrico durante la despolarización ventricular no sigue el patrón habitual. Esto puede ser indicativo de diversas condiciones, incluyendo hipertrofia ventricular, infartos previos, o trastornos de conducción. En el contexto de la amiloidosis cardíaca, puede ser resultado de la infiltración amiloide que altera la propagación normal del impulso eléctrico.	
Onda P de 40 mseg:	La duración de la onda P de 40 milisegundos (mseg) se encuentra dentro de los límites normales (≤ 120 mseg). Se piensa en una despolarización auricular normal, lo que implica que la conducción auricular no está afectada significativamente.	
Onda P de 40 mseg:	La duración de la onda P de 40 milisegundos (mseg) se encuentra dentro de los límites normales (≤ 120 mseg). Se sugiere una despolarización auricular normal, lo que implica que la conducción auricular no está afectada significativamente.	
Complejo QRS de 40 mseg:	La duración del complejo QRS de 40 mseg es normal (≤ 120 mseg). Un complejo QRS de duración normal sugiere que la despolarización de los ventrículos ocurre dentro del tiempo esperado. Sin embargo, en el contexto de amiloidosis, se puede observar un bajo voltaje en el QRS, a pesar de la duración normal.	
Segmento ST Isonivelado:	El segmento ST isonivelado indica que no hay evidencia de isquemia miocárdica o infarto agudo del miocardio en el momento del registro del ECG. En pacientes con amiloidosis, los segmentos ST pueden ser normales a menos que haya complicaciones adicionales como isquemia secundaria.	
ECG de Bajo Voltaje:	Bajo Voltaje:	El bajo voltaje en el ECG, definido por la amplitud de los complejos QRS, es un hallazgo característico en pacientes con amiloidosis cardíaca. El bajo voltaje se define generalmente como una amplitud total del QRS en las derivaciones de los miembros (I, II, y III) menor de 5 mm o en las derivaciones precordiales (V1-V6) menor de 10 mm.
	Interpretación:	El bajo voltaje es indicativo de la infiltración extensa de las paredes ventriculares por depósitos amiloides, que reducen la capacidad del miocardio para generar un impulso eléctrico fuerte. Este hallazgo es característico de la amiloidosis y puede ayudar a diferenciarla de otras causas de hipertrofia ventricular, donde se esperaría un voltaje elevado debido al aumento de la masa muscular.

La radiografía de tórax reveló un aumento del índice cardiorácico y derrame pleural bilateral (Anexo 02). Los hallazgos de la radiografía de tórax anteroposterior del paciente incluyeron un aumento del índice cardiorácico que sugirió cardiomegalia, horizontalización costal, y velamiento de los senos costodiafragmáticos, indicando la presencia de derrame pleural bilateral.



Estos hallazgos fueron consistentes con una insuficiencia cardíaca, posiblemente secundaria a una amiloidosis cardíaca. La cardiomegalia y el derrame pleural bilateral son a su vez, signos típicos en pacientes con amiloidosis cardíaca avanzada, donde la infiltración de amiloide en el miocardio y otras estructuras lleva a una disfunción cardíaca significativa y acumulación de líquido en los espacios pleurales.

El ecocardiograma transtorácico mostró hipertrofia del septum y de la pared posterior, con un patrón de moteado granular fino y una fracción de eyección del 36%. Estos hallazgos eran compatibles con la sospecha de amiloidosis cardíaca (Ver Anexo 3).

Hipertrofia del Septum Interventricular (IV) y Pared Posterior	Hipertrofia del Septum IV y Pared Posterior:	Se observa un engrosamiento de estas estructuras. La hipertrofia puede ser resultado de la infiltración amiloide, que aumenta el grosor de las paredes del corazón. Este hallazgo es característico de la amiloidosis cardíaca, donde el depósito de fibrillas amiloides en el miocardio causa un engrosamiento significativo.
Dimensiones de las Cavidades y Engrosamiento Parietal	VI: Dimensiones Cavitarias Conservadas:	Las dimensiones del ventrículo izquierdo (VI) están dentro de los límites normales, lo que indica que no hay dilatación ventricular. Sin embargo, el engrosamiento parietal difuso con moteado granular fino sugiere infiltración amiloide.
	Engrosamiento Parietal Difuso con Moteado Granular Fino:	Este patrón de moteado es altamente sugestivo de depósitos amiloides, que pueden ser identificados como una textura "granular" en el ecocardiograma.
Función Sistólica y Diastólica	Difusa Hipomotilidad Moderada y Depresión de la Función Sistólica (FE 36%):	La hipomotilidad difusa indica una reducción generalizada en el movimiento de las paredes del ventrículo izquierdo. La fracción de eyección (FE) del 36% indica una función sistólica deprimida, lo cual es significativo para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca.
	Patrón Diastólico Restrictivo:	Este patrón es compatible con presiones de llenado aumentadas, lo que se refleja en el E/e' de 17. Un valor elevado de E/e' sugiere una elevada presión de llenado diastólico, común en la amiloidosis cardíaca debido a la rigidez ventricular.
Strain Longitudinal Global	Strain Longitudinal Global Francamente Reducido con Preservación de los Segmentos Apicales:	La reducción significativa en el strain longitudinal global indica una disminución en la deformación del miocardio durante la sístole, lo cual es un hallazgo típico en la amiloidosis cardíaca. La preservación de los segmentos apicales, conocida como "signo del apical sparing," es un hallazgo característico que ayuda a diferenciar la amiloidosis de otras causas de miocardiopatía.
Dimensiones de las Aurículas	AI Moderada (27 cm ²):	La aurícula izquierda está moderadamente agrandada, lo que puede resultar de la presión aumentada en la circulación pulmonar y el ventrículo izquierdo.
	AD Moderada (26 cm ²):	La aurícula derecha también está agrandada, lo cual puede estar relacionado con el aumento de la presión en el sistema venoso debido a la insuficiencia cardíaca.
Función del Ventrículo Derecho	VD Dimensiones Conservadas:	El ventrículo derecho tiene dimensiones normales, pero presenta acortamiento circunferencial y apical reducidos, lo que sugiere una disfunción del VD.
	FAC (Fracción de Acortamiento) 24%:	Una FAC reducida indica una función sistólica disminuida del VD.
	TAPSE (Excursión Sistólica del Plano Anular Tricuspídeo) 10 mm:	Un TAPSE reducido indica una disfunción sistólica del VD.
	Onda S: 9 cm/s:	La velocidad de la onda S también es reducida, corroborando la disminución en la función sistólica del VD.
Pericardio y Presión Arterial Pulmonar	Strain Longitudinal de la Pared Reducido:	Similar al VI, el VD también muestra una reducción en el strain longitudinal, lo que es consistente con la infiltración amiloide.
	Pericardio con Derrame Leve:	La presencia de un derrame pericárdico leve sugiere una acumulación de líquido en el espacio pericárdico, que puede ocurrir en la amiloidosis cardíaca.
	PSAP (Presión Sistólica de la Arteria Pulmonar) 35 mm Hg:	Un aumento leve en la presión sistólica de la arteria pulmonar puede indicar hipertensión pulmonar secundaria a la insuficiencia cardíaca.

