

Amiloidosis cardíaca por transtiretina. Desarrollo de un modelo de predicción y escala de puntuación para el diagnóstico: score deteCTTAR

Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Development of a Prediction Model and Scoring Scale for Diagnosis: the deteCTTAR score

MAGALI Y GOBBO¹, ALEJANDRO H MERETTA¹, MARÍA V CARVELLI¹, PABLO F ELISSAMBURU¹, ANA SPACCAVENTO¹, MARIANA CORNELI¹, DANIEL ROSA¹, JUAN P COSTABEL¹, NÉSTOR A PÉREZ BALIÑO¹, OSVALDO H. MASOLI¹

RESUMEN

Introducción: Con el objetivo de establecer el diagnóstico de amiloidosis cardíaca por transtiretina (AC-TTR) en etapas precoces, en los últimos años, se lograron identificar ciertas señales de alerta o “banderas rojas” para orientar la sospecha. Sin embargo, hasta el momento, contamos con escasa evidencia acerca de la sensibilidad y especificidad diagnóstica de cada bandera roja o de si existe alguna combinación de variables que pueda predecir en forma confiable la presencia de AC-TTR.

Objetivo: Desarrollar un modelo de predicción basado en variables clínicas, electrocardiográficas y/o ecocardiográficas que permita establecer una escala de puntuación para guiar el diagnóstico de la AC-TTR.

Material y métodos: Se analizaron las historias clínicas de 342 pacientes con centellograma cardíaco (CC) por sospecha de AC-TTR: 171 pacientes con diagnóstico positivo fueron comparados con igual número de pacientes con diagnóstico negativo. Se analizaron datos clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos, los cuales fueron incluidos en modelos de regresión logística uni y multivariados. Se construyó una escala de puntuación de 0-8 y se generó una curva de característica operativa del receptor (ROC). Posteriormente, se calculó el área bajo la curva (AUC) con su IC del 95%.

Resultados: En modelos de regresión logística uni y multivariados, se identificaron como predictores de AC-TTR: el septum interventricular (SIV) ≥ 16 mm (OR 3,6, IC 95% 1,8-7,1), sexo masculino (OR 7,9, IC 95% 3,6-17,1), disfunción diastólica grado II y III con patrón de relajación seudonormal o restrictivo (OR 12,7, IC 95% 6,1-26,3) y el antecedente de túnel carpiano bilateral, TCB (OR 24,4, IC 95% 6,0-97,8).

En función de los OR obtenidos se creó la escala de puntuación que mostró un AUC 0,88 (IC 95% 0,84-0,91; $p < 0,001$) y se identificó el valor ≥ 3 , con alta sensibilidad y especificidad para predecir AC-TTR (AUC 0,82, IC 95% 0,77-0,87).

Conclusión: El modelo de predicción obtenido permitió desarrollar una escala de puntuación que demostró una alta sensibilidad y especificidad para orientar fuertemente el diagnóstico de AC-TTR.

Palabras clave: Amiloidosis - Prealbúmina - Cardiomiopatía Restrictiva - Insuficiencia Cardíaca Diastólica - Insuficiencia Cardíaca Sistólica

ABSTRACT

Background: To verify the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis (ATTR-CA) in its early stages, certain warning signs or "red flags" have been lately identified to guide suspicion. However, to date, there is little evidence regarding the diagnostic sensitivity and specificity of each red flag or whether there is any combination of variables that can reliably predict the presence of ATTR-CA.

Objective: The aim of this study was to develop a prediction model based on clinical, electrocardiographic and/or echocardiographic variables to establish a scoring scale to guide the diagnosis of ATTR-CA.

Methods: The medical records of 342 patients with cardiac scintigraphy (CS) for suspected ATTR-CA were analyzed: 171 patients with a positive diagnosis were compared with the same number of patients with a negative diagnosis. Clinical, electrocardiographic and echocardiographic data were analyzed and included in univariate and multivariate logistic regression models. A 0-8 scoring scale was built and a receiver operating characteristic (ROC) curve was generated. The area under the curve (AUC) with its 95% CI was then calculated.

Results: The following variables were identified as predictors of ATTR-CA in univariate and multivariate logistic regression models: interventricular septum (IVS) ≥ 16 mm (OR 3.6, 95% CI 1.8-7.1), male gender (OR 7.9, 95% CI 3.7-17.1), grade II or III diastolic dysfunction with pseudonormal or restrictive relaxation pattern (OR 12.7, 95% CI 6.1-26.3), and history of bilateral carpal tunnel syndrome (CTS) (OR 24.4, 95% CI 6.0-97.8).

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:420-428. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i6.20838>

Ver artículo relacionado: Rev Argent Cardiol 2024;92:411-412. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i6.20841>

Recibido: 6/11/2024 - Aceptado: 9/12/2024

Dirección para correspondencia: Magali Gobbo. Correo electrónico: magaligobbo28@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹Departamento de Imágenes Cardiovasculares, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA)

Based on the OR obtained, a scoring scale was created showing an AUC of 0.88 (95% CI 0.84-0.91, $p < 0.001$), and a value ≥ 3 , with high sensitivity and specificity, was identified to predict ATTR-CA (AUC 0.82 95% CI 0.77-0.87).

Conclusions: The prediction model allowed the development of a scoring scale that demonstrated high sensitivity and specificity to strongly guide the diagnosis of ATTR-CA.

