



**Revista Argentina de Cardiología**  
**Argentine Journal of Cardiology**

Abril 2025 | Vol. 93 SUPL. 4

ISSN 0034-7000

[www.rac.sac.org.ar](http://www.rac.sac.org.ar)

# **Consenso de Diagnóstico y Tratamiento de la Cardiopatía Amiloidótica**

**SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA**



# REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

## COMITÉ EDITOR

### Director

JORGE THIERER  
Instituto Universitario CEMIC, CABA

### Director Adjunto

CLAUDIO C. HIGA  
Hospital Alemán, CABA

### Directores Asociados

ERNESTO DURONTO  
Fundación Favalaro, CABA  
JUAN PABLO COSTABEL  
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, CABA  
WALTER M. MASSON  
Instituto Universitario Hospital Italiano, CABA  
JAVIER GUETTA  
Instituto Universitario CEMIC, CABA  
GASTÓN RODRÍGUEZ GRANILLO  
Instituto Médico ENERI, Clínica La Sagrada Familia (CABA)  
SANDRA SWIESZKOWSKI  
Hospital de Clínicas José de San Martín, CABA

### Delegado por la SAC

CHRISTIAN SMITH  
Hospital Felipe Arnedo, Clorinda, Formosa

### Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ  
Universidad de Buenos Aires

### Vocales

MARIANO FALCONI  
Instituto Universitario Hospital Italiano, CABA  
LUCRECIA BURGOS  
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, CABA  
JOSÉ LUIS BARISANI  
Hospital Presidente Perón, Avellaneda, Buenos Aires  
JORGE CARLOS TRAININI  
Hospital Presidente Perón, Avellaneda, Buenos Aires  
GUILLERMO ERNESTO LINIADO  
Hospital Argerich, CABA  
ELIÁN GIORNANO  
Clínica Las Condes, Santiago de Chile  
MARIANO TREVISÁN  
Sanatorio San Carlos, Bariloche, Río Negro  
BIBIANA MARÍA DE LA VEGA  
Hospital Zenón Santillán, Universidad Nacional de Tucumán

### Consultor en Estadística, Buenos Aires

JAVIER MARIANI  
Hospital El Cruce, Buenos Aires

### Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING

## COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)  
GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)  
JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

## COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)  
University of Perugia School of Medicine, Perugia  
ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU.)  
Masonic Medical Research Laboratory  
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU.)  
Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of Medicine  
BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)  
Queen's University, Kingston  
BAZÁN, MANUEL (CUBA)  
INCOR, La Habana  
BLANKSTEIN, RON  
Harvard Medical School (EEUU)  
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)  
Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona  
CABO SALVADOR, JAVIER  
Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de Madrid UDIMA (ESPAÑA)  
CAMM, JOHN (GRAN BRETAÑA)  
British Heart Foundation, St. George's University of London  
CARRERAS COSTA, FRANCESC (ESPAÑA)  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona  
CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)  
Pompidou Hospital, University of Paris Descartes, Paris  
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU.)  
UCSD Medical Center, San Diego, California  
DI CARLI, MARCELO (EE.UU.)  
Harvard Medical School, Boston, MA  
EVANGELISTA MASIP, ARTURO (ESPAÑA)  
Instituto Cardiológico, Quirónsalud-Teknon, Barcelona  
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU.)  
Lankenau Medical Center, Medical Science Building, Wynnewood, PA  
FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU.)  
Indiana University School of Medicine, Indianapolis  
FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)  
University of Alberta, Edmonton, Alberta  
FERRARIO, CARLOS (EE.UU.)  
Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem  
FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)  
Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust and Imperial College London  
FUSTER, VALENTIN (EE.UU.)  
The Mount Sinai Medical Center, New York  
GARCÍA FERNÁNDEZ, MIGUEL ÁNGEL (ESPAÑA)  
Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina  
JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)  
Department of Cardiology, A Coruña University Hospital, La Coruña  
KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)  
St. George's University of London, Cardiovascular Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London  
KHANDERIA, BIJOY (EE.UU.)  
Aurora Cardiovascular Services  
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU.)  
Duke University Medical Center, Durham  
LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)  
Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación La Paz, Madrid  
LUSCHER, THOMAS (SUIZA)  
European Heart Journal, Zurich Heart House, Zürich, Switzerland  
MARZILLI, MARIO (ITALIA)  
Cardiothoracic Department, Division of Cardiology, University Hospital of Pisa  
MAURER, GERALD (AUSTRIA)  
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg  
MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)  
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig  
NANDA, NAVIN (EE.UU.)  
University of Alabama at Birmingham, Birmingham  
NEUBAUER, STEFAN  
University of Oxford and John Radcliffe Hospital (GRAN BRETAÑA)  
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)  
Department of Cardiology, Stavanger University Hospital, Stavanger  
PALACIOS, IGOR (EE.UU.)  
Massachusetts General Hospital  
PANZA, JULIO (EE.UU.)  
MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC  
PICANO, EUGENIO (ITALIA)  
Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa  
PINSKI, SERGIO (EE.UU.)  
Cleveland Clinic Florida  
RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)  
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen  
SERRUYS, PATRICK W.  
Imperial College (GRAN BRETAÑA)  
SICOURI, SERGE (EE.UU.)  
Masonic Medical Research Laboratory, Utica  
THEROUX, PIERRE (CANADÁ)  
University of Toronto, Ontario  
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)  
Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti  
VENTURA, HÉCTOR (EE.UU.)  
Ochsner Clinical School-The University of Queensland School of Medicine, New Orleans  
WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)  
University of Calgary, Calgary, Alberta  
ZIPES, DOUGLAS (EE.UU.)  
Indiana University School of Medicine, Indianapolis

## SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

## COMISIÓN DIRECTIVA

### Presidente

PABLO G. STUTZBACH

### Presidente Electo

SERGIO BARATTA

### Vicepresidente 1°

MIRTA DIEZ

### Vicepresidente 2°

RICARDO LEÓN DE LA FUENTE

### Secretario

SANDRA SWIESZKOWSKI

### Tesorero

JUAN PABLO COSTABEL

### Prosecretario

IVÁN CONSTANTIN

### Protesorero

YANINA CASTILLO COSTA

### Vocales Titulares

GABRIELA SONIA ZEBALLOS  
KAREN WAISTEN  
MARIANA CORNELLI

### Vocal Suplentes

MIRIAM GEORGINA DÍAZ  
CLAUDIA GABRIELA BUCAY  
FEDERICO JOSÉ LANDETA  
JORGE GUSTAVO ALLIN

### Presidente Anterior

VÍCTOR MAURO

## Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 ISSN 1850-3748 versión electrónica - Registro de la Propiedad Intelectual en trámite

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

## VOL 93 SUPLEMENTO 4 2025

### Dirección Científica y Administración

Azcúenaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar

Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

---

# CONSENSO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA CARDIOPATÍA AMILOIDÓTICA

## SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS

### Directores

Juan Pablo Costabel<sup>MTSAC</sup> y Diego Pérez de Arenaza<sup>MTSAC</sup>

### Secretarios

Franco Nicolás Ballari y Santiago Decotto

### Comité revisor

Mirta Diez<sup>MTSAC</sup>, Hugo Omar Grancelli<sup>MTSAC</sup>, José Luis Barisani<sup>MTSAC</sup>,  
Alberto Fernández<sup>MTSAC</sup>, Enrique Fairman<sup>MTSAC</sup>

### Autores

Sergio Baratta<sup>MTSAC</sup>  
Lucrecia Secco<sup>MTSAC</sup>  
Lucrecia María Burgos<sup>MTSAC</sup>  
Alejandro Horacio Meretta<sup>MTSAC</sup>  
Santiago Luis Del Castillo<sup>MTSAC</sup>  
Alejandro Quiroga<sup>MTSAC</sup>  
Marianna Silvia Guerchicoff Lemcke  
Víctor Daniel Darú<sup>MTSAC</sup>  
Miguel Cerdá<sup>MTSAC</sup>  
Gisela Streitenberger<sup>MTSAC</sup>  
Erika Bárbara Brulc  
Pablo Fernando Elissamburu<sup>MTSAC</sup>  
Guillermina Remaggi

Elsa Mercedes Nucifora  
María Inés Sosa Liprandi<sup>MTSAC</sup>  
Luis Ignacio Mondragón  
Ricardo Speranza,  
Roxana Campisi<sup>MTSAC</sup>  
José Ignacio Trucco  
Mariano Daniel Estofán  
Nicolás Caruso<sup>MTSAC</sup>  
Jorge Casas<sup>MTSAC</sup>  
Josefina Belén Parodi  
Luis Enrique Gómez  
Rocío Blanco

Federico Landeta<sup>MTSAC</sup>  
Fabio Barroso  
Soledad Saez  
María Celeste Carrero<sup>MTSAC</sup>  
Carolina Azcona  
Eduardo Ortuño Campos  
Carlos Arias  
Mercedes María Juárez Aráoz  
Nicolás Atamañuk<sup>MTSAC</sup>  
Alejandro Hita<sup>MTSAC</sup>  
Patricia Sorroche

### Por ACN

Santiago Lynch<sup>MTSAC</sup>, Ramiro García Manghi

### Coordinación editorial

Patricia López Dowling

# CONSENSO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA CARDIOPATÍA AMILOIDÓTICA

## SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

### ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS

#### **Director**

Mario Spennato<sup>MTSAC</sup>

#### **Sub-Director**

Santiago Lynch<sup>MTSAC</sup>

#### **Secretaria**

Guadalupe Pagano

#### **Vocales**

Gustavo Castiello<sup>MTSAC</sup>

Ramiro García Manghi

Paola Rojas

#### **Comité Asesor**

Sebastián Peralta<sup>MTSAC</sup>

Maximiliano de Abreu<sup>MTSAC</sup>

Gustavo Giunta<sup>MTSAC</sup>

*Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta. La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar, los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.*



# Índice

---

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Introducción .....                                                                         | 1  |
| Clases de recomendación y niveles de evidencia .....                                       | 1  |
| Fisiopatología y formas de amiloidosis cardíaca .....                                      | 1  |
| Herramientas diagnósticas .....                                                            | 3  |
| - Electrocardiograma.....                                                                  | 3  |
| - Ecocardiograma Doppler transtorácico.....                                                | 4  |
| - Resonancia magnética cardíaca .....                                                      | 7  |
| - Medicina nuclear .....                                                                   | 8  |
| - Marcadores bioquímicos.....                                                              | 10 |
| - Estudio genético.....                                                                    | 12 |
| - Biopsia de tejidos.....                                                                  | 12 |
| Algoritmo diagnóstico de la cardiopatía amiloidótica.....                                  | 13 |
| Métodos de estratificación y pronóstico en cardiopatía amiloidótica por transtiretina .... | 15 |
| Tratamientos específicos de la cardiopatía amiloidótica por transtiretina.....             | 16 |
| Seguimiento de la cardiopatía amiloidótica por transtiretina.....                          | 20 |
| Seguimiento de pacientes con genotipo positivo .....                                       | 21 |
| Visión general, estratificación y pronóstico de la CA-AL.....                              | 22 |
| Tratamiento de la cardiopatía amiloidótica por cadenas livianas .....                      | 23 |
| Tratamiento de otras formas de amiloidosis .....                                           | 25 |
| Tratamiento de soporte .....                                                               | 25 |
| - Complicaciones eléctricas .....                                                          | 25 |
| - Valvulopatías.....                                                                       | 28 |
| - Insuficiencia cardíaca .....                                                             | 29 |
| Afectación neuropática.....                                                                | 32 |
| Afectación gastrointestinal.....                                                           | 34 |
| Trastornos traumatológicos.....                                                            | 35 |
| Afectaciones renales .....                                                                 | 36 |
| Bibliografía .....                                                                         | 36 |

---

## Abreviaturas

|               |                                                               |            |                                                     |
|---------------|---------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------|
| <b>AL</b>     | amiloidosis por cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal | <b>FLC</b> | cadenas livianas libres (Free light chains)         |
| <b>ATTR</b>   | amiloidosis por transtiretina                                 | <b>HVI</b> | hipertrofia ventricular izquierda                   |
| <b>ATTRv</b>  | amiloidosis por transtiretina variante o mutada               | <b>IFE</b> | inmunofijación electroforética                      |
| <b>ATTRwt</b> | amiloidosis por transtiretina <i>wild type</i>                | <b>Pn</b>  | péptidos natriuréticos                              |
| <b>BB</b>     | betabloqueantes                                               | <b>PNA</b> | polineuropatía amiloidótica                         |
| <b>BEM</b>    | biopsia endomiocárdica                                        | <b>PNA</b> | TTRv: polineuropatía amiloidótica variante o mutada |
| <b>CA</b>     | cardiopatía amiloidótica                                      | <b>RMC</b> | resonancia magnética cardíaca                       |
| <b>CA-AL</b>  | cardiopatía amiloidótica por cadenas livianas                 | <b>RTG</b> | realce tardío de gadolinio                          |
| <b>CA-TTR</b> | cardiopatía amiloidótica por transtiretina                    | <b>SIA</b> | <i>septo</i> interauricular                         |
| <b>dFLC</b>   | diferencia de cadenas livianas libres                         | <b>SL</b>  | <i>strain</i> longitudinal                          |
| <b>E Ao</b>   | estenosis aórtica                                             | <b>SLG</b> | <i>strain</i> longitudinal global                   |
| <b>ETE</b>    | ecocardiograma transesofágico                                 | <b>Tn</b>  | troponina                                           |
| <b>ETT</b>    | ecocardiograma Doppler transtorácico                          | <b>VD</b>  | ventrículo derecho                                  |
| <b>FA</b>     | fibrilación auricular                                         | <b>VEC</b> | volumen extracelular                                |
| <b>FE</b>     | fracción de eyección                                          | <b>VI</b>  | ventrículo izquierdo                                |

# Consenso de Diagnóstico y Tratamiento de la Cardiopatía Amiloidótica

## INTRODUCCIÓN

La cardiopatía amiloidótica (CA) es una enfermedad progresiva y desafiante, caracterizada por el depósito anómalo de proteínas amiloides en el tejido cardíaco, lo que provoca un deterioro significativo en la función del corazón. En los últimos años, los avances en diagnóstico, pronóstico y tratamiento han mejorado considerablemente nuestra comprensión de esta patología. Estos desarrollos han permitido una detección más temprana y precisa, así como la implementación de estrategias terapéuticas más efectivas, lo que ha incrementado notablemente las perspectivas y la calidad de vida de los pacientes afectados.

Consciente de la importancia de estos avances, la Sociedad Argentina de Cardiología se ha comprometido a desarrollar un consenso actualizado sobre el manejo de la CA. Este esfuerzo es esencial para garantizar un enfoque estandarizado y basado en la evidencia en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes. La colaboración multidisciplinaria y la integración de los últimos avances científicos y terapéuticos son clave para optimizar los resultados clínicos. Además, un consenso actualizado no solo mejora la práctica clínica, sino también facilita la identificación de lagunas en el conocimiento y áreas que requieren mayor investigación, impulsando así la innovación continua en el manejo de esta compleja enfermedad.

## CLASES DE RECOMENDACIÓN Y NIVELES DE EVIDENCIA

Se detallan el grado de consenso y los niveles de evidencia alcanzados para establecer las recomendaciones finales que se basaron en el reglamento del Área de Normatización y Consensos de la Sociedad Argentina de Cardiología y fueron sometidos a votación entre todos los autores participantes de este documento.

### Clases de recomendación

- Clase I: condiciones para las cuales hay evidencia y/o acuerdo general en que el tratamiento/procedimiento es beneficioso, útil y eficaz.
- Clase II: evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad, eficacia del método, procedimiento y/o tratamiento.
  - Clase IIa: el peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.
  - Clase IIb: la utilidad/eficacia está menos establecida.
  - Clase III: evidencia o acuerdo general de que el tratamiento método/procedimiento no es útil/eficaz y en algunos casos puede ser perjudicial.

***La elaboración de las recomendaciones contempló la accesibilidad a los tratamientos/procedimientos así como el análisis de costo-efectividad de estos si estuvieran disponibles.***

### Niveles de evidencia

- Nivel de evidencia A: evidencia sólida, proveniente de estudios clínicos aleatorizados o de cohortes con diseño adecuado para alcanzar conclusiones estadísticamente correctas y biológicamente significativas.
- Nivel de evidencia B: datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados.
- Nivel de evidencia C: consenso de opinión de expertos.