La tomografía por emisión de fotón único (SPECT) se utiliza para evaluar la presencia de depósitos de amiloide en el corazón. Un resultado negativo en el SPECT indicaba que no se observan captaciones anormales que sugieran depósitos de amiloide significativo detectables por esta técnica. Sin embargo, es importante notar que un SPECT negativo no excluye la presencia de amiloidosis, especialmente si se trata de una forma de amiloidosis que no es fácilmente detectable con los radiofármacos utilizados en este estudio.

Los hallazgos de la cardiorrsonancia magnética fueron en cambio altamente sugestivos de amiloidosis cardíaca (Anexo 04). La combinación de espesores parietales aumentados, hipoquinesia global, función sistólica severamente deprimida, realce tardío de contraste difuso y transmural, y la presencia de derrames pericárdicos y pleurales, refuerzan el diagnóstico de esta patología. Estos resultados deben considerarse junto con otros datos clínicos y de laboratorio para una evaluación completa y el desarrollo de un plan de manejo adecuado.

El centellograma óseo (Ver Anexo 5) es un estudio de medicina nuclear que se utiliza para detectar depósitos de amiloide en el cuerpo. En este caso, el estudio estaba específicamente orientado a identificar depósitos de transtiretina (TTR), una proteína que puede formar depósitos amiloides, especialmente en el contexto de la amiloidosis cardíaca. El centellograma óseo del paciente fue en todo caso, negativo para depósitos de transtiretina (TTR), lo que sugería por sí mismo que no hay evidencia de amiloidosis por TTR detectable por este método.

La biopsia endomiocárdica, fue finalmente una técnica utilizada para identificar depósitos de amiloide en el tejido cardíaco. La imagen mostró estructuras vasculares y tejido intersticial con áreas teñidas de rojo, indicativas de la presencia de depósitos amiloides (Ver Anexo 6). Los hallazgos identificados fueron los siguientes:

Compromiso Desigual (20-60%):

- La biopsia muestra un compromiso desigual del tejido cardíaco, con depósitos amiloides presentes en un rango de 20 a 60% del área examinada. Esta variabilidad en la distribución de los depósitos es común en la amiloidosis y puede afectar la función cardíaca dependiendo de la extensión y ubicación de los depósitos.

Tinción con Rojo Congo:

- La tinción con rojo Congo es positiva, lo que confirma la presencia de depósitos amiloides en el tejido cardíaco. Bajo luz polarizada, los depósitos amiloides tiñen de un color rojo-verdoso característico, que es un criterio diagnóstico estándar para la amiloidosis.

Tinción con Tioflavina T:

- La tioflavina T es una técnica fluorescente que se une a las fibrillas amiloides, proporcionando una confirmación adicional de la presencia de amiloides. La tinción positiva con tioflavina T refuerza el diagnóstico de amiloidosis.

Tinción Tricrómica:

- La tinción tricrómica permite visualizar el colágeno y otros componentes del tejido conjuntivo. En el contexto de la amiloidosis, esta técnica puede mostrar áreas de colágeno aumentado alrededor de los depósitos amiloides, reflejando cambios estructurales secundarios a la infiltración amiloide.

Técnica de Plata:

- La técnica de plata es otra metodología utilizada para resaltar la presencia de depósitos amiloides. Esta técnica tiñe las fibrillas amiloides de negro o marrón oscuro, proporcionando una tercera línea de evidencia que apoya el diagnóstico de amiloidosis.

La biopsia endomiocárdica mostró así, una infiltración significativa del miocardio por depósitos amiloides, confirmada por múltiples técnicas de tinción. Este hallazgo fue crucial para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca, ya que la presencia de depósitos amiloides, confirmada por rojo Congo, tioflavina T, tricrómico y técnica de plata, confirmaba el diagnóstico de amiloidosis cardíaca. El compromiso desigual del 20-60% indicó una variabilidad en la distribución de los depósitos, lo que puede afectar de manera diferencial las funciones del corazón en la medida que este grado de infiltración puede correlacionarse con la disfunción cardíaca observada en el ecocardiograma y otros estudios de imagen.

4.2. Análisis Genético

4.2.1. Descripción de los hallazgos genéticos específicos (G>A p Val50Met).

El estudio genético del paciente reveló una mutación G>A en el gen TTR, específicamente la variante p Val50Met en estado heterocigoto (Ver Anexo 7). La identificación de la mutación p.Val50Met en el gen TTR confirmaba la predisposición genética del paciente a desarrollar amiloidosis hereditaria por transtiretina. Este resultado tiene implicaciones importantes tanto para el manejo clínico del paciente como para el consejo genético de los familiares, quienes también pueden estar en riesgo de portar la misma mutación. La información proporcionada por este análisis genético es esencial para una evaluación completa y una estrategia de tratamiento personalizada,

dirigida a mitigar los efectos de esta condición genética y mejorar la calidad de vida del paciente.