Key words: Amyloidosis - Prealbumin- Restrictive Cardiomyopathy - Diastolic Heart Failure - Systolic Heart Failure

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis cardíaca por transtiretina (AC-TTR) es una miocardiopatía infiltrativa, que se origina por el depósito extracelular de amiloide, como consecuencia de la disgregación y/o mal plegamiento de la transtiretina. (1)

Si bien su prevalencia continúa siendo incierta, en ciertos escenarios clínicos tales como la miocardiopatía hipertrófica (MCH), la estenosis aórtica grave (EAo) o la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) preservada (IC-FEp) suele ser más frecuente, con cifras entre el 13 % y el 17 %. (2-5)

En los últimos años, el surgimiento del centellograma cardíaco (CC) con fosfonatos como método diagnóstico no invasivo, junto con la aparición de nuevos fármacos para una terapia específica, llevaron a un creciente interés en esta patología, lo que generó un incremento notable en el diagnóstico. (6)

Un gran avance en este sentido fue la determinación de ciertas variables clínicas, electrocardiográficas e imagenológicas como señales de alerta o "banderas rojas" para orientar la sospecha e intentar identificar a los pacientes en etapas más precoces de la enfermedad. Sin embargo, hasta el momento, contamos con escasa evidencia acerca de la sensibilidad y especificidad diagnóstica de cada bandera roja, o de si existe alguna combinación de variables que pueda predecir en forma confiable la presencia de AC-TTR. (7)

Es sabido que la AC-TTR es una enfermedad lenta y progresiva, con un largo período asintomático o subclínico. Es justamente en estas etapas donde el diagnóstico precoz puede ser crucial para mejorar la evolución clínica y el pronóstico de quienes la padecen. Las imágenes de CC con fosfonatos son altamente sensibles y específicas para el diagnóstico, cuando se realizan en el contexto clínico adecuado. Sin embargo, la delimitación de cuándo es apropiado realizarlo y cuando no, sigue siendo un desafío.

Realizamos este estudio con el objetivo de desarrollar un modelo de predicción y posteriormente una escala de puntuación, basado en variables clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas, para orientar el diagnóstico precoz de AC-TTR.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio fue unicéntrico y retrospectivo. Se analizaron las historias clínicas electrónicas de 342 pacientes remitidos a nuestro servicio entre enero de 2016 y abril de 2024, para la realización de CC con Tc99m- hidroximetilendifosfonato (HMDP) por sospecha de AC-TTR. Los CC con HMDP fueron realizados acorde a las guías vigentes. Las

imágenes obtenidas fueron analizadas en forma cualitativa según la escala de Perugini. Se consideró diagnóstico positivo de AC-TTR a la presencia de captación cardíaca con HMDP grado 2 o 3 (en ausencia de cadenas livianas en suero y orina). Se consideró diagnóstico negativo para AC-TTR, la captación cardíaca grado 0. (8,9) Fueron excluidos del análisis aquellos pacientes sin consultas y/o estudios previos en nuestra institución.

Un total de 171 pacientes con diagnóstico positivo de AC-TTR, fueron comparados con igual número de pacientes con diagnóstico negativo, seleccionados al azar de un total de 564 CC con HMDP con captación grado 0 de nuestra base de datos. Las poblaciones no fueron emparejadas por sexo ni por edad, ya que ambas variables demostraron ser predictoras en otras escalas de puntuación previamente publicadas.

Se analizaron en ambos grupos datos clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos. Todas las banderas rojas fueron incluidas, a excepción de proteinuria, *strain* longitudinal global y realce tardío con gadolinio, que fueron excluidas del análisis por alta pérdida de datos.

Definición de variables

Se definió al patrón de relajación del ventrículo izquierdo de acuerdo con los siguientes parámetros ecocardiográficos: (10,11)

-disfunción diastólica grado I: relación $E/A \leq 0,8$ + Onda E ≤ 50 cm/s, y la ausencia de 2 o 3 de los siguientes parámetros: (a) relación $E/e' > 14$, (b) velocidad del jet de insuficiencia tricuspídea (IT) $> 2,8$ m/s, y (c) volumen de la aurícula izquierda (AI) indexado > 34 mL/m²;

-disfunción diastólica grado II: relación $E/A \leq 0,8$ + Onda E > 50 cm/s, o relación $E/A > 0,8$ y < 2 , y la presencia de 2 o 3 de los parámetros (a), (b) y (c) citados en el apartado anterior;

- disfunción diastólica grado III: relación $E/A \geq 2$

- disfunción diastólica indeterminada cuando no cumple con los criterios antes mencionados.

Se definió hipertrofia del septum interventricular (SIV) al espesor del tabique interventricular medido en diástole ≥ 12 mm (12), y túnel carpiano bilateral (TCB) a los antecedentes quirúrgicos o a la presencia de síntomas actuales compatibles con dicho síndrome. (13)

El patrón de seudoinfarto se definió como la presencia de complejos QS en las derivaciones V1-V2, en ausencia de antecedente de infarto de miocardio, y microvoltaje a la presencia de complejos QRS < 5 mV en derivaciones frontales o < 10 mV en las precordiales.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como mediana con su correspondiente rango intercuartílico (RIC) y fueron comparadas con prueba de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se expresaron como porcentaje y fueron comparadas mediante test de chi cuadrado múltiple.

Todos los datos recopilados fueron incluidos en modelos de regresión logística univariada. Las variables que mostraron significación estadística fueron posteriormente incluidas en modelos de regresión logística multivariada para evaluar su valor predictivo en el diagnóstico de AC-TTR.

Las variables identificadas como predictoras en los modelos multivariados se utilizaron para construir una escala de predicción con una puntuación de 0-8. Según los OR obtenidos, se asignó 1 punto para los OR entre 1 y <7; 2 puntos para los OR comprendidos entre 7 y 21, y 3 puntos para los OR >21.

La calibración de la muestra fue evaluada por la prueba estadística de Hosmer-Lemeshow. Para determinar la capacidad predictiva de la escala, se generó una curva de característica operativa del receptor (ROC) y como medida de discriminación se calculó el área bajo la curva (AUC) con su IC del 95 %.

Se estableció el nivel de significación estadística como $p < 0,05$.