## FISIOPATOLOGÍA Y FORMAS DE AMILOIDOSIS CARDÍACA

El término amiloidosis se refiere a un grupo de enfermedades en las que proteínas, normalmente solubles, se pliegan de manera incorrecta y se agregan en los espacios extracelulares en forma de fibrillas insolubles, generando daño y disfunción en los órganos o tejidos donde se depositan. Cada tipo de amiloidosis se caracteriza por la agregación de un tipo específico de proteína o péptido, y hasta la fecha se han identificado más de 30 proteínas amiloidogénicas (1). A pesar de la diversidad en secuencias y estructuras de las proteínas implicadas en las enfermedades amiloides, los productos finales de su agregación comparten sorprendentes similitudes, como la estructura fibrilar y la columna vertebral de hoja plegada en beta. El mecanismo subyacente básico se basa en la pérdida de su plegado fisiológico y funcional, lo que las hace solubles. El plegado proteico es un proceso altamente regulado, en el cual las proteínas mal plegadas son normalmente retenidas por el retículo endoplasmático, desplazadas al citoplasma y degradadas por el proteasoma. La pérdida de esta homeostasis proteica, o proteostasis, es la causa subyacente de la enfermedad amiloidea. (2)

La tendencia o predisposición de un péptido o proteína a formar estructuras fibrilares amiloides depende de varios factores, como su secuencia, carga, hidrofobicidad y estructura secundaria. En algunos casos, la proteína es estable cuando se presenta como un complejo con diferentes números de subunidades; por ejemplo, la transtiretina, que circula como tetrámero, se desestabiliza al disociarse en monómeros, lo que contribuye a la formación de fibrillas amiloides. (3) Las fibrillas de amiloide formadas se depositan en varios órganos, como el hígado, corazón, riñones, sistema nervioso y gastrointestinal, entre otros, generando daño celular mediante estrés oxidativo, al inducir la producción de especies reactivas de oxígeno, respuesta inflamatoria local y finalmente apoptosis, lo que provoca daño tisular y, en última instancia, insuficiencia orgánica. (4)

Se especula que el depósito de amiloide en el espacio intersticial no depende exclusivamente de la presencia de la proteína amiloidogénica, sino también de cambios en el microambiente intersticial que favorecen dicho depósito. Estos cambios podrían incluir alteraciones en la composición de la matriz extracelular, modificaciones en la interacción celular o variaciones en los niveles de estrés oxidativo e inflamación local. La interacción de la proteína amiloidogénica y un microambiente intersticial propicio podría ser un factor determinante en la progresión y localización del depósito amiloide, contribuyendo al desarrollo de la enfermedad en órganos específicos.

Hasta la fecha se han descrito nueve proteínas amiloidogénicas con capacidad para acumularse y causar CA; más del 98% de los casos se deben al depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal (AL) y de transtiretina (ATTR). (5) La amiloidosis tipo AL es causada por una proliferación clonal anormal de células plasmáticas que producen cadenas ligeras libres (FLC) de inmunoglobulinas, o fragmentos de estas, en exceso en comparación con las cadenas pesadas. Este proceso también se observa en trastornos como el mieloma múltiple, la gammopatía monoclonal de significado incierto y la macroglobulinemia de Waldenström. De las dos clases de FLC, las de tipo lambda ( $\lambda$ ) son casi el doble de frecuentes que las kappa ( $\kappa$ ). La amiloidosis AL es una enfermedad sistémica que afecta principalmente los riñones, el sistema gastrointestinal, los tejidos blandos y el sistema nervioso autónomo, además del corazón. (6)

La amiloidosis tipo ATTR ocurre por el depósito de monómeros o dímeros de transtiretina tras la desestabilización de su estructura nativa como homotetrámero. Esta proteína, sintetizada principalmente en el hígado y en menor medida por los plexos coroideos cerebrales y retina, participa en el transporte de tiroxina y de la proteína fijadora de retinol. (7) La ATTR puede presentarse de dos formas: la forma hereditaria o amiloidosis variante (ATTRv), donde diferentes mutaciones conducen a un tetrámero cinéticamente inestable, predispuesto a la disociación en monómeros, y la forma nativa o *wild type* (ATTRwt), conocida previamente como senil, en la cual el envejecimiento de la maquinaria proteostática y de los mecanismos de reparación favorecen la disociación y agregación fibrilar. La ATTRwt afecta casi exclusivamente al corazón, con excepción de algunos tejidos blandos, como el túnel carpiano, el tendón del bíceps y el canal medular estrecho, mientras que la ATTRv también compromete el sistema nervioso periférico. (8)

Otras formas menos comunes de amiloidosis cardíaca incluyen la amiloidosis AA, asociada a condiciones inflamatorias como la artritis reumatoide o la enfermedad inflamatoria intestinal, donde el control efectivo del proceso inflamatorio subyacente puede detener e incluso revertir la enfermedad; la amiloidosis asociada a la diálisis, en la que se deposita  $\beta$ 2-microglobulina, típicamente en pacientes sometidos a diálisis mediante membrana de bajo flujo durante más de nueve años; y la amiloidosis auricular aislada, debida a depósitos de fibrillas del factor natriurético auricular, común en pacientes de edad avanzada.

### Impacto sobre el corazón

La CA es una miocardiopatía predominantemente restrictiva, caracterizada por el depósito de fibrillas de amiloide en la matriz extracelular, lo que distorsiona los elementos contráctiles del miocardio y aumenta la rigidez del ventrículo izquierdo. (9) Esto conduce a una progresiva alteración de la función diastólica, un hallazgo patognomónico de la enfermedad. Aunque la función de la fibra miocárdica se ve claramente comprometida, la función sistólica ventricular, evaluada habitualmente por ecocardiograma mediante la fracción de eyección (FE), se mantiene inicialmente preservada. Sin embargo, en las etapas avanzadas de la enfermedad, la función global del ventrículo también se deteriora, derivando en insuficiencia cardíaca avanzada con FE reducida. (10)

Además de la dilatación auricular secundaria a la alteración en el llenado ventricular, el depósito de material amiloide en las aurículas contribuye significativamente a la alta prevalencia de arritmias, como la fibrilación auricular (FA), y provoca disociación electromecánica, lo que incrementa el riesgo de trombosis y embolias, incluso en presencia de ritmo sinusal. (11) Este proceso infiltrativo también genera daño en el sistema de conducción y en las válvulas cardíacas.

Es importante destacar que, aunque los mecanismos fisiopatológicos descriptos, como la toxicidad directa de las FLC y la deposición de amiloide en la microvasculatura del miocardio, no son exclusivos de la amiloidosis AL su impacto puede ser particularmente significativo en esta forma de la enfermedad. En la amiloidosis AL, estos mecanismos a menudo contribuyen a una progresión más rápida de la enfermedad. La toxicidad de las FLC induce disfunción lisosomal, formación de especies reactivas de oxígeno y apoptosis de miocitos. (12) Además, el depósito de amiloide en la microvasculatura puede causar angina o infarto, como lo evidencian anomalías en



la reserva de flujo coronario observadas mediante tomografía por emisión de positrones en pacientes con infiltración amiloide microvascular. (13)

El estudio y comprensión de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la formación y depósito de las fibrillas de amiloide, así como de los precursores no fibrilares, particularmente los oligómeros causantes de disfunción celular, derivan en una estrategia atractiva para el diseño de terapias farmacológicas capaces de detener, revertir o evitar su depósito.

## HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS

El diagnóstico de la CA requiere un fuerte grado de sospecha por parte del médico tratante, el cual debe tener presentes las características principales para sospechar la enfermedad, así como también el conocimiento de las herramientas que ayudan a arribar al diagnóstico de esta condición. A continuación, se describen las manifestaciones clínicas consideradas “banderas rojas” en amiloidosis AL y TTR en la Tabla 1 y luego las herramientas disponibles para arribar al diagnóstico.

### Electrocardiograma

El electrocardiograma (ECG) a menudo se subestima, pero desempeña un papel importante en el diagnóstico de CA. Las alteraciones electrocardiográficas se producen como consecuencia de la infiltración miocárdica y del tejido de conducción por material amiloide. En estudios clásicos de anatomía patológica en pacientes con CA se han descrito depósitos de amiloide en el intersticio miocárdico y pared de pequeños vasos de la pared auricular y ventricular, así como fibrosis del tejido de conducción cardíaco. Debido a la afectación extensa de esta enfermedad, se producen alteraciones de la conducción eléctrica en todas las cámaras cardíacas. (14)

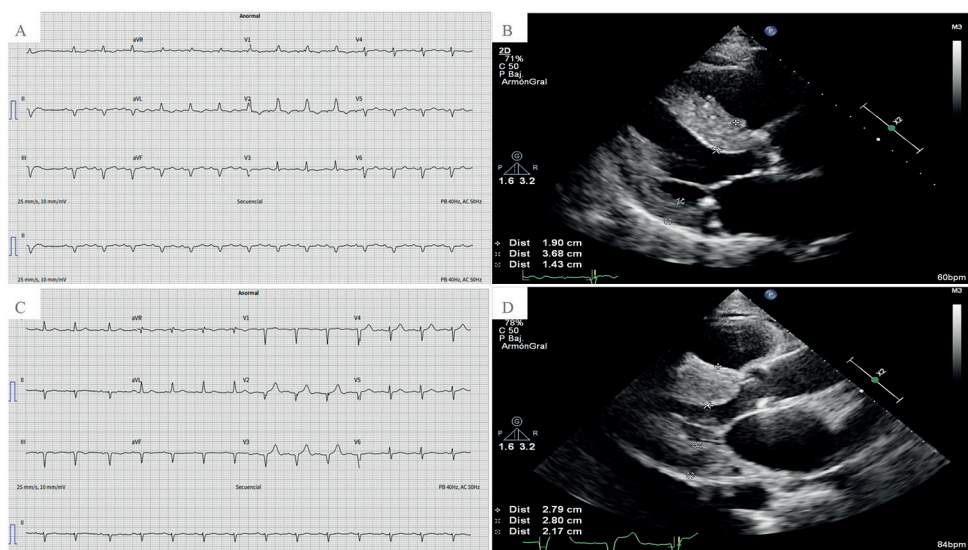
La presencia de voltajes del QRS desproporcionadamente bajos para el grado de hipertrofia ventricular ha sido el hallazgo clásicamente descrito como típico de la CA (microvoltaje). El voltaje disminuido o microvoltaje (QRS < 0,1 mV en derivaciones precordiales y < 0,05 mV en las derivaciones de las extremidades) es la expresión de este aislamiento eléctrico (Figura 1).

El patrón de pseudoinfarto es frecuente y se define como la presencia de una onda Q patológica (1/4 de la amplitud de la onda R) o un patrón QS en al menos 2 derivaciones contiguas en ausencia de bloqueo de rama izquierda, enfermedad coronaria isquémica o anomalías segmentarias de la motilidad en las pruebas de imagen. (15).

**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas más frecuentes, consideradas “banderas rojas”, en pacientes con amiloidosis AL y TTR

| Subtipo de amiloidosis | Manifestaciones clínicas                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Amiloidosis AL         | Disfunción renal, proteinuria, síndrome nefrótico<br>Miocardiopatía/IC con FEVI conservada o levemente reducida<br>Túnel carpiano<br>Disfunción hepática<br>Hipotensión ortostática<br>Neuropatía periférica<br>Manifestaciones gastrointestinales<br>Hipotiroidismo<br>Macroglosia<br>Púrpura periorbitaria |
| Amiloidosis TTR        | Miocardiopatía / IC con FEVI conservada o levemente reducida<br>Hipotensión ortostática<br>Neuropatía periférica<br>Túnel carpiano<br>Canal estrecho lumbar / cervical<br>Manifestaciones gastrointestinales<br>Rotura espontánea del tendón del bíceps                                                      |

IC: insuficiencia cardíaca, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo



**Fig. 1. A y B)** Electrocardiograma y ecocardiograma correspondientes a un paciente con diagnóstico de amiloidosis AL. En el electrocardiograma se observa microvoltaje generalizado y ondas Q con patrón de pseudoinfarto en cara inferior, junto a un QRS con imagen de bloqueo de rama derecha. Por otro lado, destaca la disociación entre los voltajes del QRS, desproporcionadamente bajos para el grado de aumento de espesores parietales observado en el ecocardiograma **C y D)** Electrocardiograma y ecocardiograma correspondientes a un paciente con diagnóstico de amiloidosis ATTRwt. En este caso, los espesores parietales son aún mayores, y en el electrocardiograma también se observa un microvoltaje marcado con patrón de pseudoinfarto anterior e inferior.

Otra alteración del QRS que ha sido menos descripta es la presencia de un QRS fragmentado, que también se ha relacionado fisiopatológicamente con la fibrosis miocárdica que produce la enfermedad. Se define como la presencia de patrón RSR' con ondas Q o sin ellas, incluyendo la presencia de una onda R adicional, *notch* (muesca) de la onda R, *notch* de la pendiente ascendente o descendente de la onda S o la presencia de  $> 1 R'$ , en dos derivaciones contiguas. (16).

Las alteraciones de la conducción auriculoventricular, en forma de enlentecimiento de esta e incluso bloqueos avanzados, son un hallazgo clásico en la CA, así como la presencia de bloqueo interauricular, que se reconoce en el ECG como una duración de la onda P  $\geq 120$  ms con un patrón bifásico en cara inferior en el caso de bloqueos avanzados.

Las arritmias supraventriculares y ventriculares son frecuentes, aunque poco específicas de la enfermedad.

#### Recomendaciones vinculadas a electrocardiograma en CA

| Recomendación                                                                                                                             | Nivel | Evidencia |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|
| – Se recomienda la realización de ECG en todo paciente con sospecha de cardiopatía amiloidótica.                                          | I     | C         |
| – Se recomienda la realización periódica de electrocardiograma para la búsqueda de nuevos trastornos de conducción o arritmias cardíacas. | I     | C         |

#### Ecocardiograma Doppler transtorácico

El Eco Doppler cardíaco transtorácico (ETT) es la herramienta preferida en la evaluación inicial del paciente con sospecha de CA. La información anatómica y funcional obtenida permite seleccionar los casos que requieran diagnóstico definitivo (histológico, bioquímico, centellográfico) ya que –si bien los signos descriptos son muy sugestivos– hay superposición con otras entidades clínicas.

En la Tabla 2 se resumen los datos ecográficos convencionales clave para la sospecha de CA. (17,18)

**Tabla 2.** Datos ecocardiográficos clave en la sospecha de CA

|                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aumento de los espesores parietales, con distribución preferentemente concéntrica, y frecuentemente discordante con los patrones electrocardiográficos |
| Hiperecogenicidad miocárdica, granular o moteada (en ausencia de uso de armónicas)                                                                     |
| Diámetros ventriculares conservados o incluso disminuidos                                                                                              |
| Función de cámara conservada hasta estadios avanzados                                                                                                  |
| Datos de disfunción diastólica avanzada (estadios > 2) con dilatación biauricular significativa                                                        |
| Engrosamiento del septo (septum) interauricular y de la pared libre del ventrículo derecho > 5 mm                                                      |
| Engrosamiento inespecífico de válvulas AV                                                                                                              |
| Derrame pericárdico/pleural leves                                                                                                                      |

Respecto de los datos clásicos mencionados, es importante subrayar que, dado el conocimiento creciente y considerando que existen tratamientos disponibles donde la detección temprana puede mejorar significativamente la respuesta terapéutica, es crucial estar atentos a los signos ecocardiográficos más tempranos:

Aunque el espesor miocárdico típico asociado es  $\geq 12$  mm, este valor absoluto puede ser menor en mujeres, por lo que los espesores indexados más bajos, o simplemente un grosor  $\geq 11$  mm, deberían generar la sospecha para ser más sensibles. (19) Además, en presencia de “banderas rojas” (“red flags”) que indican afectación cardíaca, como insuficiencia cardíaca o elevación de biomarcadores, un espesor normal no debería excluir la posibilidad de CA. (20)

Si bien la FE suele mantenerse preservada hasta etapas avanzadas, las anormalidades en la función miocárdica pueden detectarse a través de parámetros más sensibles, como las velocidades tisulares y el *strain* longitudinal global (SLG). Velocidades tisulares reducidas, como ondas  $a'$ ,  $e'$  y  $S'$  < 5 cm/s (conocido como signo 5-5-5), junto con un SLG < -15%, son altamente sugestivas de afectación miocárdica, incluso en ausencia de deterioro en la FE. (17)

El patrón de preservación apical en el mapa polar del SLG, aunque no es patognomónico, es sugestivo de CA y se diferencia de otras patologías que cursan con hipertrofia ventricular izquierda (HVI), como la enfermedad de Fabry, la cardiopatía hipertensiva o la miocardiopatía hipertrófica. Este patrón, comúnmente denominado “bandera de Japón”, es un signo indicativo de preservación apical relativa de la deformación de las fibras miocárdicas. (21)

Existen índices que relacionan el porcentaje de deformación de las fibras apicales en comparación con las basales y mediales, proponiendo cocientes que hacen más probable el diagnóstico de CA. Otro índice útil para diferenciar entre CA y otras formas de HVI es la relación entre la FE del VI y el SLG (FE/SLG), donde una relación > 4,1 tiene una sensibilidad del 89,7% y una especificidad del 91,7%. (22)

En cuanto a la disfunción diastólica, aunque el patrón restrictivo es característico, en las etapas más tempranas de la enfermedad pueden encontrarse grados menores de disfunción o dilatación auricular. También puede observarse una marcada afectación del *strain* auricular (reservorio < 25%).