4.3. Diagnóstico y Evaluación

4.3.1. Detalles de las pruebas realizadas.

El paciente se sometió a una serie de pruebas diagnósticas que incluyeron análisis de sangre, estudios de imagen y pruebas serológicas. Los análisis de laboratorio mostraron niveles elevados de BNP (1187) y troponina (79.8), lo que indica disfunción cardíaca.

El proteinograma reveló niveles anormales de proteínas totales y beta 2 microglobulina. Se realizaron estudios de extensión que incluyeron serologías para HIV, Chagas, hepatitis B y C, y VDRL, todas las cuales fueron negativas. La biopsia endomiocárdica confirmó la presencia de depósitos amiloides con tinción positiva para rojo Congo, tioflavina T, tricrómico y técnica de plata.

4.3.2. Resultados y análisis de los estudios de imagen y biomarcadores.

Los estudios de imagen fueron en todo caso, fundamentales para el diagnóstico. El ecocardiograma mostró hipertrofia del septum y la pared posterior del ventrículo izquierdo, con un patrón de moteado granular y función sistólica reducida.

La cardiorresonancia magnética reveló espesores parietales aumentados y realce tardío de contraste, altamente sugestivos de amiloidosis cardíaca y los biomarcadores séricos, incluyendo BNP y troponina, estaban elevados, lo que apoyaba el diagnóstico de disfunción cardíaca.

4.4. Manejo y Tratamiento

4.4.1. Plan de tratamiento implementado.

El plan de tratamiento del paciente incluyó tanto medidas farmacológicas como no farmacológicas. Se inició tratamiento con bisoprolol (1.25 mg/día), espironolactona (25 mg/día) y furosemida (40 mg/día) para manejar los síntomas de insuficiencia cardíaca.

Además, el paciente continuó con su medicación habitual de olanzapina y duloxetina. La monitorización regular de los signos vitales y la función cardíaca fueron partes esenciales del manejo.

Discusión

5.1. Comparación con la literatura revisada.

La amiloidosis cardiaca (AC) asociada a la variante Val50Met del gen TTR es una condición rara pero grave que afecta significativamente la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes (10). Este estudio de caso clínico proporciona una visión profunda de las manifestaciones clínicas y la progresión de la enfermedad, que se alinean con lo documentado en la literatura. Estudios previos han destacado que la AC se caracteriza por el depósito de fibrillas amiloides en el miocardio, lo que conduce a una miocardiopatía restrictiva y fallo cardíaco progresivo (13) (1). Los hallazgos de este caso clínico confirman estas observaciones, destacando la importancia de un diagnóstico temprano y preciso para mejorar los resultados de los pacientes.

En la medida que, la amiloidosis ATTR, especialmente en su forma hereditaria, se caracteriza por una gama de manifestaciones que incluyen polineuropatía, cardiomiopatía, nefropatía, y gastroenteropatía, la polineuropatía suele ser en estos casos un signo temprano, particularmente en la forma Val30Met, y manifestarse por alteraciones sensoriales y autonómicas, seguido por debilidad progresiva (9). La cardiomiopatía, que es más prominente en otras variantes como Val122Ile, se presenta entonces típicamente como una cardiopatía restrictiva, con síntomas de insuficiencia cardíaca como disnea, edema, y fatiga (19).

En el caso que se presentado, el paciente desarrolló principalmente síntomas de cardiopatía, como disnea y edema de miembros inferiores, lo cual es indicativo de afectación cardíaca. Estos síntomas son consistentes con una miocardiopatía restrictiva causada por la infiltración de fibrillas amiloides en el tejido cardíaco. La falta de mención explícita de síntomas neurológicos en el caso podría sin embargo, sugerir que la presentación cardiaca es la dominante, lo cual no es inusual para ciertas variantes de la amiloidosis ATTR, aunque es menos típico para la variante Val50Met, conocida por su asociación con polineuropatía.

En este caso, la presentación con insuficiencia cardíaca y edema indica una cardiopatía avanzada, alineándose con la literatura que describe la cardiomiopatía como un componente crítico de la amiloidosis ATTR (19). La presencia de hipertrofia ventricular y un patrón de moteado granular en el ecocardiograma también son hallazgos característicos en la amiloidosis cardíaca (20). La ausencia mencionada de

síntomas neurológicos, no obstante, es notable y podría sugerir una variante fenotípica de la enfermedad o simplemente una etapa donde la neuropatía aún no se ha manifestado significativamente. Esta particularidad podría ser crucial para futuras investigaciones sobre la progresión y el manejo de la enfermedad.

La resonancia magnética cardíaca y la biopsia endomiocárdica confirmaron la presencia de amiloide, corroborando la utilidad de estos métodos diagnósticos mencionados en la literatura revisada para la confirmación de la enfermedad en presencia de manifestaciones cardíacas. Respecto de estas técnicas diagnósticas usadas en el estudio, es posible decir lo siguiente, a la luz de otros estudios comparados:

- El Ecocardiograma y la Cardiorresonancia Magnética (RMC) son fundamentales para evaluar la estructura y función del corazón, así como para detectar la infiltración amiloide (20). En este estudio, la RMC mostró signos compatibles con amiloidosis, como el realce tardío del gadolinio, que es indicativo de infiltración amiloide. La utilización de la RMC y la biopsia endomiocárdica en el estudio concuerda con la literatura, que las considera técnicas efectivas para la evaluación y diagnóstico definitivo de amiloidosis cardíaca (20). La efectividad de estos métodos se refleja en la detección precisa de la infiltración amiloide y la confirmación histológica.
- La Biopsia Endomiocárdica es el estándar de oro para el diagnóstico definitivo de amiloidosis cardíaca, ya que permite la visualización directa y la tipificación del amiloide depositado (10). En este caso, la biopsia confirmó la presencia de depósitos amiloides, corroborando el diagnóstico. La combinación de cardiorresonancia magnética y biopsia endomiocárdica, junto con el análisis genético, destacaron en todo caso, como un enfoque comprensivo para el diagnóstico precoz. Aunque cada método por sí solo tiene limitaciones, su uso combinado proporciona una evaluación detallada y completa, permitiendo un diagnóstico más temprano y preciso.
- El análisis genético es crucial para identificar las mutaciones específicas en el gen TTR, lo cual es fundamental para confirmar el tipo de amiloidosis (hereditaria o adquirida) y guiar el manejo clínico (9) (10). La identificación de la mutación G>A p Val50Met en este estudio confirma la variante hereditaria y permite así, el asesoramiento genético adecuado para la familia del paciente.