El software utilizado fue SPSS Statistics versión 26.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación de nuestra institución y por un Comité de Ética independiente.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se resumen las características basales de ambos grupos con las variables incluidas en el análisis univariado.

En el grupo AC-TTR fueron significativamente más prevalentes el sexo masculino, la incidencia de TCB, la polineuropatía periférica, el bloqueo aurículo-ventricular y el patrón de disfunción diastólica grado II o III. En el grupo sin AC-TTR fueron más significativamente más prevalentes la diabetes, el tabaquismo, los antecedentes coronarios, la IC con FEVI ≥ 50 %, la dilatación marcada de la AI, y la EAO grave.

También se observaron diferencias estadísticamente significativas en el espesor del SIV: la mayoría de los pacientes sin AC-TTR tenían un espesor < 12mm o entre 12 y 16mm, con una mediana de 13,3 mm (RIC 12,6-14,1), mientras que en el grupo con AC-TTR la mayoría mostró un espesor del SIV ≥ 16 mm, con una mediana de 16,6 mm (RIC 16,1-17,2).

En nuestro análisis, el microvoltaje y el patrón de pseudoinfarto (variables predictoras de AC-TTR en otros modelos) no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

No tuvimos pacientes con captación cardíaca grado 1, ni pacientes con captación grado 0 y cadenas livianas en suero y orina positivas.

Dentro del grupo con AC-TTR positiva, 13 pacientes (8 %) tenían un espesor del SIV ≥ 12 mm sin ninguna bandera roja. Otros 3 pacientes (2 %) si bien tenían banderas rojas, no presentaban espesor del SIV aumentado y, además, un paciente no presentaba ninguna de las dos condiciones.

Cuatro pacientes presentaron prueba genética positiva (AC-TTR hereditaria), siendo la mutación más frecuente la Val50Met y sólo uno de ellos presentó la variante Val142Ile.

En la Tabla 2 se presenta el análisis multivariado de las variables significativas en el análisis univariado. En la Tabla 3 se muestran las variables que se identificaron como predictores de AC-TTR en el análisis multivariado y el puntaje asignado a cada una de ellas, para la confección de nuestra escala de predicción (*score* de TCTR).

En el análisis de la curva ROC la escala mostró un AUC 0,88 (IC 95 % 0,84-0,91, $p < 0,001$) (Fig. 1A). Se identificó el valor ≥ 3 como el de mejor combinación de sensibilidad y especificidad para predecir AC-TTR, con un AUC 0,82 (IC 95 % 0,77-0,87) (Fig. 1B y C), con OR 22,9 (IC 95 % 12,3-42,5 $p < 0,001$) para padecer la enfermedad.

No se evidenciaron diferencias significativas en la cantidad de banderas rojas presentes entre los grupos, ni que un mayor número de ellas conlleve un mayor riesgo de padecer AC-TTR.

DISCUSIÓN

En nuestro trabajo, el sexo masculino, el espesor del SIV ≥ 16 mm, la disfunción diastólica grado II o III (también conocidos como patrón de relajación seudonormal o restrictivo) y el TCB, fueron predictores de AC-TTR.

La falta de diferencias en la cantidad de banderas rojas entre los pacientes con y sin la patología confirma la baja especificidad que presentan estas condiciones para arribar al diagnóstico.

En los últimos años, fueron publicadas dos escalas de puntuación para el diagnóstico precoz de AC-TTR. Una de ellas (ATTR- CM *score*) realizó la búsqueda de AC-TTR entre pacientes con hipertrofia del SIV e IC con FEVI ≥ 40 %. (14)

Sin embargo, según nuestros resultados, del total de los pacientes con diagnóstico positivo de AC-TTR, sólo 44 pacientes (26 %) presentaban IC- FEp, 73 pacientes (42 %) no mostraban signos/síntomas de IC, mientras que 54 (32 %) tenían FEVI disminuida.

Si bien es sabido que la AC-TTR es una patología relacionada históricamente con la IC-FEp, cabe recordar que la evolución natural de la enfermedad sin tratamiento específico, lleva al deterioro progresivo de la histoarquitectura y función miocárdica. Inicialmente, el depósito aislado de fibrillas de amiloide afecta la función diastólica, pero posteriormente, con la acumulación excesiva se afecta el acople de las unidades sarcoméricas y ello afecta la función sistólica. (15)

Por lo tanto, en nuestro trabajo el hallazgo de pacientes con FEVI disminuida, podría ser consecuencia de la evolución natural de la enfermedad (y por ende, un diagnóstico realizado en forma tardía) o podría deberse en algunos casos, a la coexistencia de otras patologías. Es importante recalcar que dentro de este subgrupo de pacientes, el 21 % presentaba antecedentes coronarios. Esto remarca que la búsqueda de AC-TTR no solo debe centrarse en miocardiopatías de etiología inexplicable, ya que la coexistencia con miocardiopatía isquémico-necrótica puede ser frecuente.

En la otra escala (T-Amylo *score*), para realizar la determinación de riesgo de presentar AC-TTR, los pacientes debían presentar como condición necesaria un SIV ≥ 12 mm asociado a una o más banderas rojas. (16) Sin embargo, en nuestro trabajo, 17 pacientes (10 %) con diagnóstico de AC-TTR, no tenían aumento del espesor del SIV o banderas rojas.