La disfunción auricular, incluso en ritmo sinusal, conlleva un riesgo significativo de estasis y trombosis, por lo que se recomienda realizar un ecocardiograma transesofágico (ETE) previo a la cardioversión en casos de fibrilación auricular, independientemente de que se haya cumplido con la anticoagulación previa. (23)

El ventrículo derecho puede mostrar aumento de espesores y una reducción en la función longitudinal (TAPSE < 17 mm, onda S del anillo tricuspídeo < 10 cm/s, *strain* de pared libre < -20%). (17)

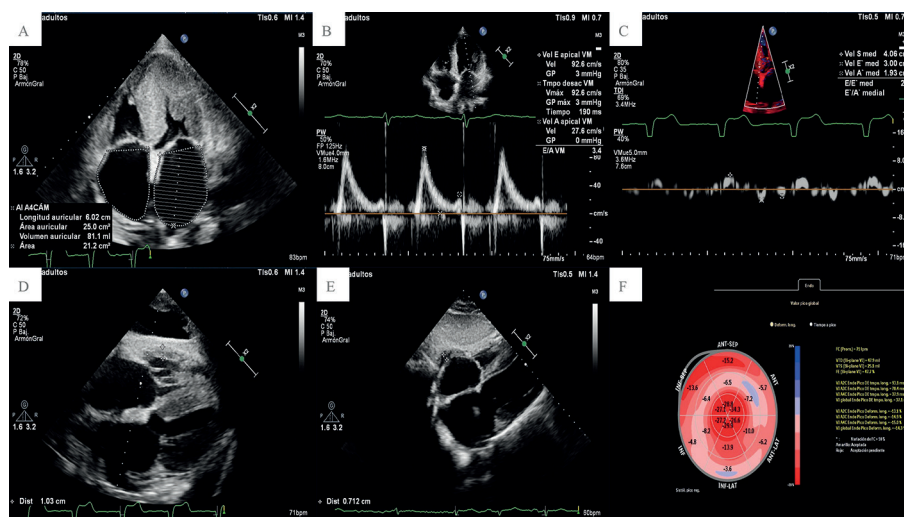
En cuanto a la afectación de las válvulas auriculoventriculares (AV), generalmente se describe como un engrosamiento sin disfunción marcada. Sin embargo, en pacientes con estenosis aórtica significativa, la prevalencia de CA-ATTR es cercana al 15%, por lo que debe sospecharse en casos de HVI mayor que la habitual, patrón de preservación apical u otros signos sistémicos o ecocardiográficos mencionados, aunque en esta patología pierden especificidad (con una superposición del 30-60% en casos sin CA). (24) En resumen, dado el conocimiento actual sobre la prevalencia no tan baja de esta enfermedad y ante la presencia de “red flags” clínicas, es esencial mantener una alta sospecha diagnóstica y estar alerta a los hallazgos ecocardiográficos, tanto tradicionales como más tempranos, que hoy en día presentan una buena sensibilidad y especificidad diagnóstica, así como pronóstica.

En la Tabla 3 se resumen los signos sugestivos de CA por ecocardiografía avanzada y en la Figura 2 se ejemplifican los principales signos ecocardiográficos característicos de la CA.

**Tabla 3.** Signos sugestivos de CA por ecocardiografía avanzada

|                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disminución de velocidades tisulares, ondas s', e' y a' < 5 cm/s (signo "5-5-5") SLG < -15%                                           |
| Relación SLG septal apical/basal del septo > 2,1                                                                                      |
| SL promedio de segmentos apicales/promedios medios + promedios de segmentos basales $\geq$ 1                                          |
| Relación FE/SLG > 4,1                                                                                                                 |
| Patrón de SLG disminuido con predominio medio y basal con conservación relativa apical ("bandera de Japón" en el ojo de buey del SLG) |

SL: strain longitudinal, SLG: strain longitudinal global, FE: fracción de eyección.



**Fig. 2.** Se ejemplifican los signos ecocardiográficos característicos de la cardiopatía amiloidea: A) Vista apical de 4 cámaras, donde se observa un aumento difuso de espesores parietales con el característico moteado del *septum* interventricular (SIA), sumado al agrandamiento biauricular y engrosamiento del *septum* interauricular. B) Llenado transmitral con patrón restrictivo (velocidad de onda E > 2,5, superior a la velocidad de onda A). C) Doppler tisular *septal*, que muestra disminución de velocidades (ondas a', e', y s' < 5 cm/s), conocido como signo 5-5-5. D) Vista subxifoidea, destacando el aumento del espesor de la pared libre del ventrículo derecho. E) Vista subxifoidea, donde se observa derrame pericárdico de grado leve. F) Mapa polar con strain longitudinal global disminuido (-14,3%), con el característico gradiente ápico-basal.

### Recomendaciones para el uso ecocardiograma Doppler en pacientes con CA

| Recomendación                                                                                                                                                                                                                     | Nivel | Evidencia |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|
| – Se recomienda la realización de ETT ante la sospecha CA poniendo foco en la presencia, distribución y textura de engrosamiento parietal en VI/VD y SIA, función sistodiastólica y presencia de derrame pericárdico.             | I     | C         |
| – Se recomienda la determinación de velocidades tisulares (s', e' y a') y parámetros de deformación (SLG), cuando estuviera disponible, para contribuir al diagnóstico de CA y hacer diagnóstico diferencial con otras entidades. | I     | C         |
| – Se recomienda la realización de ETT durante el seguimiento de los pacientes con CA, para monitorizar progresión y ayudar a la estratificación y gestión del riesgo.                                                             | I     | C         |
| – Se recomienda realizar ETT para cribado en familiares de primer orden de portadores de ATTRv.                                                                                                                                   | I     | C         |
| – Se sugiere realizar ETE previo a una cardioversión eléctrica en pacientes con fibrilación auricular, incluso bajo tratamiento anticoagulante efectivo.                                                                          | IIa   | B         |
| – No se recomienda realizar ecocardiograma de esfuerzo como método para pesquisa de isquemia en pacientes con CA.                                                                                                                 | III   | C         |

CA: amiloidosis cardíaca, ETE: ecocardiograma transesofágico, ETT: ecocardiograma transtorácico, SIA: *septum* interauricular, SLG: strain longitudinal global, VD: ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo

### Resonancia magnética cardíaca

La resonancia magnética cardíaca (RMC) es una herramienta útil en la evaluación de la CA, que permite la caracterización detallada de la infiltración amiloide mediante distintas secuencias. Permite realizar el diagnóstico de la enfermedad, así como el diagnóstico de otras patologías con similar apariencia ecográfica. (25) En la Figura 3 se ejemplifican imágenes de RMC en pacientes con diagnóstico de amiloidosis TTR y AL.

#### Secuencias de cine

Las secuencias de cine de la RMC permiten una evaluación precisa de los volúmenes ventriculares, espesores parietales, masa miocárdica y FE de ambos ventrículos, estableciendo un estándar en estas mediciones. Además, la RMC es particularmente útil en la evaluación del tamaño auricular y la presencia de derrame pericárdico, y además una alternativa valiosa en pacientes con ventanas ultrasónicas subóptimas.

#### Realce tardío de gadolinio (RTG)

El RTG es un hallazgo distintivo en la CA: se caracteriza por un patrón difuso de realce subendocárdico o transmural que afecta predominantemente al VI y, con frecuencia, al VD y a las aurículas. Este patrón, en conjunto con el engrosamiento parietal, presenta una alta sensibilidad y especificidad (86% y 92%, respectivamente) para el diagnóstico de CA. (25) Las presentaciones atípicas con realce intramiocárdico focal pueden estar asociadas a una afectación temprana y a un mejor pronóstico. (26)

#### Mapeo de T1 y volumen extracelular (VEC)

El mapeo de T1 proporciona una evaluación precisa de los tiempos de relajación miocárdica a nivel de píxel, reflejando cambios como edema o expansión del espacio intersticial, ya sea por fibrosis o infiltración amiloide. La prolongación de la señal T1 nativa es altamente específica para la CA. (27) El volumen extracelular (VEC), calculado a partir del mapeo de T1 pregadolinio y posgadolinio, cuantifica la extensión del espacio intersticial, que se ve significativamente incrementado en la CA debido a los depósitos de amiloide. Un VEC superior al 40% es altamente sugestivo de CA y ha demostrado tener un valor pronóstico superior, superando incluso al mapeo T1 nativo. (28) Aunque ni el mapeo T1 ni el VEC permiten diferenciar entre los tipos de amiloidosis AL y ATTR, la capacidad del VEC para cuantificar de manera precisa la infiltración amiloide lo convierte en un parámetro clave para monitorizar la respuesta al tratamiento, donde una disminución del VEC puede indicar regresión de la enfermedad, y un aumento sugiere progresión y mal pronóstico. (29)

#### Mapeo de T2

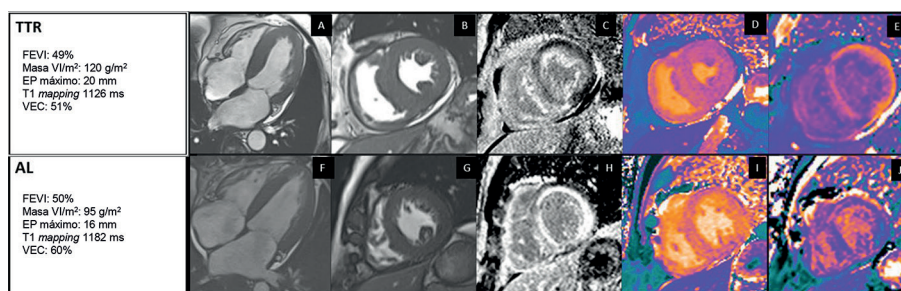
El mapeo de T2 evalúa la relajación transversal y está particularmente influenciado por la inflamación o edema miocárdico. En la amiloidosis AL se han observado valores de T2 más elevados en comparación con la amiloidosis TTR, lo que sugiere un posible daño cardiotóxico directo de las cadenas ligeras en los miocitos. No obstante, a diferencia del VEC, el aumento en los valores de T2 no se ha asociado de manera consistente con un pronóstico adverso. (30)

### Recomendaciones en relación con la resonancia magnética cardíaca en CA

| Recomendación                                                                                                                                                                                    | Nivel | Evidencia |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|
| – Se recomienda la realización de una RMC para la evaluación de aspectos estructurales y de fracción de eyección en pacientes con mala ventana ultrasonográfica y sospecha de CA.                | I     | C         |
| – Se recomienda la realización de RMC con las técnicas de T1 <i>mapping</i> , VEC y RTG para confirmar el compromiso cardíaco por infiltración amiloide en casos dudosos o de sospecha de CA-AL. | I     | C         |
| – Se puede realizar una RMC con el fin de evaluar la respuesta al tratamiento específico, sobre todo cuando la calidad de la imagen ecocardiográfica es limitada.                                | Ila   | C         |
| – No se recomienda realizar una RMC con el objetivo de conocer el tipo de amiloidosis que afecta al paciente.                                                                                    | III   | C         |

RMC: resonancia magnética cardíaca, RTG: realce tardío con gadolinio, VEC: volumen extracelular.





FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; EP: espesor máximo; VEC: volumen extracelular

**Fig. 3.** Imágenes de resonancia magnética cardíaca en pacientes con amiloidosis TTR y AL

La fila de arriba ilustra un paciente con diagnóstico de amiloidosis TTR, mientras que fila de abajo corresponde a un paciente con amiloidosis AL. Los dos pacientes varones muestran similar compromiso de la función sistólica ventricular. La amiloidosis TTR con más incremento de la masa ventricular y espesores que la amiloidosis AL, mientras que la amiloidosis AL tuvo un VEC algo mayor y el T1 mapping fue similar en los dos pacientes. En la fila superior A y B), imágenes de cinerresonancia en vistas de cuatro cámaras y eje corto medial, C) imagen de realce tardío de gadolinio con realce subendocárdico, D) imagen de T1 mapping nativo, E) imagen de T1 mapping posgadolinio. En la fila inferior F y G), imágenes de cinerresonancia en vistas de cuatro cámaras y eje corto medial, H) imagen de realce tardío de gadolinio con realce subendocárdico, I) imagen de T1 mapping nativo, J) imagen de T1 mapping posgadolinio.

### Medicina nuclear

Los estudios de medicina nuclear han adquirido un papel central en el diagnóstico de la amiloidosis cardíaca, especialmente en la detección de la CA-TTR. Diversos estudios han demostrado que la centellografía con fosfonatos marcados con 99m Tecnecio (Tc) ofrece una elevada sensibilidad y especificidad para la identificación de la amiloidosis cardíaca de tipo CA-TTR. Este método no solo permite un diagnóstico preciso, sino también reduce la necesidad de biopsia endomiocárdica (BEM) en la mayoría de los casos, con una sensibilidad del 92,2% y una especificidad del 95,4%. (31) Por otro lado, el Fluorbetapir, que es un trazador basado en emisión de positrones, resulta útil en el diagnóstico de amiloidosis AL.

Las fibrillas de amiloide CA-TTR poseen una alta capacidad para unirse a los compuestos fosfonados, y, aunque el mecanismo exacto de esta unión no está completamente dilucidado, se cree que el proceso podría estar mediado por calcio. Sin embargo, en algunas mutaciones raras de CA-TTR, la unión con fosfonatos es escasa o inexistente debido a la predominancia de la isoforma Beta, lo que requiere una biopsia cardíaca para el diagnóstico. (32) Además, aunque la centellografía con fosfonatos es eficaz para identificar CA-TTR, no puede diferenciar entre la forma *wild type* y la forma mutada, lo que hace necesario un estudio genético complementario.

Es importante destacar que la amiloidosis AL presenta menor avidéz por los fosfonatos; sin embargo, algún grado de captación puede verse en un porcentaje de pacientes. Por esto es indispensable realizar la búsqueda de proteínas Kappa y Lambda en sangre y orina antes de concluir un diagnóstico.

### Protocolo de adquisición de imágenes en el estudio de perfusión miocárdica

#### Trazadores

Las guías internacionales recomiendan el uso de los siguientes fosfonatos marcados con 99mTc para la centellografía: (33,34)

- Pirofosfato (99mTc-PYP)
- Hidroximetileno difosfonato (99mTc-HMDP)
- Ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (99mTc-DPD)
- No debe utilizarse 99mTc-metilendifosfonato (99mTc-MDP) debido a su menor sensibilidad diagnóstica.

#### Imágenes

El protocolo incluye la adquisición de imágenes cardíacas planares seguidas por imágenes de tomografía por emisión de fotón único (SPECT) cuando las imágenes planares resultan positivas. Actualmente, se recomienda realizar siempre imágenes SPECT para evitar falsos positivos debidos al *pool* vascular o estructuras óseas que confundan el diagnóstico, como traumatismos, calcificaciones costales o en anomalías torácicas complejas, como

por ejemplo pacientes con escoliosis grave y cifosis. Este es un punto importante, ya que las imágenes planares no pueden discernir la captación del trazador por el miocardio de la del *pool* vascular. El tiempo recomendado entre la inyección del radiofármaco y la adquisición de las imágenes varía entre 1 y/o 3 horas, lo que depende del trazador utilizado y del protocolo local. (33,35). Aunque opcional, la obtención de imágenes planares de cuerpo entero puede ser de utilidad para detectar captaciones en la cintura escapular o pelviana, signos indicativos de ATTR sistémica.

### Patrones de captación

La captación miocárdica de fosfonatos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  se clasifica en patrones ausentes, focales, difusos, o mixtos (focal y difuso).

### Análisis semicuantitativo

La comparación visual de la captación miocárdica con la captación ósea, como se describe en la clasificación de Perugini, es un método ampliamente utilizado. (36)

#### Grados de captación:

Grado 0: sin captación en el miocardio y captación normal en costillas

Grado 1: captación menor que la captación en costillas

Grado 2: Captación igual a la de las costillas

Grado 3: Captación superior a la costal (con captación leve o ausente en las costillas)

Un puntaje igual a 2 o mayor en las imágenes planares o de SPECT se considera positivo para el diagnóstico de CA-TTR.

### Análisis cuantitativo

La relación corazón-pulmón contralateral (H/CL) es un parámetro cuantitativo con menor utilidad clínica actual para la evaluación de ATTR. Esto se debe a la dificultad para obtenerlo en casos de calcificaciones costales, fracturas y alteraciones anatómicas del tórax. Debe tenerse precaución al seleccionar el área contralateral en pacientes con incremento en la captación ósea debido a patología costal contralateral u homolateral.

En este análisis se comparan las cuentas obtenidas en regiones de interés (ROI) en el corazón con las del hemitórax contralateral. Una relación  $H/CL \geq 1,5$  a la hora de la inyección se considera positiva para ATTR, mientras que una relación  $< 1,5$  se considera negativa. A las 3 horas, el valor de corte validado es  $\geq 1,3$ . (33)

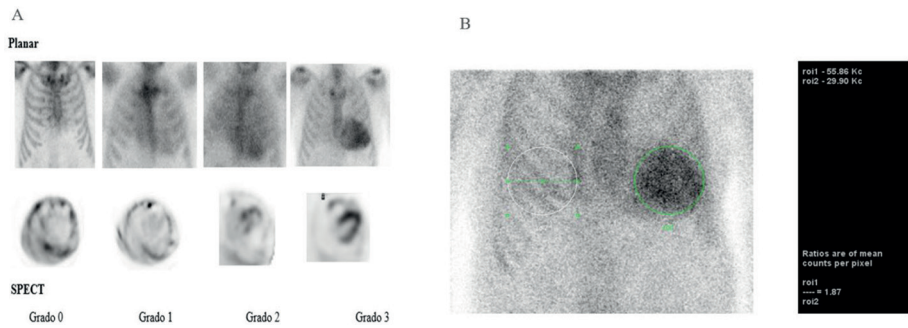
### Falsos positivos y negativos en el centellograma cardíaco para amiloidosis

El centellograma cardíaco para el diagnóstico de CA-TTR, no está exento de limitaciones. La causa más común de falso positivo es la permanencia del bifosfonato en la sangre o “pool” vascular del corazón (p. ej., en miocardiopatía dilatada). Otros falsos positivos pueden ocurrir en pacientes con infartos previos, miocardiopatías hipertróficas, o en presencia de calcificaciones valvulares, ya que estas condiciones pueden generar captación del radiofármaco similar a la observada en la amiloidosis. Además, ciertos medicamentos como la hidroxicloroquina han sido asociados con captaciones anómalas del miocardio. Por otro lado, falsos negativos pueden presentarse en casos de mutaciones raras de CA-TTR o en etapas muy tempranas de la enfermedad. (32)

#### Interpretación del estudio:

- 1) No sugerente de CA-TTR: una puntuación visual semicuantitativa de 0 o una relación  $H/CL < 1$ .
- 2) Altamente sugerente de CA-TTR: una puntuación visual semicuantitativa de 2 o 3, o una relación  $H/CL > 1,5$ .
- 3) Equívoco para CA-TTR.