Mientras que la mayoría de las técnicas confirmaron su utilidad, este estudio también pone de relieve la importancia del análisis genético en el diagnóstico precoz. En enfermedades genéticas como la amiloidosis ATTR, identificar la mutación específica puede no solo confirmar el diagnóstico sino también facilitar el manejo preventivo y terapéutico antes de la aparición de los síntomas avanzados (21).

Los métodos diagnósticos utilizados en el estudio presentado demuestran en todo caso, una alineación con las recomendaciones de la literatura revisada y confirman su efectividad en la detección y caracterización de la amiloidosis cardíaca. La confirmación de la variante genética mediante análisis genético no solo es novedosa sino también crucial para el manejo clínico y asesoramiento genético. Esto subraya la importancia de incorporar pruebas genéticas en el protocolo estándar de diagnóstico de amiloidosis ATTR, especialmente en poblaciones con antecedentes familiares o sin una clara etiología para sus síntomas cardíacos (3). Estos enfoques mejoran significativamente el pronóstico de los pacientes al permitir intervenciones tempranas y más dirigidas.

En el estudio sobre la amiloidosis cardíaca asociada a la variante G>A p Val50Met del gen TTR, el plan de tratamiento adoptado incluyó fármacos como bisoprolol, espironolactona y furosemida, dirigidos a manejar los síntomas de la insuficiencia cardíaca. Adicionalmente, se menciona el uso continuado de olanzapina y duloxetina, que son indicativos de un manejo integral que también aborda aspectos neuropsiquiátricos asociados. A continuación se discute cómo estos tratamientos se alinean con las recomendaciones de la literatura y los posibles ajustes basados en la respuesta al tratamiento observada:

- Los Diuréticos (furosemida) se utilizan comúnmente para controlar el edema y los síntomas de congestión en pacientes con amiloidosis cardíaca (22). Esto está bien alineado con la literatura, que recomienda diuréticos para aliviar los síntomas de sobrecarga de volumen.
- Los betabloqueantes y los antagonistas de la aldosterona - Bisoprolol y Espironolactona- se emplean para mejorar la función cardíaca y reducir la mortalidad en insuficiencia cardíaca (23). Sin embargo, en amiloidosis cardíaca, su uso puede ser limitado debido a la rigidez del miocardio y la sensibilidad a cambios en el volumen y la presión. La literatura sugiere precaución con estos fármacos debido a la posibilidad de que los pacientes con amiloidosis cardíaca no toleren bien estas clases de medicamentos (24).
- No se aplicaron tratamientos específicos para la amiloidosis como tafamidis o terapias que inhiban la producción de TTR en el plan de tratamiento. Estos tratamientos están recomendados en la literatura para estabilizar la TTR y prevenir la formación de fibrillas amiloides, lo cual puede ser crucial para alterar la progresión de la enfermedad en la amiloidosis hereditaria (10).

Si se observa que el paciente no tolera bien los betabloqueantes o los antagonistas de la aldosterona (p. ej., hipotensión, bradicardia), la literatura recomienda reconsiderar su uso (24). En pacientes con amiloidosis cardíaca, se sugiere en todo

caso, una evaluación cuidadosa de la respuesta hemodinámica a estos tratamientos. Debiera ser posible también considerar la inclusión de agentes como tafamidis, especialmente si se observan signos de progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento convencional para la insuficiencia cardíaca (10). Además, las terapias emergentes que targetean el RNA mensajero para reducir la producción de TTR mutante podrían ser consideradas, como patisiran o inotersen, en función de la disponibilidad y las indicaciones clínicas (25).

La continuación de olanzapina y duloxetina debe evaluarse cuidadosamente, particularmente en relación con cualquier posible efecto sobre la función cardíaca y la interacción con otros medicamentos en la medida que, asegurar que el manejo psiquiátrico está alineado con el manejo físico general es esencial (26).

Este caso clínico subraya finalmente, la complejidad del diagnóstico y manejo de la AC asociada a la variante Val50Met del gen TTR. A pesar de las avanzadas técnicas de diagnóstico disponibles, como el ecocardiograma, la cardiorresonancia y las pruebas genéticas, el reconocimiento y la confirmación de la amiloidosis siguen siendo un desafío significativo.

Una de las lecciones cruciales de este caso es la necesidad de una alta sospecha clínica para el diagnóstico temprano de la AC, especialmente en pacientes con síntomas compatibles y antecedentes familiares de amiloidosis (14). La implementación de un algoritmo diagnóstico que incluya el uso rutinario de ecocardiogramas y estudios genéticos en pacientes con insuficiencia cardíaca inexplicada podría mejorar significativamente las tasas de detección precoz (12) (4).

Se recomienda también fomentar la colaboración entre cardiólogos, genetistas y otros especialistas para manejar de manera integral a los pacientes con amiloidosis cardíaca. Las terapias emergentes, como los estabilizadores de transtiretina y las terapias génicas, muestran un gran potencial para modificar el curso de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes

Conclusiones

El diagnóstico temprano y preciso de la amiloidosis cardiaca sigue siendo un desafío. Los métodos diagnósticos tradicionales, como la biopsia endomiocárdica, combinados con técnicas avanzadas de imagen como la resonancia magnética y el centellograma óseo, han demostrado ser esenciales para la identificación de depósitos amiloides y la evaluación de la afectación cardíaca. Los estudios de imagen no invasivos y las pruebas genéticas han mejorado significativamente las tasas de detección precoz, lo cual es crucial para el manejo adecuado de la enfermedad.