Tabla 1. Características basales de ambos grupos y variables analizadas en el modelo univariado

	AC-TTR (n = 171)	no AC-TTR (n = 171)	p
Variables clínicas			
Edad (años)	82 (76-86)	82 (75-87)	0,820
Sexo masculino	155 (90%)	95 (55%)	< 0,001
Hipertensión arterial	133 (78%)	138 (80%)	0,505
Diabetes	29 (17%)	47 (27%)	0,019
Dislipidemia	104 (60%)	110 (64%)	0,502
Tabaquismo	72 (42%)	92 (53%)	0,031
Antecedentes coronarios	36 (21%)	71 (42%)	< 0,001
Canal medular estrecho	8 (5%)	2 (1%)	0,054
Fibrilación auricular	89 (52%)	101 (59%)	0,191
Ruptura del bíceps*	0	0	
TCB*	43 (25%)	3 (2%)	< 0,001
IC FEVI ≥ 50%*	44 (26%)	102 (59%)	< 0,001
IC FEVI <50%*	54 (32%)	39 (23%)	0,068
Hipotensión - normotensión* +	4 (2%)	2 (1%)	0,410
Disfunción autonómica*	4 (2%)	0	-
Polineuropatía periférica*	9 (5%)	0	-
Implante de MCP*	44 (26%)	53 (31%)	0,283
Antecedente familiar *	0	0	-
Hematomas en piel*	0	0	-
Variables electrocardiográficas			
Microvoltaje *	26 (15%)	28 (16%)	0,766
Patrón de seudoinfarto*	54 (32%)	48 (28%)	0,478
BAV*	42 (25%)	22 (13%)	0,005
BCRI	47 (27%)	48 (28%)	0,903
BCRD	22 (13%)	20 (12%)	0,741
Variables ecocardiográficas			
SIV <12 mm	4 (2%)	57 (33%)	< 0,001
SIV ≥12 y <16 mm	67 (39%)	86 (50%)	0,038
SIV ≥16 mm	100 (58%)	28 (16%)	< 0,001
SIV (mm)	16,6 (16,1-17,2)	13,3 (12,6-14,1)	< 0,001
AI dilatación leve (35 a 41 mL/m ²)	61 (36%)	45 (26%)	0,061
AI dilatación moderada (42 a 48 mL/m ²)	55 (32%)	44 (26%)	0,189
AI dilatación severa (>48 mL/m ²)	27 (16%)	69 (40%)	< 0,001
Relación E/e' ≥ 15	77 (45%)	61 (36%)	0,077
FEVI >50%	90 (53%)	107 (63%)	0,062
EAo grave*	8 (5%)	44 (26%)	< 0,001
Patrón de relajación normal	16 (9%)	38 (22%)	0,002
Patrón de disfunción diastólica prolongado (grado I)	41 (24%)	68 (39%)	0,003
Patrón de disfunción diastólica seudonormal (grado II)	38 (22%)	15 (9%)	0,001
Patrón de disfunción diastólica restrictivo (grado III)	58 (34%)	1 (<1%)	< 0,001
Patrón de relajación indeterminado	18 (11%)	49 (28%)	< 0,001
0 banderas rojas	14 (8%)	8 (5%)	0,260
1 bandera roja	63 (37%)	75 (44%)	0,185
2 banderas rojas	69 (40%)	54 (32%)	0,909
3 banderas rojas	22 (13%)	26 (15%)	0,533
4 banderas rojas	2 (1%)	8 (5%)	0,054
5 banderas rojas	1 (<1%)	0	-

AC-TTR: amiloidosis cardíaca por transtiretina; AI: aurícula izquierda; BAV: Bloqueo aurículo-ventricular; BCRD: bloqueo completo de rama derecha; BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; EAo: estenosis aórtica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; MCP: marcapasos; SIV:septum interventricular; TCB: túnel carpiano bilateral

*se señalan las banderas rojas.

+ en pacientes previamente hipertensos o que ya no requieren medicación antihipertensiva.

Variable	OR	IC 95%	p
Sexo masculino	7,9	(3,6-17,1)	<0,001
TCB	24,4	(6,0-97,8)	<0,001
FEVI >50%	1,2	(0,4-4,2)	0,682
BAV	0,6	(0,1-3,1)	0,632
SIV≥16mm	3,6	(1,8-7,1)	<0,001
AI dilatación severa	0,1	(0,1-0,2)	0,042
EAO grave	0,1	(0,1-0,4)	<0,001
Patrón de relajación normal	0,3	(0,1-0,8)	0,014
Patrón de relajación prolongado	2,6	(0,9-7,3)	0,076
Patrón de relajación seudonormal	4,1	(1,2- 12,9)	0,017
Patrón de relajación restrictivo	10,3	(7,2-23,4)	0,034
Patrón de relajación indeterminado	0,2	(0,1-1,22)	0,083