En la Figura 4 se muestra un ejemplo diagnóstico de amiloidosis TTR con análisis semicuantitativo (imágenes planares y de SPECT) y análisis cuantitativo con imágenes de relación H/CL.



**Fig. 4.** A) Ejemplo de análisis semicuantitativo de la captación de <sup>99m</sup>Tc-HMDP en imágenes planares y de SPECT. B) Análisis cuantitativo con resultado de la relación H/CL = 1,87.

Recomendaciones para medicina nuclear en CA

| Recomendación                                                                                                                                                                    | Nivel | Evidencia |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|
| – Se recomienda realizar centellograma óseo con trazadores basados en fosfonatos marcados con Tc 99m PYP/HMDP/DPD en pacientes con sospecha de CA.                               | I     | C         |
| – Se recomienda la adquisición de imágenes cardíacas entre 1 y 3 horas después de la inyección del radiofármaco.                                                                 | I     | C         |
| – Se recomienda la adquisición de imágenes cardíacas planares seguidas por imágenes de tomografía por emisión de fotón único (SPECT) cuando las imágenes planares son positivas. | I     | C         |
| – No se recomienda la utilización del trazador <sup>99m</sup> Tc-MDP                                                                                                             | III   | C         |
| – A la fecha, no se recomienda la utilización de centellograma para el seguimiento de pacientes con diagnóstico de CA.                                                           | III   | C         |

HMDP: hidroximetileno difosfonato (<sup>99m</sup>Tc-HMDP), MDP: <sup>99m</sup>Tc-metilendifosfonato, PDP: ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (<sup>99m</sup>Tc-DPD), PYP: pirofosfato (<sup>99m</sup>Tc-PYP).

Marcadores bioquímicos

En el contexto de la amiloidosis existe una amplia gama de marcadores que pueden utilizarse para evaluar la enfermedad, su progresión y su impacto en diferentes órganos. Sin embargo, algunos de estos marcadores se destacan por su relevancia clínica y su capacidad para ofrecer información crucial sobre el diagnóstico, el pronóstico y el seguimiento de la enfermedad.

Cadenas livianas libres (FLC)

Las cadenas livianas libres (FLC o *free light chains*) son fragmentos de proteínas que forman parte de las inmunoglobulinas producidas por las células plasmáticas. Cada inmunoglobulina está compuesta por dos cadenas pesadas y dos cadenas livianas. En el contexto de la amiloidosis AL, una proliferación clonal de células plasmáticas deriva en la producción excesiva de estas cadenas livianas, que se depositan en forma de fibrillas amiloides en varios tejidos, incluido el miocardio. Las FLC pueden encontrarse en el suero en concentraciones elevadas debido a esta producción anormal. (37)

La medición de las FLC se realiza rutinariamente mediante sistemas inmunoquímicos, utilizando tanto anticuerpos policlonales como monoclonales. Las recomendaciones actuales sugieren que la evaluación del clon de células plasmáticas debe incluir electroforesis de proteínas séricas, inmunofijación electroforética (IFE), electroforesis de proteínas en orina con IFE, y la medición de FLC.

Los valores normales para las FLC son de 0,33 a 1,94 mg/dL para kappa, 0,57 a 2,63 mg/dL para lambda, y la relación kappa/lambda (FLC ratio) se encuentra en el rango de 0,26 a 1,65. La concentración sérica de FLC está significativamente afectada por la función renal, a expensas de las cadenas kappa, con un intervalo de referencia en enfermedad renal de 0,37-3,10. Este intervalo puede ser impreciso en pacientes con enfermedad renal crónica, y se sugiere el uso de intervalos de referencia ajustados a la tasa de filtración estimada. (38)



La carga clonal de FLC se mide a través de la diferencia de FLC, la cual es más reproducible ya que no se ve afectada por mediciones extremadamente bajas (suprimidas) de kappa o lambda que tienden a distorsionar la relación. Aunque la relación FLC es útil para diagnosticar la amiloidosis AL, cuando se utilizan pruebas de FLC mensuales para evaluar la respuesta a la quimioterapia, la prueba más útil es la dFLC, que se calcula restando la concentración de la cadena liviana normal (no involucrada) de la concentración de la cadena liviana anormal (involucrada). En casos de producción anormal de cadenas kappa, la concentración de dFLC se obtiene restando la concentración de la cadena lambda de la concentración de la cadena kappa, y viceversa si la producción anormal es de cadenas lambda. La dFLC se prefiere sobre la relación FLC para la monitorización, ya que los cambios en la relación FLC pueden ser engañosos. (39)

Es importante señalar que el proteinograma electroforético no es un elemento sensible para la detección de la amiloidosis AL, por lo que no está recomendado su uso en este contexto.

### **Péptidos natriuréticos**

Los péptidos natriuréticos (Pn) son biomarcadores fundamentales en la evaluación de la función cardíaca: actúan como indicadores de la presión intracardíaca y de la tensión parietal del miocardio. El BNP y el NT-proBNP, que son formas de expresión de la función endocrina del corazón, se pueden medir para proporcionar información diagnóstica y pronóstica comparable. Su elevación es útil tanto para aumentar la sospecha de insuficiencia cardíaca y CA, como para monitorizar la evolución de estas condiciones a lo largo del tiempo.

Algunos factores como la función renal o el índice de masa corporal (IMC) influyen en las concentraciones de Pn y puede ser necesario ajustar los valores de corte para mantener la precisión diagnóstica. (40)

### **Troponina**

Las troponinas, específicamente la troponina I (TnI) y la troponina T (TnT), son biomarcadores clave para la detección de daño miocárdico. En el contexto de la CA, las troponinas se elevan debido al depósito de amiloide en el miocardio y al daño directo causado por las cadenas livianas en la amiloidosis AL. Las troponinas de alta sensibilidad (hs-Tn) permiten detectar incluso pequeños incrementos en la lesión miocárdica, lo que las convierte en herramientas esenciales tanto para el diagnóstico como para monitorizar la progresión de la enfermedad. La elevación persistente de troponinas en pacientes con CA no solo refuerza la sospecha diagnóstica, sino también se asocia con un peor pronóstico, indicando mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos. (41)

### **Creatinina y función renal**

En la amiloidosis, el deterioro renal es común y se refleja en niveles elevados de creatinina sérica y una tasa de filtración glomerular (TFG) reducida. La presencia de proteinuria, especialmente en niveles elevados, indica daño glomerular grave, mientras que la microalbuminuria puede ser un signo temprano de afectación renal. El síndrome nefrótico, caracterizado por proteinuria masiva, hipoalbuminemia y edema, es una complicación grave que empeora la función renal y aumenta el riesgo cardiovascular. La monitorización de estos parámetros es crucial para detectar y gestionar la progresión de la enfermedad. (42)

## **Recomendaciones para el uso de marcadores bioquímicos en CA**

| Recomendación                                                                                                                                                                                                                                      | Nivel | Evidencia |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|
| – Se recomienda el dosaje de FLC en sangre, además de inmunofijación de proteínas en sangre y orina en pacientes con sospecha de CA.                                                                                                               | I     | A         |
| – Se recomienda la estimación de la tasa de filtrado glomerular y medición de proteinuria con fines diagnósticos y pronósticos en pacientes con amiloidosis cardíaca.                                                                              | I     | C         |
| – Se recomienda ajustar la relación $\kappa/\lambda$ a la tasa de filtrado estimada en pacientes con enfermedad renal crónica.                                                                                                                     | I     | C         |
| – Se recomienda el dosaje de péptidos natriuréticos y troponina de alta sensibilidad tanto en la etapa diagnóstica como para evaluar el pronóstico y monitorizar la respuesta al tratamiento en pacientes con diagnóstico de amiloidosis cardíaca. | I     | A         |

## Estudio genético

Desde el punto de vista del diagnóstico genético, se reconocen dos tipos de CA-TTR: la *wild type* o salvaje (CA-TTRwt), en la cual la secuencia del gen TTR es normal, y la mutada, hereditaria o variante (CA-TTRv), causada por mutaciones en el gen TTR. El gen TTR se encuentra en el cromosoma 18, consta de 4 exones y 3 intrones, y codifica una proteína madura de 127 aminoácidos. La mayoría de las variantes patogénicas están localizadas en los exones 2 y 3. (43) Las mutaciones en TTR son predominantemente “missense” (cambio de sentido) y causan el reemplazo de un aminoácido por otro en la proteína TTR. Existen también variantes intrónicas con diferentes consecuencias en la traducción de la proteína. Hasta la fecha se han identificado más de 130 mutaciones, cada una con distintas edades de inicio, penetrancia y expresividad variables, incluso dentro de una misma familia. No todas las variantes genéticas son amiloidogénicas; algunas mutaciones pueden favorecer la inestabilidad y disociación del tetrámero de TTR, mientras que otras pueden aumentar su estabilidad y ser consideradas “protectoras”. (44) La mutación p.Val50Met (anteriormente conocida como Val30Met) es la más frecuente en el mundo y en la Argentina, donde se estima que la prevalencia de ATTRv es del 24% en pacientes adultos con ATTR. Las mutaciones más comunes en la Argentina son p.Val50Met y p.Thr80Ala. En pacientes con alta sospecha o CA confirmada, los estudios por imágenes o histología no pueden distinguir entre ATTRv y ATTRwt; por otra parte, la edad tampoco es un parámetro fiable para sospechar el origen genético de la cardiopatía, ya que más del 5% de las ATTRv son diagnosticadas en pacientes mayores de 70 años. Por ello, el estudio genético de secuenciación completa del gen TTR está recomendado para todos los pacientes, ya que puede cambiar el pronóstico y el tratamiento, así como el seguimiento de sus familiares. (45)

La ATTRv sigue un patrón de herencia autosómica dominante: un individuo afectado tiene un 50% de probabilidad de transmitir la condición a su descendencia, independientemente del sexo. Una vez diagnosticada la ATTRv en el caso índice, es obligatorio realizar un estudio genético en cascada familiar para identificar portadores de la mutación con riesgo potencial de desarrollar la enfermedad y liberar del seguimiento a aquellos no portadores. Este estudio debe incluir también la secuenciación completa del gen TTR y no restringirse únicamente a la mutación encontrada en la familia debido a la posibilidad de mutaciones compuestas, (45) con un efecto potenciador o protector para la variante genética identificada en el familiar. La penetrancia de la enfermedad en portadores es alta, pero incompleta y dependiente de la edad, con un inicio en la vida adulta. Se ha descrito un “fenómeno de anticipación”, con manifestaciones clínicas a edades cada vez más tempranas en generaciones sucesivas dentro de una misma familia. (46)

## Biopsia de tejidos

Para determinar el tipo de amiloidosis, algunos pacientes necesitarán una biopsia del órgano involucrado que demuestre la presencia de depósitos amiloides y confirme el diagnóstico. La espectrometría de masas (EM) es más fiable que la inmunohistoquímica (IHC) para identificar la proteína amiloidogénica, permitiendo un manejo y tratamiento más preciso del paciente. (47)

El diagnóstico de amiloidosis generalmente se realiza mediante la detección histológica de depósitos de amiloide en biopsias de tejido. Sin embargo, en la CA-TTR, puede establecerse sin biopsia si se cumplen criterios estrictos. (48) Aunque la IHC es comúnmente utilizada, su precisión es limitada, y, en la Argentina, pocos centros disponen de estos reactivos.

La elección del tejido para la biopsia resulta crucial para evitar falsos negativos. En la amiloidosis localizada se puede biopsiar el órgano afectado si es accesible. En la amiloidosis sistémica, donde el riesgo es mayor, la sensibilidad para encontrar depósitos de amiloide en la médula ósea es del 69%. Sin embargo, es importante que se realice la tipificación, dado que más del 10% de los pacientes con una gammopatía monoclonal pueden tener depósitos de ATTR en la médula ósea. Otros tejidos como mucosa yugal, grasa abdominal o rectal pueden colaborar para no realizar directamente una biopsia cardíaca. La aspiración con aguja fina de la grasa abdominal como sitio de órgano sustituto es un procedimiento sencillo, menos invasivo y que se realiza en el consultorio con una sensibilidad excelente, pero no total, para la amiloidosis AL (84% para AL-CM, 45% para ATTRv-CM y 15% para ATTRwt).

## Recomendaciones en relación con estudios genéticos en pacientes con sospecha de CA

| Recomendación                                                                                                                                                                                                                                                          | Nivel | Evidencia |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|
| – Se recomienda realizar asesoramiento genético y estudio genético con secuenciación completa del gen TTR a los pacientes con diagnóstico de CA-TTR. Se deberá evaluar individualmente la indicación de acuerdo con el pronóstico del paciente y el acceso al estudio. | I     | C         |
| – Se sugiere la secuenciación completa del gen de TTR para el estudio en cascada familiar y no limitar el estudio genético a la variante detectada en el caso índice.                                                                                                  | Ila   | C         |

## Recomendaciones en relación con la biopsia de tejidos en pacientes con CA

| Recomendación                                                                                                                                                                          | Nivel | Evidencia |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|
| – Para el diagnóstico se recomienda la realización sistemática de biopsia de tejido en pacientes con sospecha de cardiopatía amiloidótica no TTR.                                      | I     | A         |
| – Se recomienda realizar biopsia de médula ósea en casos de sospecha de amiloidosis AL, ya que permite el diagnóstico del trastorno hematológico y la presencia de amiloide.           | I     | C         |
| – Se recomienda la realización de biopsia de tejido extramedular en caso de no detectar amiloide compatible con AL en biopsia de médula ósea.                                          | I     | C         |
| – No se recomienda la realización sistemática de biopsia endomiocárdica, ni de otro tejido, en pacientes que cumplan criterios de diagnóstico no invasivo de amiloidosis TTR.          | III   | C         |
| – Se recomienda la realización de biopsia endomiocárdica en pacientes con sospecha de CA no TTR y biopsia extracardíaca negativa.                                                      | I     | C         |
| – Se sugiere realizar biopsia endomiocárdica en pacientes con sospecha de CA-TTR, con resultados de estudios no invasivos no concluyentes.                                             | Ila   | C         |
| – Se recomienda utilizar las tinciones Rojo Congo y tioflavina para resaltar el material amiloide.                                                                                     | I     | C         |
| – Se recomienda la utilización de espectrometría de masas como el procedimiento de referencia ( <i>gold standard</i> ) para la tipificación de la proteína amiloidogénica involucrada. | I     | A         |
| – Se sugiere utilizar inmunohistoquímica para tipificar la proteína amiloidogénica involucrada en caso de no disponer de espectrometría de masas.                                      | Ila   | C         |

## ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS CARDÍACA

El diagnóstico de la CA se desarrolla en dos fases: primero, la sospecha clínica y, luego, la confirmación del diagnóstico. La sospecha surge a partir de una combinación de signos y síntomas cardíacos y extracardíacos. (49,50) En la Figura 5A y 5B se muestra el algoritmo diagnóstico recomendado para el diagnóstico de CA.

Ciertas manifestaciones, conocidas como “banderas rojas” de amiloidosis, son especialmente indicativas. La macroglomulosis, la equimosis periorbitaria y el síndrome nefrótico en pacientes con disnea o insuficiencia cardíaca sugieren amiloidosis AL. (51) En cambio, el síndrome del túnel carpiano bilateral, la rotura del tendón del bíceps y el canal medular estrecho son característicos de amiloidosis ATTR. Además, la elevación desproporcionada de péptidos natriuréticos y troponina, junto con espesores parietales aumentados, son sugestivos de CA en pacientes con insuficiencia cardíaca de FE preservada. (52) El microvoltaje en el ECG que no se correlaciona con los espesores parietales en el ETT también es indicativo de CA (véanse Tablas 1 y 2).

Ante la sospecha de CA (véanse Tabla 1 y Figura 5A), se debe realizar una evaluación diagnóstica que incluya imágenes, análisis bioquímicos y biopsias extracardíacas y cardíacas para confirmar el tipo de amiloidosis. Es crucial proceder con rapidez, ya que la amiloidosis AL es una emergencia médica. Dado que más del 95% de los casos de amiloidosis cardíaca son de tipo TTR o AL, el algoritmo diagnóstico se enfoca en descartar estas dos variantes.