Esta tesis espera haber contribuido al conocimiento sobre la amiloidosis cardiaca asociada a la variante ATTR, proporcionando una descripción detallada de la mutación G>A p Val50Met y su impacto clínico. Los hallazgos resaltan la importancia de utilizar un enfoque diagnóstico multifacético que incluya pruebas genéticas, estudios de imagen y biomarcadores para una evaluación integral de los pacientes.

El análisis del caso clínico ha demostrado la relevancia de un manejo multidisciplinario, destacando la necesidad de colaboración entre cardiólogos, genetistas y otros especialistas. Las terapias farmacológicas, junto con las opciones de trasplante hepático y cardíaco, han mostrado ser efectivas en la mejora de los síntomas y la calidad de vida de los pacientes, aunque su accesibilidad y disponibilidad siguen siendo limitadas.

Bibliografía

1. Matamala J, Peña C, Moreno Roco J, Álvarez J, Villegas P,.. Polineuropatía por amiloidosis por transtiretina de inicio tardío. Caso clínico. Rev Med Chile. 2022; 150: p. 1260-1265.
2. Álvarez Rubio J, Manovel Sánchez A, González Costello J, García Pavía P, Limeres Freire J,.. Caracterización de la amiloidosis cardiaca hereditaria por transtirretina en España. Rev Esp Cardiol. 2022; 75(6): p. 488-495.
3. García Pavía P, Avellana P, Bornstein B, Heine Suñer D, Cobo Marcos M,.. Abordaje familiar en la amiloidosis cardiaca hereditaria por transtiretina. Rev Esp Cardiol. 2011; 64(6): p. 523-526.
4. González Moreno J, Gayá Barroso A, Losada Lopez I, Rodríguez A, Bosch Rovira T,.. Amiloidosis hereditaria por Transtiretina Val50Met: no solamente un problema médico, también una carga psicosocial. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2021; 16(266): p. 1-14.
5. Riva E. Diagnóstico de amiloidosis sistémica. Bases hematológicas útiles para el cardiólogo clínico. Rev Urug Cardiol. 2022; 37: p. 21-27.
6. Ferrando F. Prólogo. Especial Amiloidosis cardíaca. Rev Urug Cardiol. 2022; 37: p. 1-2.
7. Alvarado Giménez J, Bertín J, Farez B, Vega G. Manejo ambulatorio de pacientes con amiloidosis cardiaca por cadenas livianas. Revista colombiana de cardiología. 2023; 30(1): p. 45-56.
8. García Pavia R, Tomé Esteban M, Rapezzi C. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. Revista española de cardiología. 2011; 64(9): p. 797-808.
9. Berk J. Manual MSD. [Online].; 2023 [cited 2024 Mayo 17. Available from: HYPERLINK "https://www.msdmanuals.com/es-ar/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/amiloidosis/amiloidosis"
<https://www.msdmanuals.com/es-ar/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/amiloidosis/amiloidosis> .
10. González López E, López Sainz A, García Pavia P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza. Revista española de cardiología. 2017; 70(11): p. 991-1004.
11. Trêpa M, Baggen Santos R, Fontes Oliveira M, Silveira I, Pires J, Torres S. Polineuropatía amiloidótica familiar Val30Met, insuficiencia cardiaca y ascitis

quillosa: una combinación inesperada. Revista española de cardiología. 2019; 72(5): p. 432-433.

12. Devesa Arbiol A. Prevalencia de amiloidosis cardiaca por transtiretina en pacientes con insuficiencia cardiaca por fracción de eyección preservada sin hipertrofia ventricular izquierda. Tesis doctoral. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina; 2020.
13. Gertz M, Benson M, Dyck P, Grogan M, Coelho T,.. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. Journal of the American College of Cardiology. 2015; 66(21): p. 2451-2466.
14. Adams D, Cauquil C, Theaudin M, Rousseau A, Algalarrondo V, Slama M. Current and future treatment of amyloid neuropathies. Expert Rev Neurother. 2014 Diciembre; 14(12): p. 1437-1451.
15. Scirpa R, Cittadini E, Mazzocchi L, Tini G, Sclafani M,.. Frontiers. [Online].; 2023 [cited 2024 Mayo 11. Available from: HYPERLINK "<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2023.1151803/full>" <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2023.1151803/full> .
16. Garcia Pavia P. Phase I trial demonstrates first pharmacological treatment able to improve cardiac function in stiff-heart syndrome. [Online].; 2023 [cited 2024 Mayo 11. Available from: HYPERLINK "<https://medicalxpress.com/news/2023-05-phase-trial-pharmacological-treatment-cardiac.html>" \l "google vignette" https://medicalxpress.com/news/2023-05-phase-trial-pharmacological-treatment-cardiac.html#google_vignette .
17. Maurer M, Elliott P, Merlini G, Shah S, Waddington M,.. Design and Rationale of the Phase 3 Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT). Circ Heart Fail. 2017 Junio; 10(6): p. e003815.
18. Planté-Bordeneuve V. Familial amyloid polyneuropathy. Lancet Neurol. 2011 Diciembre; 10(12): p. 1086-1097.
19. Navarro-Ulloa O, Conde-Cardona G, Gamero-Tafur J, Ibarra-Jiménez G. Miocardiopatía restrictiva por amiloidosis. Revista colombiana de cardiología. 2016 Nov-Dic; 23(6): p. 525.e1-525.e5.
20. Martínez F, Báez A. Aportes del ecocardiograma y las técnicas de deformación miocárdica en la amiloidosis cardíaca. Base de la técnica y hallazgos de utilidad diagnóstica. Rev. Urug. Cardiol. 2023; 38: p. e301.