Tabla 2. Análisis multivariado

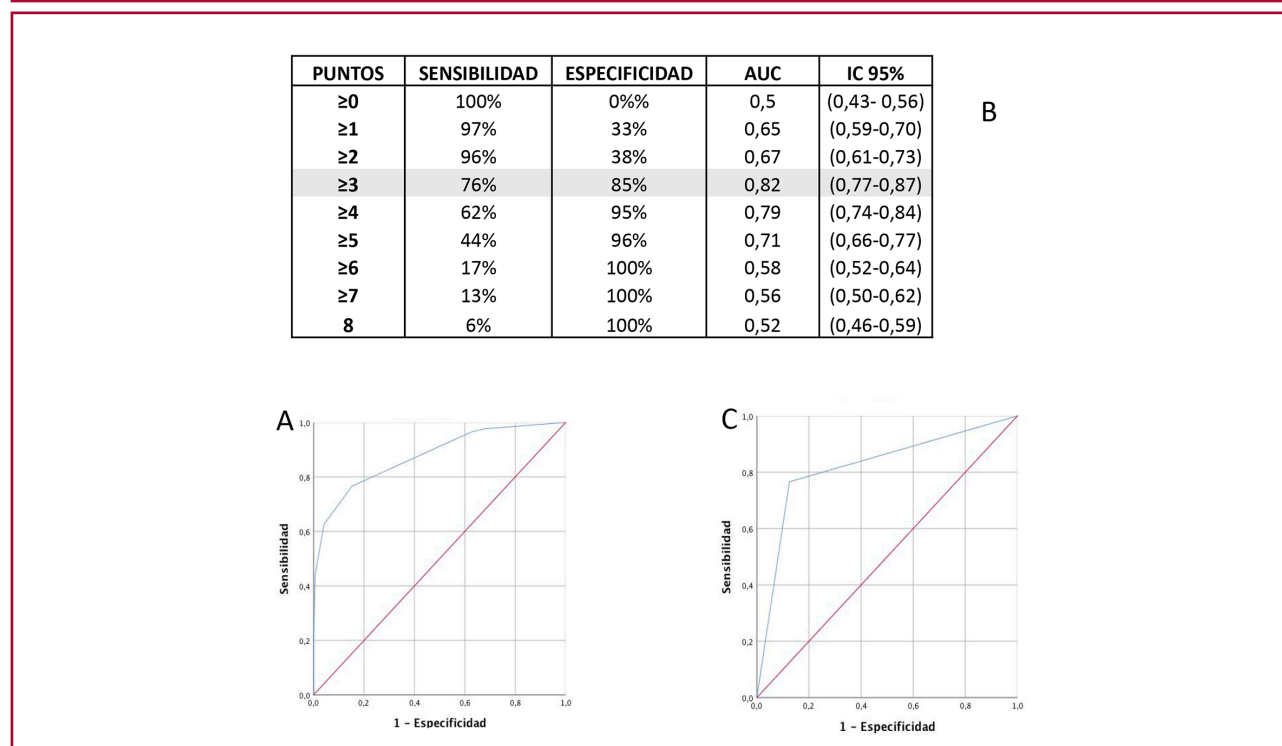
AI: aurícula izquierda ;BAV: Bloqueo aurículo-ventricular; EAO: estenosis aórtica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SIV:septum interventricular; TCB: túnel carpiano bilateral

Variable	Puntos	Predicción	OR (IC 95%)	p
MasCulino	2 puntos	→←	7,9 (3,6-17,1)	<0,001
TCB	3 puntos	→←	24,4 (6,0-97,8)	<0,001
AumenTo del espesor SIV≥ 16mm	1 puntos	→←	3,6 (1,8- 7,1)	<0,001
PAtrón de Relajación seudonormal o restrictivo	2 puntos	→←	12,7 (6,1-26,3)	<0,001

Tabla 3. Variables identificadas como predictores en el score deteCTAR

SIV: septum interventricular; TCB: túnel carpiano bilateral

Fig. 1. (A) Curva ROC del modelo de predicción; (B) Sensibilidad, especificidad y AUC según cada puntaje; (C) Curva ROC del valor 3 en la escala de puntuación. AUC: área bajo la curva



Si bien la presencia de AC-TTR en pacientes que no presentan engrosamiento del SIV no está tan ampliamente difundida, un trabajo encontró una prevalencia de la enfermedad del 5 % en pacientes con IC-FEp y SIV <12 mm. (17) Esto podría explicarse de manera análoga a lo que ocurre con la cascada isquémica, en que los métodos moleculares pueden detectarla incluso antes de que se hagan evidentes cambios en el electrocardiograma, alteraciones de la motilidad o síntomas.

Ambos fenómenos (isquemia miocárdica y AC-TTR) tienen un largo período subclínico, en el cual el diagnóstico precoz es fundamental para cambiar el pronóstico de la enfermedad. (18)

Posiblemente, en el caso de la AC-TTR, si esperamos a reunir más condiciones de sospecha (mayor espesor del SIV o mayor número de banderas rojas), el diagnóstico se logre con la enfermedad más avanzada y con un daño miocárdico ya establecido. A esto debe sumarse que los nuevos fármacos aprobados en nuestro país no remueven los depósitos miocárdicos de amiloide, sino que estabilizan a la molécula de TTR para evitar su disgregación, evitando así su mayor acumulación. Todo esto nos lleva a la necesidad de tratar de establecer un diagnóstico precoz, incluso

antes de que se haga evidente el aumento del espesor del SIV. (19)

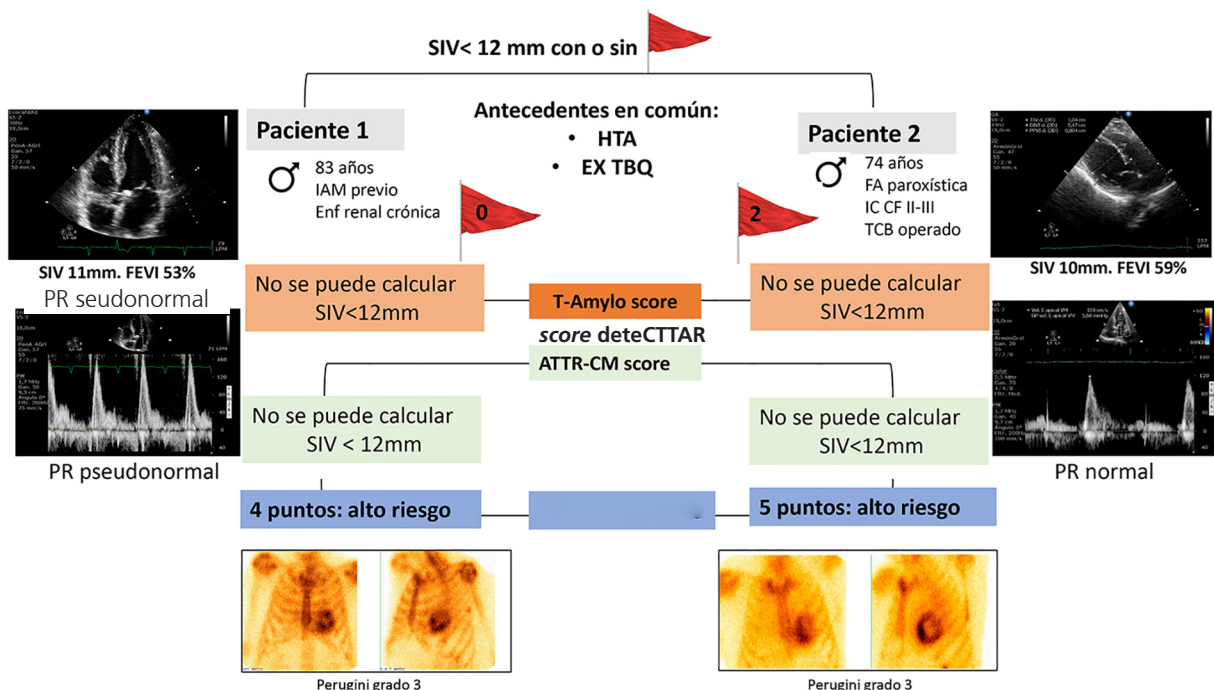
De manera que el *score* deteCTAR podría resultar más abarcativo que el T-Amylo *score* y el ATTR-CM *score*, ya que pudo discriminar el riesgo entre los pacientes de padecer AC-TTR, independientemente de si cumplían o no con las señales de alarma clásicas para la sospecha y del valor de la FEVI (Fig. 2 y 3).