El algoritmo ha sido desarrollado y validado internacionalmente y su primer paso es solicitar un centellograma óseo con pirofosfato, HMDP o DPD, junto con pruebas hematológicas para descartar discrasia de células plasmáticas monoclonales (inmunofijación en sangre y orina, y cadenas ligeras libres kappa y lambda). Hay cuatro posibles escenarios:

**Centellograma óseo grado 0 o 1 y proteínas plasmáticas monoclonales positivas:** alta sospecha de amiloidosis AL. Se sugiere realizar resonancia magnética cardíaca (RMC) o revisar detalladamente el ecocardiograma con *strain* y ponerse en contacto de forma urgente con un equipo de hematología especialista en la patología. Si la RMC es compatible, el diagnóstico probable es amiloidosis AL, confirmable mediante biopsia. Se puede realizar en primera instancia biopsia de médula ósea para evaluar si existe clonalidad. Además, en el caso de demostrarse material amiloide con tinción de Rojo Congo en esta, es suficiente para el diagnóstico. En el caso de no encontrarse material amiloide en médula ósea, se debe realizar biopsia de otro tejido accesible (mucosa yugal, grasa, etc.) y, en última instancia, del órgano afectado.

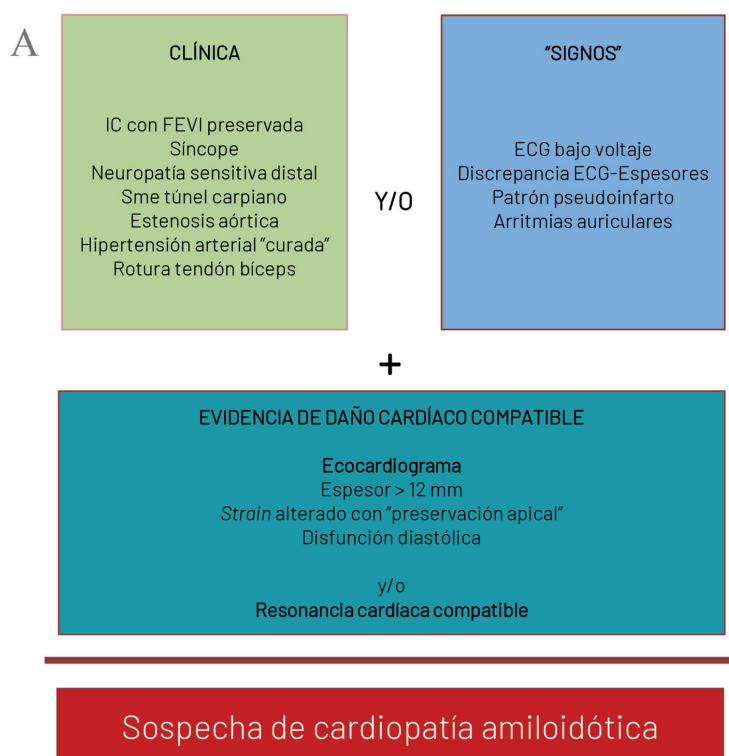
Si la RMC es negativa, podría tratarse de proteinuria monoclonal de significado incierto (MGUS) o bien amiloidosis AL sin compromiso cardíaco. En el caso de no disponer de RMC o existir contraindicaciones para realizarla, sería necesario revisar de forma detallada el ecocardiograma y, si persisten dudas, se sugiere realizar BEM.

**Centellograma óseo Perugini 0 o 1 y proteínas plasmáticas monoclonales negativas:** cuando el centellograma es 0, la probabilidad de CA es baja y deberá valorarse un diagnóstico alternativo. Si la sospecha

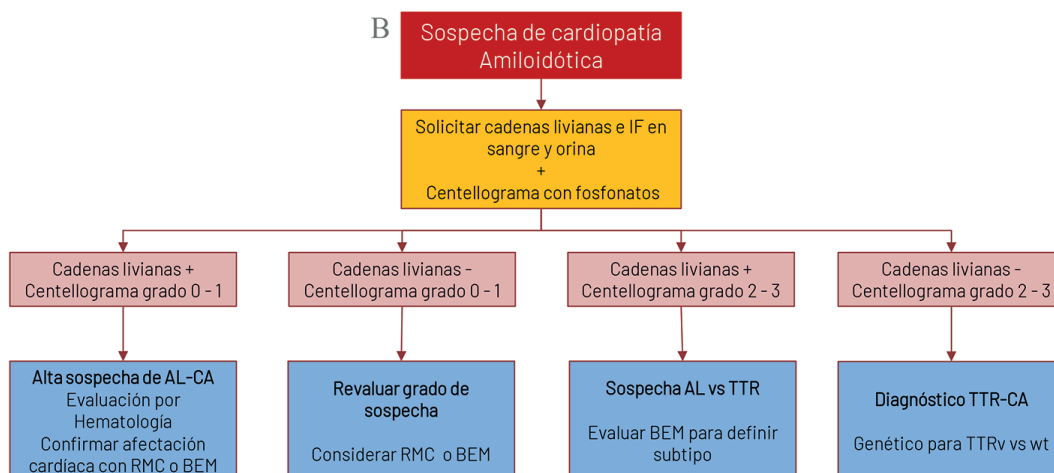
clínica sigue siendo es alta, se debe considerar una RMC o biopsia extracardiaca ya que existen mutaciones de TTR no detectables por centellograma o tipos de amiloidosis poco frecuentes por el depósito de otras proteínas. Cuando el centellograma es 1, el diagnóstico definido no puede establecerse y el beneficio de complementar con una RMC o BEM es mayor.

**Centellograma óseo grado 2 o 3 y proteínas plasmáticas monoclonales positivos:** en primera instancia, puede tratarse de 3 opciones: 1) una ATTR con un MGUS concomitante (u otro proceso hematológico que eleve las cadenas livianas libres o proteína monoclonal, 2) una AL con captación, lo que indica peor pronóstico y 3) una coexistencia de ATTR y AL. Para determinar el tipo con certeza, se requiere biopsia cardíaca con espectrometría de masas o inmunohistoquímica en caso de no estar disponible la primera.

**Centellograma óseo grado 2 o 3 y proteínas plasmáticas monoclonales negativas:** en este caso el diagnóstico no invasivo de ATTR se puede establecer si, además, el ETT o la RMC son compatibles con CA. Además, se debe proceder con un estudio genético molecular para determinar si es ATTRv o ATTRwt.



IC: insuficiencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo



IF: Inmunofijación; RMC: resonancia magnética cardíaca; BEM: biopsia endomiocárdica; TTRv: transtiretina variante; wt: *wilde type*

**Fig. 5.** Algoritmo diagnóstico de amiloidosis cardíaca. A) Sospecha clínica. B) Algoritmo sugerido para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca por TTR y AL.

## Recomendaciones en relación con el algoritmo diagnóstico en CA

| Recomendación                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Nivel | Evidencia |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|
| – Se recomienda solicitar centellograma óseo (Tc99-PYP, DPD, HMDP) y prueba hematológica para descartar proteína monoclonal por cadenas livianas (inmunofijación sérica y urinaria y cadenas livianas libres séricas) en pacientes con sospecha de CA.                                                                             | I     | C         |
| – Se recomienda realizar el diagnóstico no invasivo de amiloidosis TTR mediante un ecocardiograma o RMC compatible con amiloidosis + centellograma óseo con alta captación (escala visual o de Perugini igual a 2 o mayor) + pruebas hematológicas negativas (inmunofijación sérica y urinaria y cadenas livianas libres séricas). | I     | C         |
| – Se recomienda sospechar fuertemente el diagnóstico de amiloidosis AL con la combinación de centellograma óseo de baja captación (escala de Perugini 0 o 1) y elevación de cadenas livianas libres séricas en paciente con sospecha de CA.                                                                                        | I     | C         |
| – Se recomienda utilizar la biopsia cardíaca o extracardíaca para confirmar el diagnóstico de amiloidosis no TTR.                                                                                                                                                                                                                  | I     | C         |
| – Se recomienda la realización de prueba genética en todo paciente con diagnóstico de amiloidosis cardíaca TTR.                                                                                                                                                                                                                    | I     | C         |

## MÉTODOS DE ESTRATIFICACIÓN Y PRONÓSTICO EN AMILOIDOSIS POR TRANSTIRETINA

El diagnóstico y estadificación de la CA-TTR han evolucionado significativamente, permitiendo una mejor comprensión del pronóstico de los pacientes. Es crucial realizar una evaluación precisa en el momento del diagnóstico, dado que el grado de afectación cardíaca varía entre los pacientes.

El primer sistema de estratificación, propuesto por la Clínica Mayo en 2016, evaluó a 360 pacientes con CA-TTRwt. Este modelo utilizó dos biomarcadores: troponina T y NT-proBNP. Los puntos de corte establecidos fueron: troponina T < 0,05 mg/L y NT-proBNP < 3000 pg/mL. Se desarrolló un sistema de estratificación en tres niveles: el primer nivel, con ambos biomarcadores por debajo del punto de corte, mostró una mediana de supervivencia de 66 meses; el segundo nivel, con uno de los biomarcadores elevado, tuvo una mediana de 40 meses; y el tercer nivel, con ambos biomarcadores elevados, mostró una mediana de 20 meses. (53)

En 2018, el Centro Nacional de Amiloidosis en Londres (NAC) introdujo un segundo sistema de estratificación. Este modelo utilizó el NT-proBNP con un punto de corte de 3000 ng/L y una TFG por la fórmula MDRD con un punto de corte de 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Los tres estratos se definieron de la siguiente manera: el primer estrato, con NT-proBNP < 3000 ng/L y TFG > 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, mostró una mediana de supervivencia de 63 meses; el segundo estrato, con uno de los dos parámetros alterado, tuvo una mediana de 47 meses; y el tercer estrato, con ambos parámetros alterados, mostró una mediana de 24 meses. (54)

El tercer modelo, desarrollado en 2020 por los grupos de Seattle y Nueva York, incorporó la clasificación funcional (CF) NYHA y la dosis de diurético como variables. Los puntos de corte para la dosis de diurético fueron: 0 puntos para dosis de furosemida de 0 mg/kg, 1 punto para dosis diaria de > 0 a 0,5 mg/kg, 2 puntos para > 0,5 a 1 mg/kg/d, y 3 puntos para > 1 mg/kg/d. Este modelo también incluyó la CF NYHA. Se encontró que la combinación de este modelo con los anteriores mejoraba la sensibilidad y especificidad de la estratificación, aunque la clasificación NYHA puede estar limitada en pacientes con polineuropatía. (55)

Además, se han estudiado parámetros ecocardiográficos, como el strain longitudinal global (SLG) y el índice de volumen sistólico, como posibles predictores de resultados adversos. (56) Sin embargo, hasta el momento, no existe un sistema de estadificación formal que los integre para la CA-TTR. Actualmente, el sistema NAC es el único que ha demostrado predecir la supervivencia a lo largo de la historia natural de CA-TTR, siendo útil para monitorizar la progresión de la enfermedad.

### Recomendaciones en relación con la estratificación de pacientes con CA

| Recomendación                                                                                                        | Nivel | Evidencia |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|
| – Se recomienda la utilización de sistemas de estadificación en todo paciente con diagnóstico de amiloidosis TTR     | I     | C         |
| – Se recomienda la utilización del sistema de estadificación NAC para los pacientes con amiloidosis cardíaca por TTR | I     | C         |
| – Se puede utilizar el sistema de estadificación de la clínica Mayo para pacientes con amiloidosis cardíaca por TTR  | Ila   | C         |
| – Se puede utilizar el sistema de estadificación Columbia para pacientes con amiloidosis cardíaca por TTR            | Ila   | C         |

### TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS DE LA CARDIOPATÍA AMILOIDÓTICA POR TRANSTIRETINA

La búsqueda constante de objetivos terapéuticos efectivos se erige como un pilar crucial en la gestión de la CA-TTR. Enfrentándonos al desafío de mitigar las manifestaciones devastadoras de esta enfermedad, dirigimos nuestra atención a la reducción de la concentración de transtiretina libre en plasma como un punto central de intervención.

La TTR, una proteína transportadora de tiroxina, desempeña un papel central en la patogénesis de la ATTR al formar agregados amiloides perjudiciales en el tejido cardíaco.

El enfoque terapéutico se ha orientado hacia la identificación de estrategias capaces de disminuir la concentración de TTR libre en plasma, con el objetivo de reducir la carga amiloide y ralentizar la progresión de la enfermedad. En la Figura 6 se muestran los sitios terapéuticos disponibles a la fecha.

#### Estabilizadores de TTR

La desestabilización del tetrámero de transtiretina es el primer paso para la generación final de monómeros y su conversión en fibrillas. Lograr la estabilización es un objetivo terapéutico razonable que podría lograrse a través de distintas estrategias.

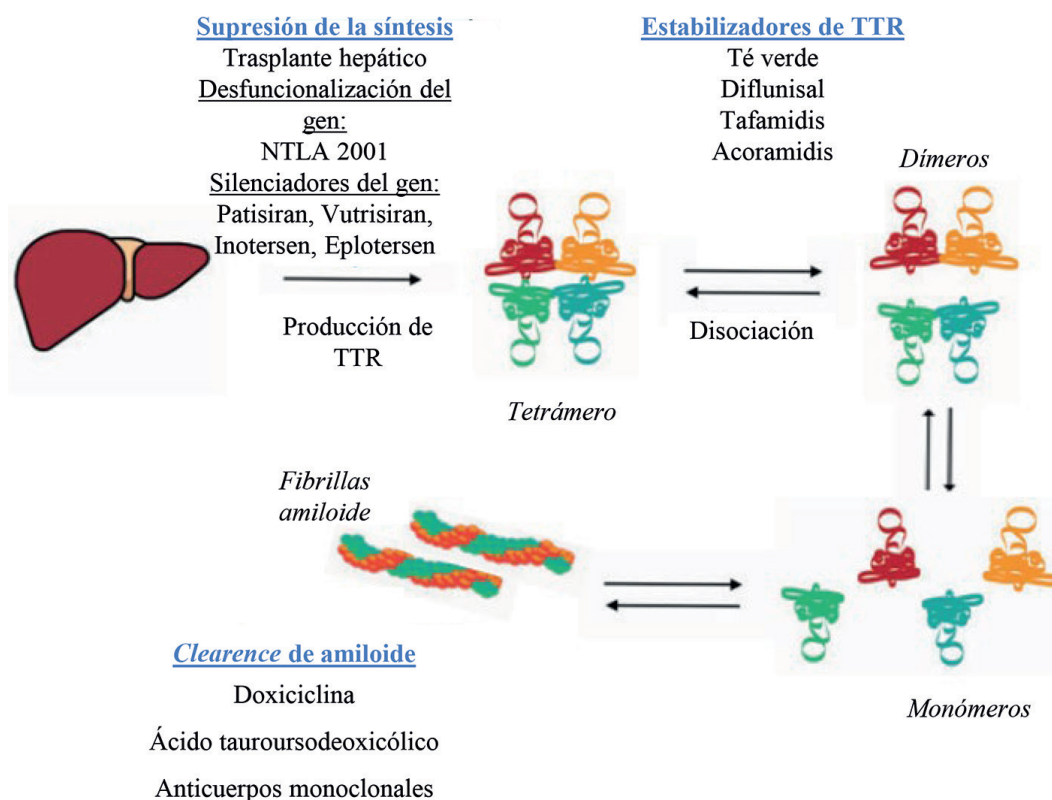


Fig. 6. Opciones de tratamiento específico en amiloidosis cardíaca por transtiretina.



### Tafamidis

Tafamidis es una molécula específicamente diseñada para estabilizar la estructura tetramérica de la TTR, previniendo así el mal plegado, la formación de fibrina y su depósito en el corazón.

El estudio pivotal que mostró sus beneficios es el ATTR-ACT. Tafamidis 80 mg o 20 mg oral una vez al día comparado con placebo demostró una reducción del 30% de la mortalidad de todas las causas y del 32% de las hospitalizaciones de causa cardiovascular. Estos resultados fueron consistentes a partir de los 6 meses hasta 30 meses. (57) Desde el punto de vista funcional demostró mejoría con respecto al placebo en la capacidad funcional medida por la distancia recorrida en 6 minutos (6MWD) y en la calidad de vida evaluada por el puntaje del Cuestionario de Miocardiopatía de Kansas City (KCCQ-OS). Tafamidis fue muy bien tolerado con una tasa de eventos adversos similar a la del placebo. El estudio tuvo una fase de extensión que demostró la superioridad de la dosis alta de tafamidis sobre las dosis bajas, probablemente sustentada en una mayor estabilidad. Es por ello que se desarrolló una formulación de tafamidis meglumida de 61 mg que equivale a los 80 mg que requerían la toma de 4 comprimidos. En la búsqueda de encontrar los pacientes con mayor beneficio, los subanálisis han mostrado un mayor impacto en los pacientes en clase funcional I y II que en clase III NYHA. Por otro lado, quienes recibieron tafamidis tempranamente obtuvieron mayor beneficio en términos de mortalidad que aquellos que lo recibieron tardíamente, lo que refuerza el concepto de que, cuanto antes se inicie el tratamiento, mejor. Si bien este grupo considera que el fármaco tiene suficiente evidencia de ser beneficioso, útil y eficaz en pacientes con diagnóstico de amiloidosis TTR, también se tuvo en cuenta su costo elevado a la hora de elaborar las recomendaciones para su indicación.