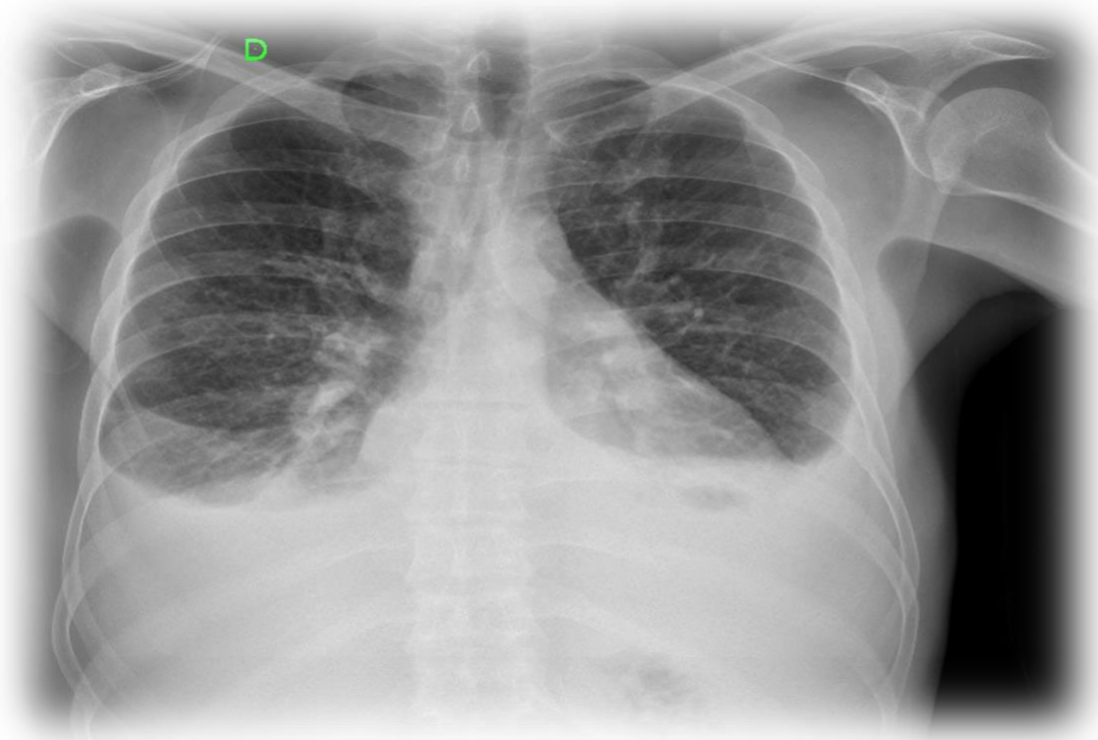
21. Álvarez Rubio J, Manovel Sánchez A, González Costello J, Zorrio Grima E, García Álvarez A,... Caracterización de la amiloidosis cardiaca hereditaria por transtirretina en España. Revista española de cardiología. 2022 Junio; 75(6): p. 488-495.
22. Antileo P, Herrera S, Winter J, Baeza R, Paredes A. Amiloidosis cardíaca: a propósito de un caso. Rev Chil Cardiol. 2015;(34): p. 207-213.
23. Urrutia de Diego A, Santesmases Ejarque J, Lupón Rosés J. ABC de la insuficiencia cardiaca. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. 2011 Abril-junio; 12(2): p. 42-49.
24. Alania Torres E. Betabloqueantes y amiloidosis cardiaca por transtirretina: ¿amistades peligrosas?. [Online].; 2021 [cited 2024 05 16. Available from: HYPERLINK "https://secardiologia.es/blog/13049-betabloqueantes-y-amiloidosis-cardiaca-por-transtirretina-amistades-peligrosas"
<https://secardiologia.es/blog/13049-betabloqueantes-y-amiloidosis-cardiaca-por-transtirretina-amistades-peligrosas>.
25. Tolosa A. Terapias prometedoras basadas en tratamiento con ARN para la amiloidosis transtirretina hereditaria. [Online].; 2018 [cited 2024 05 14. Available from: HYPERLINK "https://genotipia.com/genetica_medica_news/amiloidosis-transtirretina/"
https://genotipia.com/genetica_medica_news/amiloidosis-transtirretina/.
26. GPC. Cuidados paliativos en pacientes adultos. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica México: IMSS; 2017.