Es sabido que el CC con fosfonatos presenta una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico no invasivo de AC-TTR. Sin embargo, no existe actualmente acuerdo en la bibliografía acerca de cuándo es apropiado realizarlo.

Algunas guías proponen que debiera llevarse a cabo directamente en ciertos escenarios clínicos, sin necesidad de aplicar escalas de puntuación que determinen el riesgo de cada paciente. Para otras el CC debería solicitarse solo ante la existencia de aumento del espesor del SIV asociada a una o más banderas rojas, IC-FEp o EAo grave. (20-23)

Si bien entre los pacientes mayores de 65 años con IC-FEp y EAo grave es más frecuente encontrar AC-TTR que en la población general, estas variables no mostraron por sí solas, ser predictores de la enfermedad. (2-5, 24-26)

Fig. 2. Pacientes sin aumento del espesor del SIV con diagnóstico de AC-TTR. El paciente 1 además, no presentaba banderas rojas y el paciente 2 presentaba dos banderas rojas. Se compararon las tres escalas de puntuación para evaluación de riesgo de padecer AC-TTR. Tanto en el T-Amylo *score* como en el ATTR-CM *score* no es posible determinar el riesgo debido al SIV < 12 mm. Mientras que el *score* deteCTAR, identificó a ambos pacientes como alto riesgo de padecer la enfermedad.



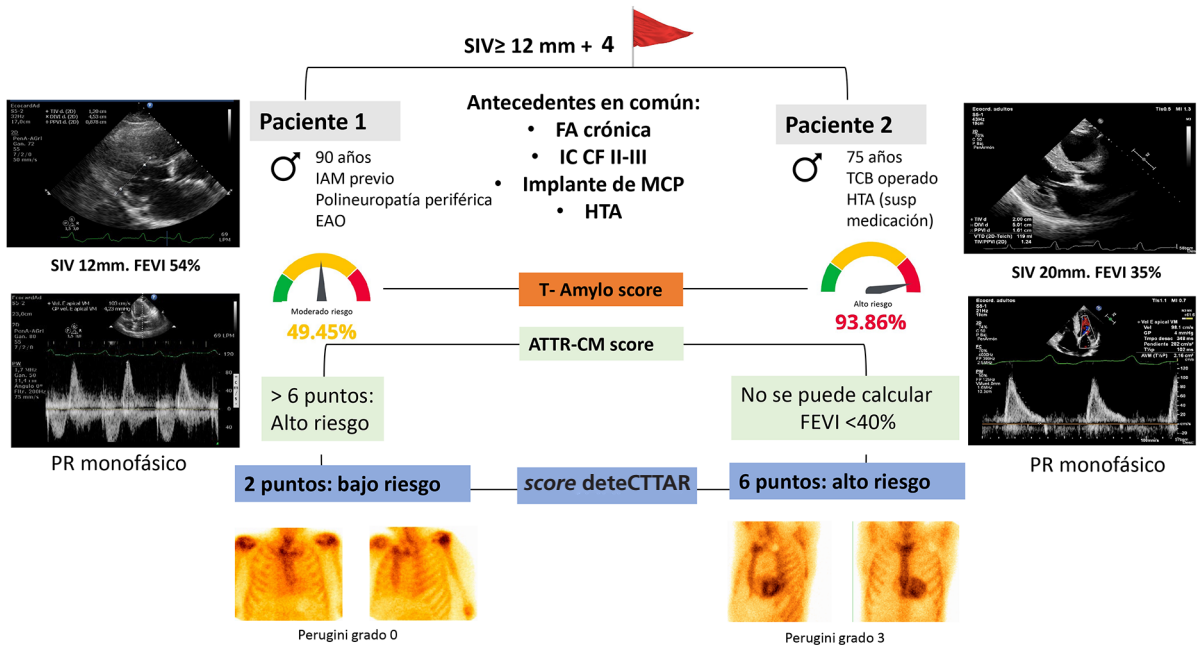
FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca; PR: patrón de relajación; SIV: septum interventricular; TCB: túnel carpiano bilateral; susp: suspendida

En cuanto al espesor del SIV, no cabe duda de que si está gravemente aumentado, la diferencia que pudiera existir en la medición entre diferentes operadores o equipos no tendría demasiada repercusión. Sin embargo, en valores cercanos a 12mm, un error en la medición (por mala técnica, mala ventana acústica o poca experiencia del operador) según las escalas de

puntuación vigentes hasta el momento, significaría descartar la sospecha diagnóstica de AC-TTR.