### Acoramidis

Acoramidis es un estabilizador de la TTR altamente selectivo que fue diseñado para imitar el efecto protector de la mutación T119M. Fue evaluado en el estudio de fase III ATTRibute-CM, en el cual se comparó acoramidis 800 mg dos veces al día contra placebo durante 30 meses en pacientes con ATTR-CM tanto *wild type* como variante. Los participantes en ambos grupos tenían la opción de iniciar tafamidis de venta comercial en forma abierta después de 12 meses en el estudio. El punto principal de referencia, analizado a los 30 meses en forma jerárquica, estuvo compuesto por la mortalidad por todas las causas, la hospitalización relacionada con enfermedades cardiovasculares, el NT-proBNP y la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos (6MWD). Un total de 632 pacientes con ATTR-CM fueron aleatorizados. El análisis jerárquico del punto final primario fue estadísticamente significativo, lo que derivó en una proporción de victoria de 1,8 (intervalo de confianza del 95% [IC] 1,4 a 2,2;  $p < 0,0001$ ). Hubo un efecto positivo y consistente del tratamiento en todos los componentes del análisis del punto final primario, incluida una reducción numérica, aunque estadísticamente no significativa, en la mortalidad por todas las causas, con una reducción absoluta del riesgo (ARR) del 6,4%, una reducción relativa del riesgo (RRR) del 25%. La mortalidad cardiovascular se redujo 30%. La frecuencia acumulada de hospitalizaciones relacionadas con enfermedades cardiovasculares se redujo aproximadamente a la mitad en el grupo de acoramidis. (58)

El cambio desde el valor inicial en NT-proBNP fue más bajo en el grupo de acoramidis que en el grupo de placebo en el mes 30 y la disminución en el cambio desde el valor inicial en la distancia recorrida en 6 minutos se redujo con una diferencia promedio de mínimos cuadrados de 39,64 metros en el mes 30 a favor de acoramidis.

### Diffunisal

El diflunisal es un medicamento que se ha utilizado para la artritis durante muchos años, pero también se ha descubierto que estabiliza la TTR y previene el mal plegamiento. Un estudio aleatorizado que incluyó 130 pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar comparó diflunisal 250 mg dos veces al día con placebo, demostrando una disminución de la progresión del déficit neurológico y preservar la calidad de vida. (59) Múltiples estudios han evaluado la eficacia de diflunisal en CA-TTR; sin embargo, estos estudios se limitan a análisis retrospectivos o series de casos. (60)

### Té verde

Varios modelos de laboratorios han demostrado que el epigallocatequina-3-galato, un extracto del té verde, es capaz de prevenir el mal plegamiento y depósitos de transtiretina. (9) La mayoría de los estudios que evaluaron este tratamiento cuentan con una muestra muy pequeña. Uno de ellos demostró una disminución de la masa del ventrículo izquierdo del 6% con el consumo de 1200 mg diario de cápsulas de extracto de té verde. (61) Sin embargo, no se han hallado beneficios en la supervivencia de los pacientes con este tratamiento.

### Silenciadores del ARN mensajero

Una alternativa al trasplante hepático para reducir la producción del amiloide de TTR es el uso de moléculas que interfieren con la función del ARN mensajero mediante moléculas de ARN interferente (ARNi) u oligonucleótidos antisentido (OSE) que favorecen la degradación del ARNm que codifica la TTR evitando de esta forma la traducción a proteína (véase Figura 2).

#### Vutrisirán

Vutrisirán es una molécula similar a patisirán en términos de función, con la ventaja de la administración subcutánea cada 3 meses. Su eficacia en pacientes con CA se evaluó en el estudio HELIOS-B, que incluyó pacientes tanto con CA-TTR hereditaria como *wild-type*. En un estudio doble ciego aleatorizado se asignó con una relación 1:1 vutrisirán 25 mg subcutáneo cada 12 semanas contra placebo durante 36 meses. El punto final primario del estudio fue el compuesto de mortalidad total y eventos cardiovasculares recurrentes (hospitalización por insuficiencia cardíaca o por causa cardiovascular). Aproximadamente un 40% de los pacientes recibieron tafamidis como medicación basal habitual en el grupo vutrisirán y placebo (la aleatorización fue estratificada contemplando el uso de tafamidis basal). Un total de 326 pacientes fueron aleatorizados a vutrisirán y 329 a placebo. Los resultados demostraron reducción de la mortalidad total, la mortalidad y las hospitalizaciones cardiovasculares. El tratamiento con vutrisirán derivó en un menor riesgo de muerte por cualquier causa y eventos cardiovasculares recurrentes que el placebo (HR, 0,72; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,56 a 0,93;  $p = 0,01$ ). No hubo diferencias en el efecto en ninguno de los subgrupos preestablecidos (edad < 75 vs.  $\geq 75$  años, clase funcional I, II vs. III, uso de tafamidis, y ATTRv vs. ATTR senil). El tratamiento con vutrisirán derivó en una disminución menor en la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos que el placebo (diferencia de medias de mínimos cuadrados, 26,5 metros; IC del 95%, 13,4 a 39,6;  $p < 0,001$ ) y una disminución menor en la puntuación KCCQ-OS (diferencia de medias de mínimos cuadrados, 5,8 puntos; IC del 95%, 2,4 a 9,2;  $P < 0,001$ ). (62)

#### Patisirán

Patisirán es un ARN de pequeña interferencia, de doble cadena, que se une al ARNm de TTR favoreciendo su degradación. Se encapsula en nanopartículas lipídicas, administrado por vía intravenosa en infusión intravenosa durante 90 minutos cada 3 semanas, logrando suprimir más del 95% de la TTR tanto genética como salvaje.

El estudio APOLO aleatorizó 225 pacientes con amiloidosis TTRv a recibir patisirán o placebo durante 18 meses, mostrando una mejoría de los síntomas neurológicos. En un análisis preespecificado de la subpoblación de pacientes con compromiso cardíaco, patisirán se asoció a una reducción de los espesores miocárdicos, mejoría del SLG, los niveles de NT-proBNP y la reducción de eventos cardíacos adversos. (63) APOLO B evaluó a patisirán en pacientes con CA-TTR asignando a 360 pacientes para recibir patisirán o placebo. En el mes 12, la disminución en la distancia de caminata de 6 minutos fue menor en el grupo de patisirán que en el grupo de placebo (14,69 m;  $P = 0,02$ ); la puntuación KCCQ-OS aumentó en el grupo de patisirán y disminuyó en el grupo de placebo. (64) La molécula aún no ha sido aprobada para el tratamiento de la CA-ATTR, pero sí para la neuropatía amiloidótica familiar. El estudio APOLO se encuentra en la fase de extensión buscando más información.

#### Inotersen

Inotersen es un oligonucleótido antisentido (OSE) que une al ARNm de TTR y favorece su degradación. Su eficacia fue inicialmente demostrada para el tratamiento de neuropatía amiloidótica en el estudio NEURO-TTR, donde evidenció una mejoría de los síntomas neurológicos y la calidad de vida a las 66 semanas. (65) En relación con la CA-TTR, en un estudio llevado a cabo por Dasgupta y cols., 33 pacientes fueron tratados con inotersen, tanto con amiloidosis hereditaria como *wild-type*. A los 2 años, la masa media del VI disminuyó un 8,4% medido por resonancia magnética, y la tolerancia al ejercicio aumentó en 20,2 metros en la prueba de caminata de 6 minutos. (66) A los 3 años se observaron otros indicadores positivos: la masa del VI disminuyó un 11,4% y la prueba de caminata aumentó 16,2 metros. Desde el punto de vista de la seguridad, los eventos adversos graves más frecuentes informados en Neuro-TTR fueron la glomerulonefritis (3%) y la trombocitopenia (3%), lo que requiere una monitorización quincenal de estos parámetros.

#### Eplontersen

Eplontersen es un OSE de segunda generación donde una molécula similar a inotersen ha sido modificada y conjugada con un ligando de alta afinidad, N-acetilgalactosamina (GalNAc), unido covalentemente al extremo

amino para facilitar la captación por un receptor específico de tejido, los receptores de asialoglicoproteína, en los hepatocitos. En un ensayo clínico de fase I en voluntarios sanos, eplontersen demostró un aumento de aproximadamente 30 veces en la potencia para reducir los niveles de TTR en comparación con inotersen. (67) Por otro lado, la concentración de droga que es necesario administrar es casi 8 veces menor que inotersen. NEURO-TTRansform mostró reducción de la progresión de la neuropatía. El estudio CARDIO-TTRansform evaluará su eficacia para reducir un objetivo primario compuesto por mortalidad cardiovascular y recurrencia de eventos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía amiloidótica.

### Supresión de TTR

#### *Desfuncionalización del gen*

Las repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas asociadas a endonucleasas Cas9 (CRISPR-Cas9) permiten la edición genética, convirtiéndose en una opción terapéutica viable en desarrollo e investigación para amiloidosis ATTRv, dado que es una enfermedad monogénica. Un tratamiento basado en esta tecnología denominado NTLA-2001 fue evaluado en un estudio de fase I con 6 pacientes con amiloidosis hereditaria y mostró una reducción del 52% de la TTR circulante en el grupo con la dosis más baja y del 87% en el de la dosis más alta. (68) En este trabajo se administró una dosis única intravenosa de 0,1 o 0,3 mg/kg.

El estudio MAGNITUDE (NCT06128629) es un ensayo de fase III que actualmente recluta pacientes con CA e insuficiencia cardíaca para evaluar, en comparación con placebo, el tratamiento con NTLA-2001.

### Trasplante hepático

Dado que más del 95% de la TTR se produce en el hígado, el trasplante hepático ha sido postulado como tratamiento para la amiloidosis hereditaria reemplazando el mutante amiloidogénico y, por ende, disminuyendo la producción de TTR. Se propuso por primera vez en 1990 como tratamiento para la forma hereditaria con neuropatía, y la mayor experiencia se realizó con la mutación en p.Val50Met (sin afectación cardíaca). Un extenso informe internacional con 125 trasplantes de hígado mostró una tasa de supervivencia a los 20 años del 55,3%. En el 17,1% de los pacientes, la manifestación inicial fue cardíaca y un total de 17,6% recibieron un trasplante combinado de hígado y corazón. (69) En los casos de pacientes con formas salvajes, el trasplante hepático no se ha contemplado como una opción, debido a que no garantiza la reducción de inestabilidad de la molécula de TTR, además de que, en general, son pacientes de mayor edad y con una afectación ya instalada que no debería retrogradar mayormente.

### Aumento del clearance de amiloide

#### *Doxiciclina y ácido tauroursodeoxicolico (TUDCA)*

Hasta ahora, las terapéuticas descritas apuntan a disminuir la producción de TTR o a estabilizar el tetrámero. Obici y cols. realizaron un estudio de fase II abierto que evaluó la eficacia, tolerabilidad, seguridad y farmacocinética de doxiciclina 100 mg dos veces al día junto a TUDCA 250 mg tres veces al día durante 12 meses en pacientes con amiloidosis por TTR. Los resultados mostraron que no hubo progresión del compromiso miocárdico y la neuropatía se mantuvo estable. (70)

### Anticuerpos monoclonales

Se encuentra en evaluación la molécula ALXN2220, un anticuerpo monoclonal recombinante humano IgG1 que se une selectivamente al amiloide tanto de las variantes *wild-type* como la hereditaria, induciendo la fagocitosis mediada por el anticuerpo. Un estudio de fase I/II evidenció una aparente reducción de la carga de amiloide mediante resonancia cardíaca y centellograma. (71) Queda pendiente el desarrollo de estudios en fase 3.

### Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con CA-TTR

| Recomendación                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Nivel | Evidencia |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|
| – Se recomienda el tratamiento con estabilizadores de TTR, tafamidis o acoramidis, en pacientes en clase funcional (CF) I a III, para reducir la mortalidad, hospitalizaciones y preservar la calidad de vida. Se deberá evaluar individualmente la indicación de acuerdo con pronóstico y acceso al tratamiento. | I     | B         |
| – Se puede utilizar vutrisiran para reducir la mortalidad, hospitalizaciones y preservar la calidad de vida, en pacientes en clase funcional I a III. Se deberá evaluar individualmente la indicación de acuerdo con pronóstico y acceso al tratamiento.                                                          | IIa   | B         |
| – Se puede utilizar patisiran para preservar la calidad de vida y la capacidad funcional, en pacientes en CF I a III.                                                                                                                                                                                             | IIa   | B         |
| – Se podría utilizar diflunisal 250 mg cada 12 horas, ante la ausencia de otro tratamiento con eficacia comprobada, en pacientes en CF I a III.                                                                                                                                                                   | IIb   | B         |
| – Se podría utilizar la combinación de doxiciclina 100 mg cada 12 horas y ácido ursodeoxicólico 250 mg cada 8 horas vía oral ante la ausencia de otro tratamiento con eficacia comprobada, en pacientes en CF I a III.                                                                                            | IIb   | B         |
| – Se podría considerar el trasplante hepático en pacientes con formas hereditarias y mutaciones específicas para reducir la mortalidad.                                                                                                                                                                           | IIb   | B         |

### SEGUIMIENTO DE LA CARDIOPATÍA AMILOIDÓTICA POR TRANSTIRETINA

El seguimiento de los pacientes con CA-TTR es esencial para evaluar la progresión de la enfermedad y ajustar el tratamiento. Este seguimiento debe ser integral y considerar múltiples aspectos del estado clínico del paciente:

#### Criterios clínicos y funcionales

Valoración de la clase funcional (NYHA): evaluar la clase funcional permite monitorizar los síntomas y el impacto de la enfermedad en la calidad de vida del paciente. Se pueden utilizar cuestionarios de calidad de vida para tener un dato duro autorreferencial para el paciente. (55)

Caminata de 6 minutos: es una prueba sencilla y efectiva para medir la capacidad funcional y la tolerancia al ejercicio, proporcionando información adicional sobre la progresión de la enfermedad. (72)

#### Biomarcadores y marcadores de laboratorio

NT-proBNP y troponina-T: estos biomarcadores son cruciales para la estratificación del riesgo y monitorizar la progresión de la CA-TTR. Su evaluación periódica permite detectar cambios en la función cardíaca que puedan requerir ajustes en el tratamiento. (54)

#### Parámetros electrocardiográficos y de imágenes

Ecocardiografía: es la herramienta fundamental en el seguimiento de la CA-TTR, ya que permite evaluar el grosor parietal, la función sistólica y el SLG del VI. (17)

Resonancia magnética cardíaca: si bien la RMC es opcional, resulta útil para cuantificar el volumen extracelular (VEC) y detectar infiltración amiloide, especialmente en casos en los cuales la ecocardiografía no ofrece suficiente información.

Holter de electrocardiograma: es recomendable para la detección de trastornos eléctricos, como la fibrilación auricular o los bloqueos de rama, que son comunes en pacientes con CA-TTR.

#### Seguimiento multidisciplinario

Es crucial en estos pacientes, ya que permite una valoración integral que abarca tanto las complicaciones cardíacas como las no cardíacas. La coordinación entre cardiólogos, neurólogos, nefrólogos y otros especialistas es esencial para abordar todas las manifestaciones de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente.

## Recomendaciones para el seguimiento de pacientes con CA-TTR

| Recomendación                                                                                                           | Nivel | Evidencia |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|
| – Se recomienda la evaluación clínica que incluya la clase funcional y la prueba de caminata de 6 minutos cada 6 meses. | I     | C         |
| – Se recomienda el dosaje de biomarcadores como péptidos natriuréticos, troponina y creatinina cada 6 meses.            | I     | C         |
| – Se recomienda la realización de ECG y Holter de ECG cada 6 meses.                                                     | I     | C         |
| – Se recomienda la realización de ecocardiograma cada 6 meses.                                                          | I     | C         |
| – Se puede considerar realizar de RMC para el seguimiento en forma anual.                                               | Ila   | B         |

## SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON GENOTIPO POSITIVO

### Correlación genotipo-fenotipo

En la ATTRv, la asociación genotipo-fenotipo permite orientar los estudios complementarios y el tratamiento. En términos generales, con la información con la que contamos al día de hoy se puede dividir a las mutaciones de esta manera: (44)

**p.Val50Met:** puede presentarse con compromiso mixto, polineuropático y cardíaco.

p.Val50Met “early onset”: el inicio de presentación de los síntomas se da en menores de 50 años. Se caracteriza por presentar neuropatía motora y de fibras pequeñas, disautonomía, disfunción gastrointestinal, oftalmopatía y alteraciones del sistema de conducción cardíaco.

p.Val50Met “late on set”: en este caso las manifestaciones clínicas se dan en mayores de 50 años. Se caracterizan por presentar neuropatía sensitiva y motora, ligera disfunción autonómica, síndrome de túnel carpiano, oftalmopatía, y pueden presentar algún grado de cardiopatía, alteraciones del sistema de conducción cardíaco, hipertrofia ventricular con o sin síntomas de insuficiencia cardíaca con FE preservada.

### No p.Val50Met

Las variantes más relevantes en este grupo son p.Val142Ile, p.Ile68Leu, p.Leu111Met, p.Leu58His, p.Thr60Ala. Los síntomas suelen comenzar en mayores de 65 años. Se caracterizan por presentar síntomas asociados con insuficiencia cardíaca, alteraciones en el sistema de conducción, elevación desproporcionada de proBNP y una frecuencia relativamente alta de síndrome de túnel carpiano bilateral.

La variante p.Val142Ile presenta compromiso cardíaco con insuficiencia cardíaca con FE preservada y enfermedad del sistema de conducción y arritmias como fibrilación auricular.