Anexos

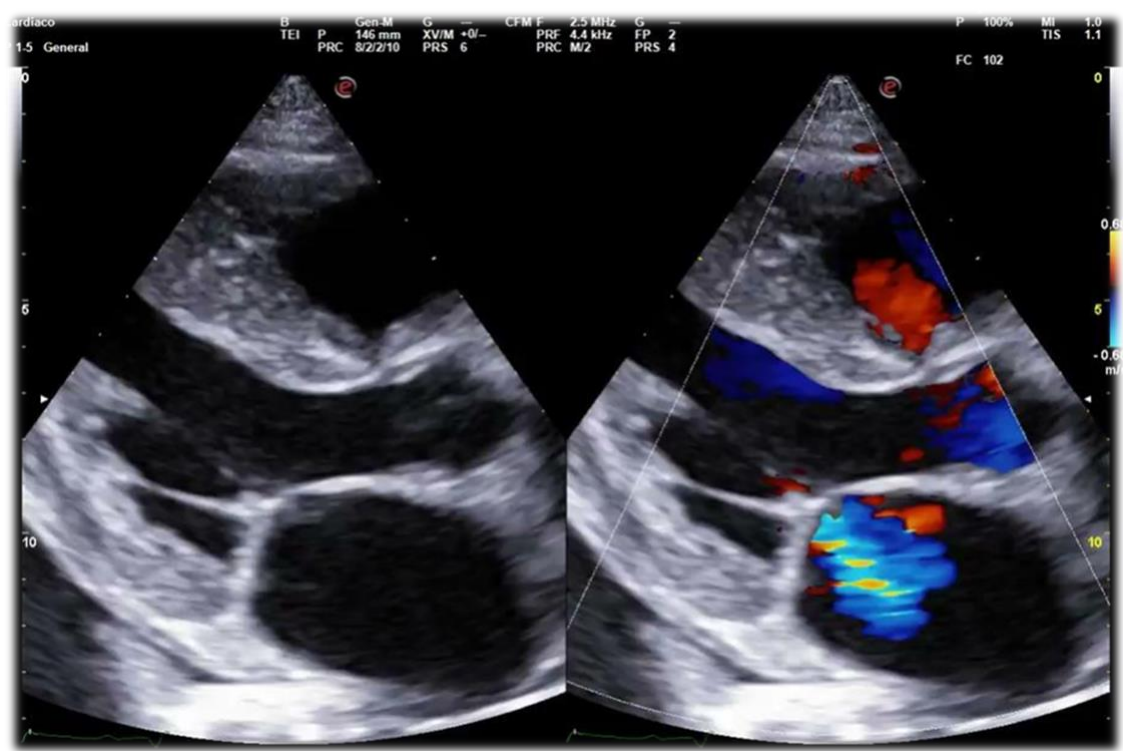
Anexo 01: ECG del caso de estudio

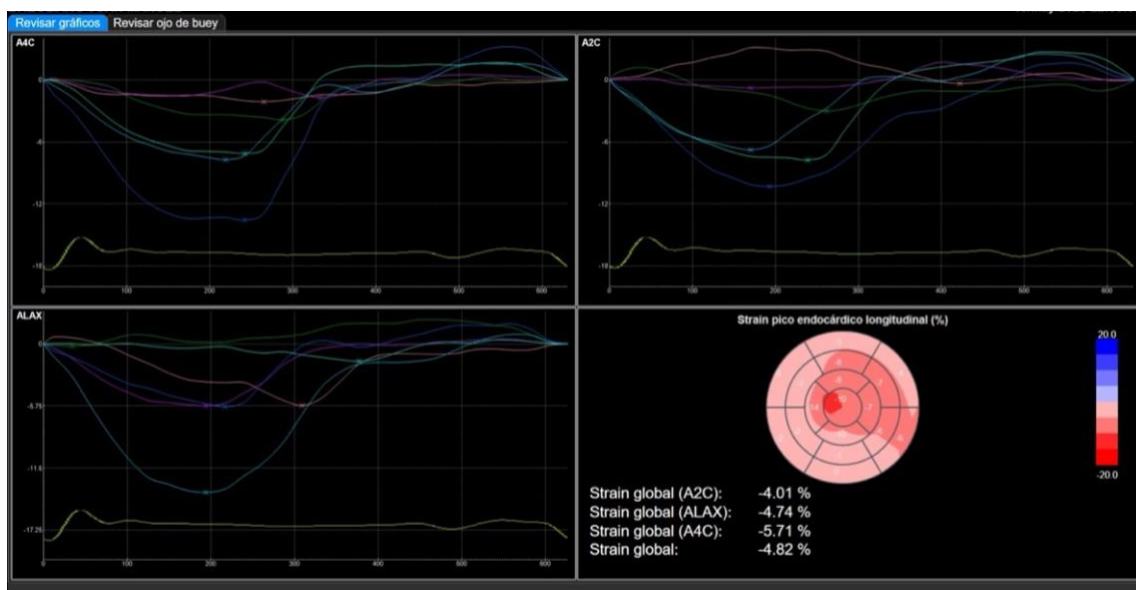
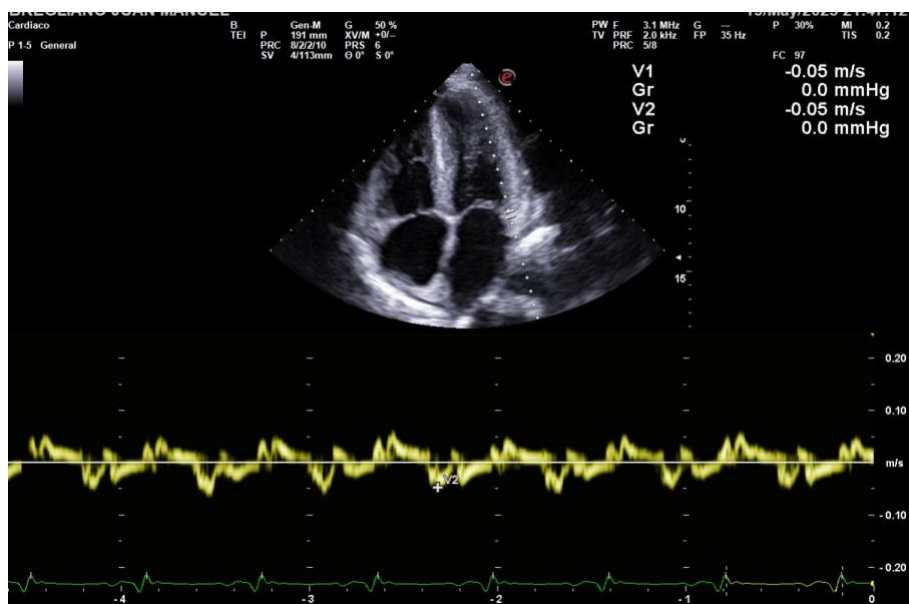
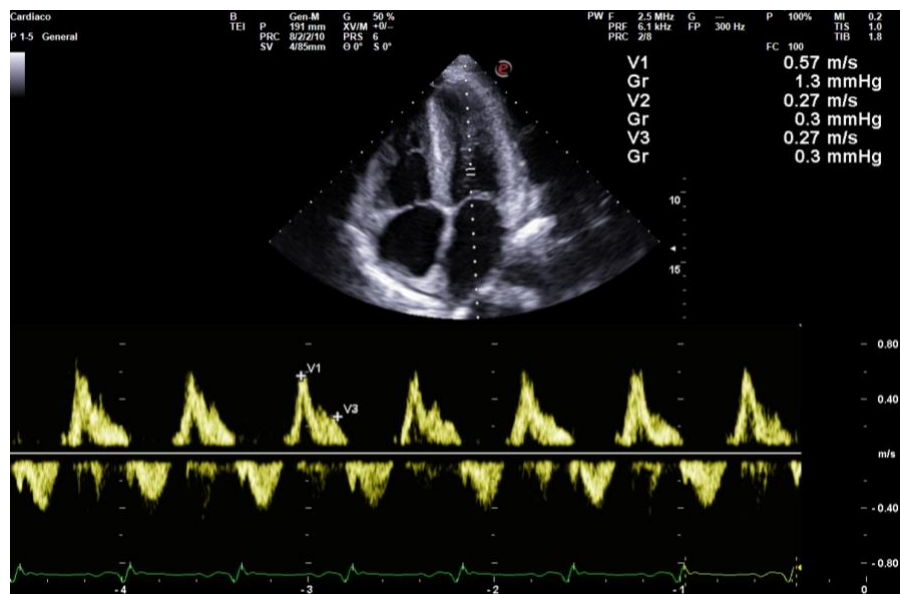