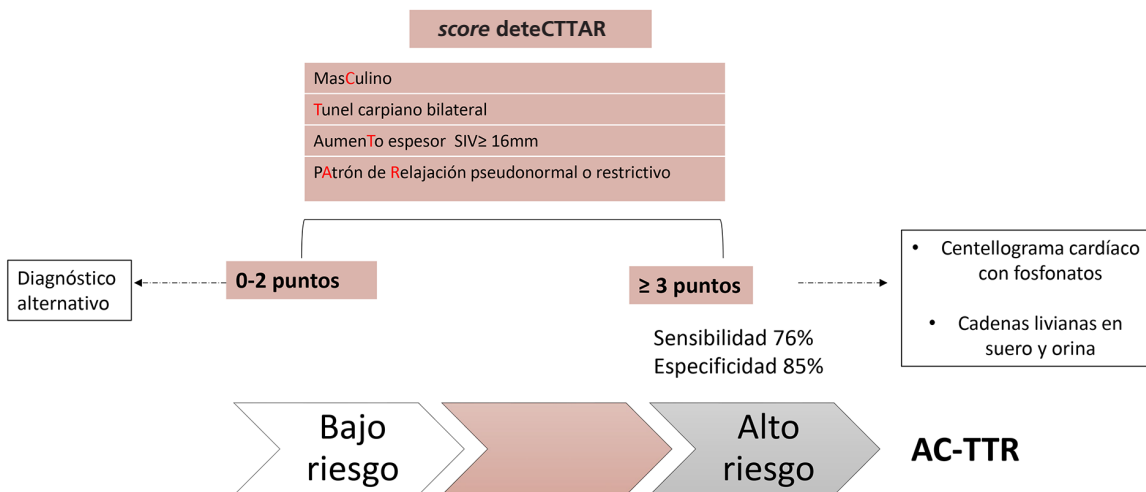
Previamente a los scores ATTR-CM y T-Amylo, se publicaron otros modelos de predicción pero que, a diferencia de éstos, sólo incluían parámetros ecocardiográficos y/o electrocardiográficos. (27,28) Sin embargo, en nuestro trabajo, la mayoría de las variables incluidas

Fig. 3. Pacientes con aumento del espesor del SIV y 4 banderas rojas. Se compararon las tres escalas de puntuación para evaluación de riesgo de padecer AC-TTR. En el caso del paciente 1 (AC-TTR negativo), el T-Amylo score predijo un riesgo intermedio de padecer la enfermedad, el ATTR-CM score un riesgo alto, mientras que el score deteCTTAR, bajo riesgo. En el caso del paciente 2, el T-Amylo score y el score deteCTTAR predijeron un alto riesgo de padecer la enfermedad mientras que el ATTR-CM score no pudo aplicarse por el grado de deterioro de la FEVI.



EAO: estenosis aórtica; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca; MCP: marcapasos; PR: patrón de relajación; SIV: septum interventricular; TCB: túnel carpieno bilateral; susp: suspendida

Fig. 4. Algoritmo diagnóstico propuesto según el score deteCTTAR



AC-TTR: amiloidosis cardiaca por transtiretina; SIV: septum interventricular

en estos modelos, no resultaron predictores de AC-TTR, a excepción del patrón de relajación y el espesor del SIV.

En cuanto a los antecedentes clínicos, incluidas las banderas rojas tales como disautonomía, polineuropatía periférica, hipotensión-normotensión, etc., el único que mostró relación con el diagnóstico fue padecer TCB.

En nuestro *score* una puntuación ≥ 3 aumenta considerablemente el riesgo de padecer AC-TTR, por lo que solo en estos casos estaría indicado realizar un CC con fosfonatos. En aquellos pacientes con un puntaje entre 0-2, no sería necesario realizarlo, debiendo considerarse un diagnóstico alternativo (Fig. 4). Si la sospecha clínica persiste, podría optarse por realizar una resonancia magnética cardíaca, ya que su alto valor predictivo negativo, descartaría finalmente la enfermedad.

Según nuestra escala, la sola presencia de TCB (3 puntos), sería condición suficiente para solicitar un CC con fosfonatos. En estos casos en particular, debe considerarse el tiempo desde el diagnóstico y/o cirugía, ya que la infiltración del nervio mediano por amiloide suele preceder a la afectación cardíaca en 5 a 9 años. De manera que un CC negativo puede no excluir la enfermedad si fue realizado en forma temprana, por lo que sería adecuado un seguimiento cardiológico estricto. (29)

Debe destacarse que el mayor desafío que encuentran todas las escalas de puntuación para AC-TTR son los pacientes con MCH. En el diagnóstico diferencial con esta entidad, la experiencia del médico a la hora de la sospecha resulta fundamental, ya que la epidemiología, los antecedentes familiares y la mayoría de las veces el electrocardiograma, pueden contribuir a diferenciarlas, sin necesidad de aplicar las escalas.

El *score* deteCTTAR constituye la primera escala para la predicción de AC-TTR desarrollada con pacientes de nuestro país. Puede ser aplicado en el consultorio a cualquier paciente sin la necesidad de esperar a reunir condiciones (banderas rojas) que puedan demorar el diagnóstico, utilizando datos extraídos del interrogatorio y de un ecocardiograma basal.

Limitaciones

El diseño del estudio fue unicéntrico, retrospectivo, con una base de datos relativamente pequeña, por lo que podría existir un sobreajuste del modelo.

El bajo número de pacientes genera que los IC 95 % de algunos predictores sean muy amplios, lo cual implica menor precisión en la predicción.

Si bien nuestros datos son alentadores, requieren de una validación externa en el futuro con una muestra mayor de pacientes.