### Tratamiento de pacientes con genotipo positivo y fenotipo negativo

El abordaje de aquellos familiares en los que se haya detectado una variante patogénica en TTR pero que aún no desarrollaron manifestaciones clínicas brinda la oportunidad de establecer un diagnóstico y seguimiento tempranos para poder iniciar el tratamiento en forma oportuna.

En el seguimiento a largo plazo de los individuos del estudio fundacional THAOS, los familiares portadores de la variante p.Val50Met presentaron el inicio de las manifestaciones a edades más tempranas en comparación con los pacientes portadores de variantes No-p.Val50Met, aunque se observó una progresión más lenta (2,7 años) de los síntomas en el seguimiento. Por otra parte, los portadores de la variante p.Val50Met presentaron en general síntomas neurológicos y gastrointestinales, mientras que los pacientes No-p.Val50Met presentaron síntomas neurológicos y cardiovasculares. (73)

Para poder establecer una fecha de inicio de seguimiento se sugiere determinar la “Edad Predicha de Inicio de Síntomas” (EPIS). La EPIS se determina de acuerdo con la variante patogénica detectada, la edad típica de inicio de síntomas descripta para dicha variante y la edad de inicio de síntomas en los familiares. Una vez definida la EPIS se sugiere iniciar el seguimiento 10 años antes de ella. (74)

Si bien no existe un consenso universal claro acerca de la frecuencia y tipo de estudios para solicitar en los controles de los pacientes con genotipo positivo y fenotipo negativo, existen grupos de trabajo que recomiendan realizar un control clínico e imagenológico inicial exhaustivo que incluya un examen físico completo de los sistemas cardiovascular, neurológico y músculo-esquelético junto con la realización de un electrocardiograma, ecocardiograma Doppler color transtorácico (idealmente con técnica de *strain*). El control clínico y esta batería de estudios deberán realizarse en forma anual.



Los estudios de medicina nuclear se recomiendan para aquellos pacientes con electrocardiograma y/o ecocardiogramas anormales. También para aquellos que presenten síntomas compatibles con insuficiencia cardíaca de etiología no aclarada mediante el estudio ecocardiográfico.

Es importante destacar que algunas variantes pueden dar falsos negativos en el estudio por medicina nuclear, como p.Phe84Leu y p.Ser97Tyr, por lo que el conocimiento de la distribución geográfica y el comportamiento de las distintas variantes genéticas también condicionan el tipo de estudio imagenológico para solicitar con miras al seguimiento y pesquisa. (75)

### Recomendaciones para pacientes con mutaciones en el gen de la TTR

| Recomendación                                                                                                                                                                    | Nivel | Evidencia |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|
| – Se sugiere iniciar el seguimiento clínico-imagenológico 10 años antes de la “Edad Predicha de Inicio de Síntomas” (EPIS) en pacientes con genotipo positivo-fenotipo negativo. | Ila   | C         |
| – Se recomienda el seguimiento clínico, electrocardiográfico y ecocardiográfico anual en personas con genotipo positivo/ fenotipo negativo.                                      | I     | C         |
| – Se puede realizar centellograma óseo cada 3-5 años para el diagnóstico temprano en pacientes con genotipo positivo, fenotipo negativo.                                         | Ila   | C         |

### VISIÓN GENERAL, ESTRATIFICACIÓN Y PRONÓSTICO DE LA CA-AL

La amiloidosis AL es aquella que se produce por el depósito extracelular de cadenas livianas libres, que son sintetizadas por clones “pequeños” de células plasmáticas/linfocitos B de la médula ósea, de isotipo Lambda en alrededor del 75-80% de los casos e isotipo Kappa en los casos restantes. Aproximadamente 10 a 15% de los pacientes con mieloma múltiple pueden tener amiloidosis AL y alrededor de un 10% de los pacientes con amiloidosis AL están asociados a mieloma múltiple. (76)

Los dos órganos más frecuentemente afectados en la amiloidosis AL son el corazón (con una frecuencia cercana al 70%) y el riñón (aproximadamente en el 65% de los casos); la miocardiopatía restrictiva y la proteinuria son las formas de presentación clínica más frecuentes. También puede afectar al hígado, al tubo digestivo, producir alteraciones neurovegetativas y polineuropatía. Por otro lado, con una frecuencia que ronda el 20-25%, los pacientes con amiloidosis AL presentan compromiso del tejido celular subcutáneo del piso de la boca, lo que se traduce en macroglosia, dificultades en la deglución y en la fonación. Pueden tener también compromiso osteoarticular muscular, pero con menos frecuencia que en la ATTR. (77)

El compromiso cardíaco en amiloidosis AL es esencialmente similar al de otras amiloidosis. Pero su cronología es mucho más rápida: desarrolla en semanas o meses la miocardiopatía que otras proteínas logran en años. Eso, junto con las posibilidades terapéuticas actuales, hace que su diagnóstico preciso y temprano sea una meta ineludible.

Una vez realizado el diagnóstico de la enfermedad, lo que sigue es conocer la fase de evolución en la que se encuentra y el tratamiento que el paciente puede recibir para posteriormente monitorizar su evolución.

Dado el impacto significativo de la afectación cardíaca en el resultado, no es sorprendente que los marcadores de lesión y disfunción cardíaca hayan surgido como poderosos factores pronósticos en la amiloidosis AL. La lesión del músculo cardíaco produce la liberación de troponinas, que proporciona un marcador sensible y específico de lesión cardíaca. El NT-ProBNP se libera de las células miocárdicas en respuesta al aumento del estrés de la pared, y los niveles aumentan con la disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática, lo que lo convierte en una herramienta útil en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca y un fuerte factor pronóstico en la insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, la anomalía subyacente en la amiloidosis AL es la célula plasmática clonal, que es la fuente de la cadena ligera amiloidogénica depositada en los tejidos. Aunque las mediciones de la afectación de órganos pueden predecir el resultado a corto plazo en estos pacientes, es más probable que los resultados a largo plazo estén determinados por factores relacionados con el trastorno clonal subyacente.

Se han desarrollado muchos puntajes (*scores*) para predecir la evolución de los pacientes con esta enfermedad. Shaji Kumar y cols. publicaron en el año 2012 uno de los sistemas más utilizados combinando los conceptos arriba desarrollados; este se resume en la Tabla 4. (78) Luego de un análisis de población detectaron que la diferencia entre cadenas livianas libres implicadas y no implicadas (dFLC) era el mejor marcador de evolución de la enfermedad hematológica y otorgaron una puntuación de 1 para cada una de las tres variables pronósticas (cTnT  $\geq 0,025$  ng/mL, NT-ProBNP  $\geq 1800$  pg/mL y dFLC  $\geq 18$  mg/dL); esto se utilizó para dividir a los pacientes en cuatro estadios (I, II, III y IV) con puntuaciones de 0, 1, 2 y 3, respectivamente. Este sistema de estadificación



de Mayo revisado discrimina mejor entre grupos, lo que permite una mejor clasificación pronóstica. El modelo parece ser generalizable a un amplio espectro de pacientes tanto aquellos que reciben tratamiento como los que no lo reciben.

#### Recomendaciones para el seguimiento de pacientes con CA-AL

| Recomendación                                                                                                                                                     | Nivel | Evidencia |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|
| – Se recomienda involucrar de forma rápida a un hematólogo especialistas en la patología ante la sospecha diagnóstica de amiloidosis AL.                          | I     | A         |
| – Se recomienda utilizar algún sistema de estratificación de riesgos propuestos, luego del diagnóstico y durante la evolución y tratamiento de la amiloidosis AL. | I     | C         |
| – Se recomienda utilizar el sistema de estratificación de Kumar y cols.                                                                                           | I     | C         |

**Tabla 4.** Puntaje de Kumar y cols. para estratificación de amiloidosis AL

| Score                                                        | Biomarcadores y límites | Estadios                    | Sobrevida estimada           |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Shaji Kumar y cols.<br>(puntaje de Mayo<br>modificado), 2012 | - NT-proBNP, 1800 ng/L  | Estadio I: Todos los marca- | Estadio II: Sobrevida media  |
|                                                              | - TnT, 0,025 ng/L o     | dores por debajo del valor  | 69 meses                     |
|                                                              | TnI 0,1 ng/mL o hs-TnT  | de corte                    | Estadio III: Sobrevida media |
|                                                              | 40 ng/L                 | Estadio II: Un marcador por | 16 meses                     |
|                                                              | - dFLC, 18 mg/dL        | encima del valor de corte   | Estadio IV: Sobrevida media  |
|                                                              |                         | Estadio III: Dos marcadores | 6 meses                      |
|                                                              |                         | por encima del valor de     |                              |
|                                                              |                         | corte                       |                              |
|                                                              |                         | Estadio IV: Los tres marca- |                              |
|                                                              |                         | dores por encima del valor  |                              |
|                                                              |                         | de corte                    |                              |

## TRATAMIENTO DE LA CARDIOPATÍA AMILOIDÓTICA POR CADENAS LIVIANAS

### Consideraciones generales

El tratamiento de la amiloidosis AL debe ser adaptado al riesgo individual del paciente, siendo el objetivo una respuesta hematológica profunda y de órgano/s involucrado/s. Ante el diagnóstico de amiloidosis AL, es crucial la derivación rápida a un grupo experto, ya que se considera una urgencia médica. El grupo en cuestión deberá evaluar la aptitud del paciente para recibir un autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) utilizando los criterios de selección publicados entendiendo que esta opción es la que mejores resultados logra. (79) En la Tabla 5 se resumen las diferentes estrategias terapéuticas disponibles en pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL según la condición clínica basal.

**Tabla 5.** Opciones de tratamiento en pacientes con amiloidosis AL, según condición clínica basal (80-86)

| Condición clínica                                                                                                                                                              | Tratamiento específico                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pacientes aptos para TACPH ( $\cong$ 20%)                                                                                                                                      | <b>TACPH sin inducción</b><br>En caso de requerir inducción, se prefieren 2 - 4 ciclos de bortezomib- ciclofosfamida-dexametasona (CyBORD) + daratumumab o solo CyBORD. Se sugiere realizar acondicionamiento con mel-falán.                                                                                        |
| Baja carga tumoral ( $\leq$ 10% de células plasmáticas en médula oseay rápido acceso                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Pacientes no elegibles para TACPH ( $\cong$ 70-80%)<br>Estadios I, II y III                                                                                                    | 4 a 6 ciclos de CyBORD + daratumumab (84)<br>En ausencia de acceso a daratumumab, se prefiere esquema CyBORD                                                                                                                                                                                                        |
| Pacientes frágiles ( $\cong$ 10%)<br><br>Estadio IV o deterioro grave de órgano                                                                                                | No existe tratamiento estándar<br>Se puede aplicar esquema bortezomib- dexametasona<br>El uso de daratumumab como monoterapia se encuentra en estudio (85)<br>Se podría realizar trasplante cardíaco en centros de referencia y en casos específicos                                                                |
| Tratamiento de la recaída<br>Usualmente aumento lento y progresivo de las cadenas livianas libres, que puede o no estar asociada a daño de órgano blanco al inicio de la misma | No existe consenso<br>Se sugiere monitorización estrecha y comenzar tratamiento al detectar aumento de la dFLC (progresión de FLC de alto riesgo: una FLC > 20 mg/L)<br>El tratamiento debe adaptarse a cada paciente, poniendo especial énfasis en los aquellos con grave compromiso de órgano blanco inicial (68) |

**Recomendaciones para el tratamiento de la CA-AL**

| Recomendación                                                                                                                                                       | Nivel | Evidencia |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|
| – Se recomienda adaptar el tratamiento de la amiloidosis AL al riesgo individual del paciente, teniendo como objetivo una respuesta hematológica profunda.          | I     | C         |
| – Se recomienda la evaluación para recibir un autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas en todo paciente con CA-AL.                                    | I     | C         |
| – Se puede realizar TACPH en pacientes con baja carga tumoral (< 10% de células plasmáticas en MO) con rápido acceso, sin necesidad de realizar inducción.          | IIa   | A         |
| – Se sugiere, en caso de requerirlo, realizar inducción previa a TACPH con 2-4 ciclos de daratumumab + ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (CyBORD)           | IIa   | B         |
| – Se recomienda el tratamiento con daratumumab + CyBORD en pacientes estadios I, II, III no elegibles para TACPH.                                                   | I     | A         |
| – Se recomienda el tratamiento con daratumumab + CyBORD como primera línea de tratamiento en pacientes con amiloidosis AL con mieloma múltiple.                     | I     | B         |
| – Se puede utilizar el esquema CyBORD en caso de no disponer de daratumumab.                                                                                        | IIa   | B         |
| – Se puede considerar el trasplante cardíaco en centros especializados, previo al inicio del tratamiento oncológico en casos de pacientes con cardiopatía avanzada. | IIa   | C         |
| – No se recomienda el trasplante cardíaco como opción terapéutica en pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL y mieloma múltiple.                                | III   | A         |

## TRATAMIENTO DE OTRAS FORMAS DE AMILOIDOSIS

Existen formas poco frecuentes de amiloidosis que, aunque menos comunes que la amiloidosis por cadenas ligeras y por transtiretina, también pueden infiltrarse en el corazón y generar manifestaciones clínicas. Estas variantes incluyen tipos asociados a enfermedades inflamatorias crónicas, tratamientos médicos prolongados o causas hereditarias, y presentan particularidades en cuanto a su diagnóstico y presentación clínica.

**Amiloidosis AA (Amiloide A):** producida por la acumulación de la proteína SAA, asociada a enfermedades inflamatorias crónicas y cánceres. La afectación cardíaca es infrecuente, aunque puede causar engrosamiento ventricular y arritmias. Las principales causas son enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide, tuberculosis y fiebre mediterránea familiar. No se conocen mutaciones que promuevan la formación de fibrillas AA, pero podría haber predisposición genética. El objetivo fundamental y común de todas las terapias es la inhibición de la síntesis de la proteína precursora SAA. Dependiendo de la enfermedad subyacente, se utilizan diversos fármacos, como antiinfecciosos para enfermedades infecciosas e inflamatorias, inmunosupresores para enfermedades autoinmunes y quimioterapia para enfermedades malignas. El objetivo de las terapias más nuevas es la propia proteína precursora; se dispone de resultados iniciales, por ejemplo, para el anticuerpo monoclonal anti-IL-6 tocilizumab. No existe una terapia farmacológica específica para la afectación cardíaca. (87)

**Amiloidosis asociada a hemodiálisis:** se presenta en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis, con depósito de fibrillas de  $\beta 2$ -microglobulina, que afecta principalmente huesos y articulaciones. Los sistemas más modernos de hemodiálisis de alto flujo tienen mayor capacidad de eliminar la proteína y con ello menos chances de desarrollar la enfermedad. El tratamiento definitivo del cuadro es el trasplante renal. (88)

**Amiloidosis atrial aislada (IAA):** implica depósitos de péptido natriurético atrial en las aurículas, frecuentemente asociada con fibrilación auricular. Se ha postulado que la dilatación y fibrilación auricular aumentan la producción del factor natriurético, lo que agrava la situación. No existe tratamiento específico para estas formas. (89)

**Amiloidosis por apolipoproteínas (AApoAI y AApoAIV):** estas formas raras, pero cada vez más reconocidas, se caracterizan por enfermedad cardíaca del lado derecho y, en el caso de AApoAI, un fuerte historial familiar y afectación multisistémica. AApoAIV presenta síntomas de insuficiencia cardíaca y muestra características típicas de amiloidosis en imágenes cardíacas ecocardiográficas y por resonancia, aunque no así en el centellograma. El tratamiento de estas formas es sintomático. (90)

**Amiloidosis por fibrinógeno A $\alpha$  (AFib):** forma hereditaria autosómica dominante causada por mutaciones en el gen del fibrinógeno A $\alpha$ , que lleva al depósito de fibrillas de amiloide. Su tratamiento es sintomático. (91)

**Amiloidosis por lisozima (ALys):** forma hereditaria rara que suele manifestarse con deterioro renal, síntomas gastrointestinales y síndrome seco, mientras que la afectación cardíaca es extremadamente infrecuente. (92)

## Diagnóstico y características comunes

En general, el diagnóstico de estas formas de amiloidosis cardíaca requiere una biopsia de tejidos, ya que es necesario confirmar la naturaleza de los depósitos amiloides. Un rasgo común en estas variantes de amiloidosis es que el centellograma cardíaco suele mostrar baja o nula captación, lo que las diferencia de otras formas más frecuentes como la ATTR.

## TRATAMIENTO DE SOPORTE

### Complicaciones eléctricas

Las arritmias representan una preocupación en pacientes diagnosticados con CA, que impacta significativamente en el pronóstico y en las estrategias de manejo. La CA se asocia tanto a arritmias ventriculares como auriculares y su frecuencia tiende a ser más alta que en otras miocardiopatías.