Anexo 02: Radiografía de tórax del caso de estudio

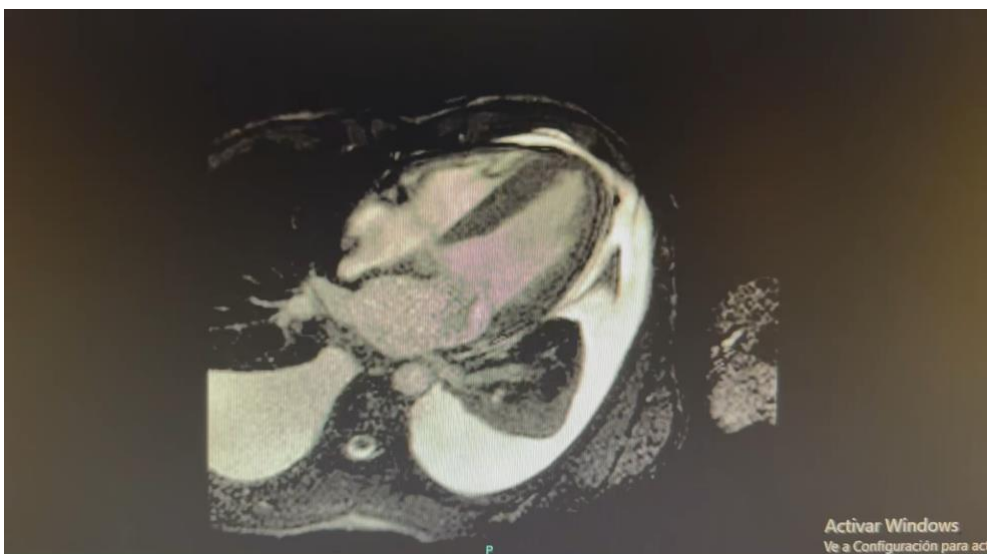


Anexo 03: Ecocardiograma transtorácico

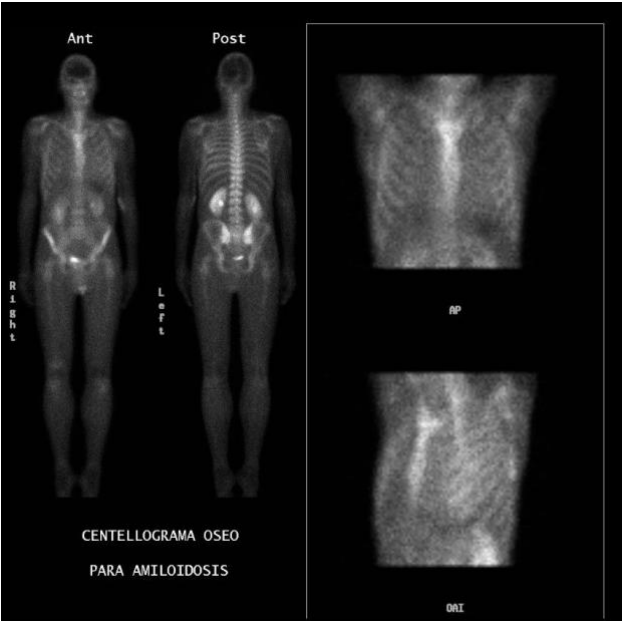




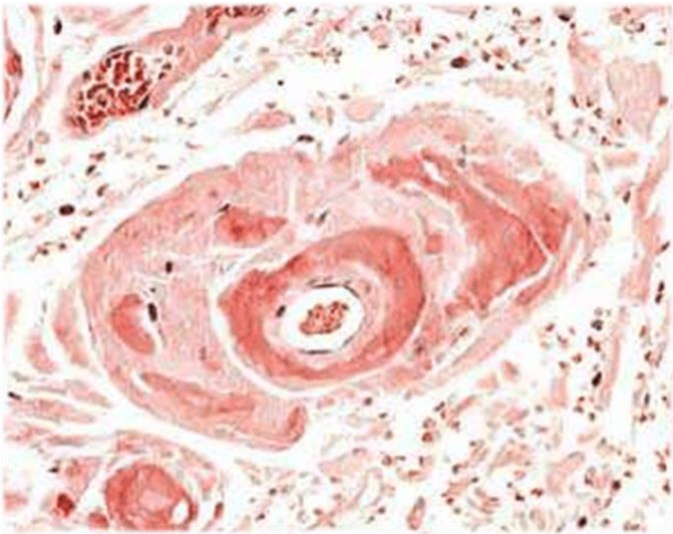
Anexo 04: Cardiorresonancia



Anexo 05: Centellograma negativo para TTR



Anexo 06: Biopsia Endomiocárdica



Anexo 07: Estudio genético

Examen: Panel para Amiloidosis Hereditaria Ligada a Transtirretina

Resultado

Diagnóstico: Susceptibilidad para amiloidosis asociada al gen TTR (OMIM # 105210)

Gen	Posición	Variante	Consecuencia	Copias
TTR	chr18:29.172.937	G > A	p.Val50Met ENST00000237014	Heterocigosis (1 copia)

5 Definitivamente patogénico