CONCLUSIONES

La presencia de un aumento del espesor del SIV asociado a una o más banderas rojas no fue condición necesaria para el diagnóstico de AC-TTR.

El modelo de predicción obtenido permitió desarrollar una escala de puntuación que demostró una alta

sensibilidad y especificidad para orientar fuertemente el diagnóstico de AC-TTR.

Una puntuación ≥ 3 en el *score* deteCTTAR, aumenta considerablemente el riesgo de padecer AC-TTR.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

(Ver formularios de conflicto de intereses de los autores en la web)

Financiamiento

El presente trabajo no contó con financiamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2451-66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.075>.
- Aimo A, Merlo M, Porcari A, Georgiopoulos G, Pagura L, Vergaro G, et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur J Heart Fail* 2022;24:2342-51. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2532>.
- Nitsche C, Scully PR, Patel KP, Kammerlander AA, Koschutnik M, Dona C, et al. Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:128-39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.006>.
- Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khaliq OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;38:2879-87. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx350>.
- Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2014;2:113-22. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.11.004>.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circ* 2016;133:2404-12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>.
- García-Pavía 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;42:1554-68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>.
- Miller EJ, Campisi R, Shah N, Slart R, Bathia K, Einstein A, et al. Radiopharmaceutical supply disruptions and the use of ^{99m}Tc-hydroxymethylene diphosphonate as an alternative to ^{99m}Tc-pyrophosphate for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis: An ASNC Information Statement. *J Nucl Cardiol* 2022;29:2748-60. <https://doi.org/10.1007/s12350-022-03059-5>.
- Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1076-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.073>.
- Klein AL, Hatle LK, Taliercio CP, Oh JK, Kyle RA, Gertz MA, et al. Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis. A Doppler echocardiography study. *Circ* 1991;83:808-16. <https://doi.org/10.1161/01.cir.83.3.808>.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>.

12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;3:233-71. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
13. Osiak K, Elnazir P, Walocha JA, Pasternak A. Carpal tunnel syndrome: state-of-the-art review. *Folia Morphol (Warsz)* 2022;81:851-62. <https://doi.org/10.5603/FM.a2021.0121>
14. Davies DR, Redfield MM, Scott CG, Minamisawa M, Grogan M, Dispenzieri A, et al. A Simple Score to Identify Increased Risk of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol* 2022;7:1036-44. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.1781>
15. González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, Quarta CC, de Haro-Del Moral FJ, Milandri A, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J* 2017;38:1895-04. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx043>
16. Arana-Achaga X, Goena-Vives C, Villanueva-Benito I, Solla-Ruiz I, Rengel Jimenez A, Gaspar TI, et al. Development and Validation of a Prediction Model and Score for Transthyretin Cardiac Amyloidosis Diagnosis: T-Amylo. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;16:1567-80. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2023.05.002>
17. Devesa A, Cambor Blasco A, Pello Lázaro AM, Askari E, Lapeña G, Gómez Talavera S, et al. Prevalence of transthyretin amyloidosis in patients with heart failure and no left ventricular hypertrophy. *ESC Heart Fail* 2021;8:2856-65. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13360>
18. Bullock-Palmer, R.P. Diagnosing cardiac amyloidosis: A wealth of new possibilities with nuclear cardiac imaging. *J Nucl Cardiol* 2021;28:219-24. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01740-w>
19. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>
20. 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;26:2065-123. <https://doi.org/10.1161/HCI.0000000000000029>
21. 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 2 of 2-Diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Nucl Cardiol*. 2020;27:659-73. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01761-5>
22. Kittleson M, Ruberg F, Ambardekar A, Brannagan T, Cheng R, Clarke J, 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;81:1076-126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.022>
23. 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;42:1554-68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>
24. Hahn VS, Yanek LR, Vaishnav J, Ying W, Vaidya D, Lee YZJ, et al. Endomyocardial Biopsy Characterization of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Prevalence of Cardiac Amyloidosis. *JACC Heart Fail* 2020;89:712-24. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.04.007>
25. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585-94. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv338>
26. AbouEzzeddine OF, Davies DR, Scott CG, Fayyaz AU, Askew JW, McKie PM, et al. Prevalence of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2021;6:1267-74. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3070>
27. 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;13:909-20. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.10.011>
28. Goto S, Mahara K, Beussink-Nelson L, Ikura H, Katsumata Y, Endo J, et al. Artificial intelligence-enabled fully automated detection of cardiac amyloidosis using electrocardiograms and echocardiograms. *Nat Commun* 2021;12:2726. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22877-8>
29. Milandri A, Farioli A, Gagliardi C, Longhi S, Salvi F, Curti S, et al. Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. *Eur J Heart Fail* 2020;22:507-15. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1742>



Disponible en:

<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=305382840004>

Cómo citar el artículo

Número completo

Más información del artículo

Página de la revista en redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de revistas científicas de Acceso Abierto diamante
Infraestructura abierta no comercial propiedad de la
academia

Magali Y. Gobbo, Alejandro H. Meretta, María V. Carveli,
Pablo F. Elissamburu, Ana Spaccavento, Mariana Corneli,
Daniel Rosa, Juan P. Costabel, Néstor A. Pérez Baliño,
Osvaldo H. Masoli

**Amiloidosis cardíaca por transtiretina. Desarrollo de un
modelo de predicción y escala de puntuación para el
diagnóstico: score deteCTAR
Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Development of a
Prediction Model and Scoring Scale for Diagnosis: the
deteCTAR Score**

Revista argentina de cardiología
vol. 92, núm. 6, p. 420 - 428, 2024
Sociedad Argentina de Cardiología,
ISSN: 0034-7000
ISSN-E: 1850-3748

DOI: <https://doi.org/10.7775/rac.es.v92.i6.20838>