### Manejo de la fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente con una prevalencia que se describe en hasta el 44% de los pacientes con CA-TTR, en comparación con alrededor del 2 al 4% en la población general. La FA emerge como una complicación significativa en pacientes con cardiopatía amiloidótica. La presencia de FA en este contexto no solo refleja el deterioro estructural y funcional del corazón debido a la infiltración de proteínas amiloides, sino también aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos y de exacerbación de la insuficiencia cardíaca. La interacción de la carga amiloide, la remodelación eléctrica y la inflamación sistémica contribuye al desarrollo y la perpetuación de la FA en estos pacientes. Además, la presencia de FA puede influir en las decisiones terapéuticas, como la selección de medicamentos anticoagulantes y antiarrítmicos, así como en la consideración de la ablación de la FA como opción de tratamiento. Por lo tanto, el manejo integral de la FA en el contexto de la cardiopatía amiloidótica requiere una evaluación minuciosa de los riesgos y beneficios de las intervenciones terapéuticas,

junto con un enfoque multidisciplinario que aborde tanto la carga de amiloide como las complicaciones arrítmicas para mejorar los resultados clínicos en estos pacientes

### **La importancia de controlar el ritmo**

Debido a su fisiología de llenado restrictivo el gasto cardíaco depende principalmente de la frecuencia cardíaca, por lo que los consensos sugieren la importancia de mantener el ritmo sinusal. Sin embargo, y contradiciendo esta afirmación, Mints y cols. realizaron un estudio retrospectivo de pacientes con CA-TTRwt donde los clasificaron según si tenían FA o se encontraban en ritmo sinusal; no se hallaron diferencias de mortalidad entre aquellos en los que se optó por una estrategia de control de ritmo comparada con control de frecuencia. (93) Otro estudio que incluyó 84 pacientes con amiloidosis TTR halló que la estrategia de control de ritmo es bien tolerada y que la estrategia de control de frecuencia tuvo que ser abortada en el 80% de los casos. (94) Aún falta información para recomendar una estrategia sobre otra.

### **Ablación de fibrilación auricular**

La evidencia de ablación en esta patología se limita a estudios observacionales. En una cohorte retrospectiva se compararon pacientes con ATTR que fueron sometidos a ablación de FA, apareados en una relación 2:1 con pacientes en los que no se realizó ablación. De un total 72 pacientes, 24 fueron sometidos a ablación de FA; durante la media de 39 meses de seguimiento hubo una reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca o arritmia del 18% vs. 72%, el 42% del grupo ablación permaneció libre de arritmia. Los mejores resultados se evidenciaban si la ablación se realizaba en estadios más tempranos de la enfermedad. (95) Un estudio retrospectivo realizado en la Mayo Clinic con pacientes que fueron sometidos a ablación de FA, aleteo auricular o taquicardia auricular que incluyó un total de 26 pacientes mostró una mejoría sintomática con la intervención. Es importante aclarar que la evidencia en otras formas de amiloidosis es mucho más controvertida aún.

### **Control de frecuencia cuando queda en FA permanente**

El control de frecuencia suele ser una situación que nos preocupa a los cardiólogos; sin embargo, impresiona que, en esta población, su necesidad es menor. Probablemente esté vinculado a los efectos adversos potenciales de los fármacos que bajan el pasaje de la FA, como los bloqueantes cálcicos, la digoxina o incluso los betabloqueantes. Creemos que en este grupo de pacientes el ser permisivo con la frecuencia se aplica más que nunca, y en caso de requerir bajar la frecuencia se podría recurrir a los betabloqueantes en dosis bajas.

### **Anticoagulación en FA**

El riesgo trombótico de estos pacientes es más elevado incluso en ritmo sinusal, siendo aún mayor en presencia de FA.

En una cohorte de pacientes CA-ATTR y FA, Donnellan y cols. no encontraron asociación entre la puntuación CHA2DS2-VASc y la presencia de un trombo en la orejuela izquierda en ecocardiograma transesofágico (ETE). Por lo tanto, la anticoagulación de pacientes con CA y FA se recomienda independientemente de la puntuación CHA2DS2-VASc. (96). Además, en un estudio publicado recientemente sobre 58 pacientes con CA evaluado para cardioversión de corriente continua para arritmias auriculares, hubo una alta tasa de cancelación (28%), principalmente debido a una alta incidencia de trombos intracardíacos (13 de 16 pacientes: 81%) incluso entre los pacientes que reciben anticoagulación adecuada. (97) En consecuencia, incluso después de un correcto curso de anticoagulación, antes de la cardioversión planificada, se debería realizar un control por ETE o tomografía computarizada para descartar que la aurícula izquierda contenga trombos.

### **Arritmias ventriculares**

Las arritmias ventriculares son frecuentes en esta población. Un estudio prospectivo alemán investigó la prevalencia de arritmias ventriculares en pacientes CA-TTRwt entre 2017 y 2022, determinada por Holter de 24 horas. Incluyeron un total de 72 pacientes; el 98% de los pacientes presentó extrasístoles ventriculares simples, el 86% duplas, el 56% tripletas, el 46% uno o más episodios de bigeminia, el 41% con trigeminia, el 29% con ritmo idioventricular y el 44% con al menos una TV. De los pacientes que presentaron taquicardia ventricular (TV), todos tuvieron TV no sostenida. Las variables predictoras de la presencia de TV fueron la menor FE, mayor hipertrofia y el incremento del volumen de fin de sístole. (98) La clínica de amiloidosis de la Universidad de Emory realizó un estudio retrospectivo que incluyó 130 pacientes con amiloidosis TTR en el cual el 53% de los pacientes presentó episodios de TV no sostenida, y 32 pacientes fueron sometidos al implante de un cardiodesfibrilador (CDI) en prevención primaria de los cuales 28% recibieron algún tipo de terapia (shock o marcapaso antitaquicardia) sobre una media de seguimiento de 2,6 años. El análisis comparativo de supervivencia de los pacientes no evidenció diferencias entre los que tuvieron un implante de CDI y los que no lo tuvieron. (99) La evidencia no ha demostrado al día de hoy el beneficio del implante sistemático de CDI en prevención primaria, mientras que en prevención secundaria parece razonable considerarlo.

## Trastornos de conducción

Las fibrillas de amiloide que se infiltran en el miocardio favorecen el desarrollo de alteraciones de la conducción y bradiarritmias. En una gran serie de pacientes con ATTRv con neuropatía (262 pacientes), se implantó un marcapasos preventivo en 100 pacientes según la indicación I/IIa de las guías actuales. Con un seguimiento medio de 45 meses, se detectó un bloqueo AV de alto grado en 24 de los 95 pacientes (25%). (100) Las anomalías de la conducción se asocian con una enfermedad más grave y menores tasas de supervivencia. Además, los retrasos en la conducción se asocian con un mayor espesor de la pared del VI, lo que indica una relación potencial entre la cantidad de depósito de amiloide cardíaco y anomalías de la conducción. Esto lleva a que muchas veces pensemos que el implante de un dispositivo de estimulación puede no cambiar los eventos en el seguimiento si el trastorno está expresando solo progresión de la enfermedad. Es por ello que creemos que es clave evaluar distintas variables antes de indicar un marcapasos, como el estadio de la enfermedad, la posibilidad de recibir tratamientos específicos, los deseos del paciente, la calidad de vida, etc. En pacientes con CA y una indicación de estimulación, el uso de la terapia de resincronización cardíaca (estimulación biventricular) en comparación con la estimulación del VD puede asociarse con mejores resultados. Donnellan y cols. de la Clínica Cleveland encontraron que el uso rutinario de la terapia de resincronización cardíaca se asoció con mejoras en la gravedad de la regurgitación mitral (67% de los pacientes), la clase funcional de la New York Heart Association (67% de los pacientes) y la FE del VI (78% de los pacientes) en pacientes con CA-ATTR y una indicación de marcapasos permanente. (101) Con respecto a nuevas formas de estimulación tipo His o rama izquierda, aún no hay suficientes datos para recomendar esta terapia de resincronización.

## Recomendaciones para el tratamiento de las complicaciones eléctricas en CA

| Recomendación                                                                                                                                                                                                                                  | Nivel | Evidencia |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|
| – Se recomienda la anticoagulación en pacientes con amiloidosis cardíaca y FA, para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular independientemente del CHA2DS2-VASc.                                                                        | I     | C         |
| – Se puede realizar un ETE previo a toda cardioversión farmacológica y/o eléctrica en pacientes con CA y taquiarritmias auriculares (FA/AA) que tengan un tiempo adecuado de anticoagulación previa debido a la alta prevalencia de trombosis. | IIa   | B         |
| – Se sugiere la estrategia de control de ritmo en pacientes con fibrilación auricular paroxística o persistente de corta duración.                                                                                                             | IIa   | C         |
| – Se sugiere una estrategia de control de frecuencia permisiva en pacientes con fibrilación auricular persistente de larga duración o permanente.                                                                                              | IIa   | C         |
| – Se recomienda utilizar amiodarona como fármaco preferido para evitar recurrencia de fibrilación auricular (control de ritmo).                                                                                                                | IIa   | C         |
| – Se puede considerar la ablación con catéter para casos seleccionados de fibrilación auricular paroxística o persistente.                                                                                                                     | IIa   | B         |
| – Se recomienda la terapia de estimulación ventricular en casos de bradiarritmia sintomáticas (enfermedad del nódulo sinusal o bloqueos AV de alto grado).                                                                                     | I     | C         |
| – Se puede considerar la estimulación biventricular como alternativa en casos de estimar una alta tasa de estimulación cardíaca al momento del implante.                                                                                       | IIa   | C         |
| – Se recomienda el implante de un CDI en casos de prevención secundaria en pacientes con expectativa de vida mayor de 1 año.                                                                                                                   | I     | A         |
| – Se puede considerar el implante de CDI en prevención primaria en pacientes con alta carga de arritmias, luego de una valoración multidisciplinaria.                                                                                          | IIa   | C         |
| – No se recomienda el implante sistemático de un CDI en prevención primaria                                                                                                                                                                    | III   | C         |

## Valvulopatías

### Estenosis aórtica

La estenosis aórtica (EAo) es la valvulopatía más prevalente en pacientes añosos y su coexistencia con CA es frecuente. La concomitancia de ambas entidades en un mismo paciente añoso representa un desafío diagnóstico, pronóstico y terapéutico. En un análisis retrospectivo de pacientes con CA-TTR, el 16% presentaba EAo moderada o grave, y en una cohorte local de 104 pacientes con ATTRwt, el 11% presentó EAo significativa. (102) Por otra parte, se ha informado que hasta el 15% de los pacientes con EAo pueden tener CA e incluso el 18,2% de los octogenarios con EAo. (102) Ambas patologías aumentan su prevalencia con la edad y su asociación complica el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de estas. Dado que comparten características ecocardiográficas comunes (como el aumento de los espesores parietales del VI, la disfunción diastólica y la dilatación de aurícula izquierda), su diagnóstico resulta desafiante. (103) El engrosamiento progresivo de la válvula aórtica por infiltración con amiloide llevaría al desarrollo de EAo. En muchos pacientes, la fibrosis está presente antes de que aparezcan síntomas.

Como se mencionó, la CA y EAo no solo comparten similitudes clínicas, sino también en los hallazgos del ecocardiograma. Por ello, la sospecha de quien realiza el ecocardiograma, que es la herramienta de evaluación inicial, debe ser elevada. El desarrollo de técnicas de imagen que permiten sospechar la enfermedad e incluso confirmar sin necesidad de pruebas invasivas ha llevado a mejorar la precisión diagnóstica de la asociación entre EAo y CA. En un metanálisis reciente los pacientes con asociación de EAo y CA eran más frecuentemente hombres, presentaban bajo índice de masa corporal, patrón hemodinámico de EAo bajo flujo, bajo gradiente y mayor disfunción diastólica. (103)

Desde el punto de vista pronóstico, la presencia de CA se asocia con mayor mortalidad en pacientes con EAo. Asimismo, también presentan grados más avanzados de disfunción diastólica y de insuficiencia cardíaca que los pacientes con EAo sin CA.

Desde el punto de vista terapéutico, una vez confirmada la gravedad de la valvulopatía aórtica en un paciente con CA con indicación de intervención (sintomático o con deterioro de la función ventricular izquierda), se deben plantear las alternativas terapéuticas en el grupo de trabajo de enfermedades valvulares. No existe aún evidencia de estudios clínicos aleatorizados con poder suficiente que determine el mejor tratamiento en pacientes con EAo y CA. Existe información proveniente de estudios pequeños que refieren en su mayoría una elevada mortalidad y una falta de mejoría de la clase funcional luego del reemplazo valvular aórtico en pacientes con EAo grave y CA. (104) En los últimos años se ha sugerido el uso de implante valvular aórtico percutáneo (TAVI) en relación con la cirugía en este escenario. Sin embargo, la evidencia proviene de estudios pequeños con limitaciones. Se han publicado metanálisis recientes que posicionan al TAVI como un método factible y seguro en pacientes con CA, superior al tratamiento médico (mortalidad 18,2% en TAVI vs. 55,6% en tratamiento médico,  $p = 0,001$ ). (105)

### Insuficiencia mitral

Pacientes con CA pueden presentar insuficiencia mitral leve a moderada y, de manera mucho menos frecuente, formas graves. El tratamiento invasivo de esta valvulopatía aún está en experimentación, conociendo el riesgo elevado que presenta la cirugía cardíaca en pacientes portadores de esta dolencia. Los tratamientos percutáneos podrían considerarse en pacientes seleccionados.

### Insuficiencia tricuspídea

Existe escasa información acerca de insuficiencia tricuspídea (IT) y CA. Fagot y cols. evaluaron las características de la IT de 283 pacientes: el 61% presentaba amiloidosis por TTR y el 39% amiloidosis AL. La presencia de IT moderada a grave se asoció a un aumento del 89% del riesgo de muerte. (106) El tratamiento percutáneo aún no tiene casuística suficiente para justificar su indicación.

## Recomendaciones para el tratamiento de las valvulopatías en pacientes con CA

| Recomendación                                                                                                                                      | Nivel | Evidencia |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|
| – Se recomienda la valoración multidisciplinaria de pacientes con estenosis aórtica grave para evaluar los riesgos y beneficios de su tratamiento. | I     | C         |
| – Se puede realizar TAVI para el tratamiento de la estenosis aórtica grave en pacientes seleccionados.                                             | Ila   | B         |
| – Se podría considerar la cirugía de reemplazo valvular aórtico para el tratamiento de la estenosis aórtica grave en pacientes seleccionados.      | Ilb   | C         |



## Insuficiencia cardíaca

### Manejo de la congestión

El manejo efectivo de la congestión es uno de los objetivos de tratamiento en pacientes con CA. Para ello pueden utilizarse diuréticos de asa en forma aislada o el bloqueo secuencial de las nefronas con antagonistas del receptor de mineralocorticoides. Dado que la función renal puede verse alterada tanto por los depósitos de amiloide como por la evolución a síndrome cardiorrenal, es común que estos pacientes presenten resistencia a los diuréticos. En relación con esto, Cheng y cols. encontraron que la dosis de diuréticos recibida por los pacientes con CA-TTR es un predictor independiente de mortalidad. (107) Para el tratamiento de la congestión refractaria podrían agregarse diuréticos tiazídicos asumiendo mayor riesgo de poliuria, alteraciones iónicas, disfunción renal o hipotensión ortostática. (108) Por todo esto, la dosis de diuréticos y la decisión de combinarlos debe ser individualizada y revaluada periódicamente. Otra posible estrategia en pacientes con resistencia diurética y congestión refractaria es la administración de diuréticos intravenosos en hospital de día. (109)

### Fármacos convencionales en el tratamiento de insuficiencia cardíaca

En la actualidad se desconoce si los medicamentos convencionales para la insuficiencia cardíaca (IC) que tienen beneficios sustanciales en pacientes con IC de otras etiologías también pueden beneficiar a aquellos con CA, ya que estos pacientes han sido excluidos de ensayos previos sobre IC. La evidencia proviene mayormente de estudios observacionales en pacientes con CA-TTR, con resultados contradictorios (110,111), y la falta de ensayos clínicos a gran escala ha generado una brecha significativa en el conocimiento; por lo tanto, el valor de los medicamentos convencionales para IC en pacientes con CA sigue siendo debatido. Los pacientes con CA-TTR parecen responder de manera diferente al bloqueo neurohormonal con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), betabloqueantes (BB) y antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) Esto se puede atribuir a una menor tolerancia hemodinámica de estas terapias debido a un *loop* de presión-volumen alterado, un volumen sistólico relativamente fijo y un posible desacople ventrículo-vascular. (112) La reducción de la poscarga puede predisponer a la hipotensión sin aumentar el volumen sistólico, y una reducción de la frecuencia cardíaca puede afectar negativamente el gasto cardíaco dado el volumen sistólico fijo, además de atenuar la respuesta cronotrópica necesaria para aumentar el gasto cardíaco durante el ejercicio. Además, en cohortes del mundo real, la prescripción de medicamentos para la IC es mayor entre los pacientes con un fenotipo cardíaco más grave. (113)

A continuación, resumimos la evidencia y recomendaciones según el grupo farmacológico.

### Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II

Desde el punto de vista fisiopatológico, estos fármacos podrían ser mal tolerados debido a la vasodilatación, particularmente en pacientes con enfermedad ortostática autonómica subyacente. (16) Sin embargo, los estudios observacionales no encontraron aumento de los efectos adversos ni beneficios en términos de mortalidad en los pacientes tratados con IECA/ARA II en comparación con aquellos que no recibían estos fármacos. (110,113)

### Betabloqueantes

Desde la teoría se postula que los BB pueden ser mal tolerados por el riesgo de hipotensión, alteraciones de la conducción o la imposibilidad de aumentar adecuadamente el gasto cardíaco en casos donde la fisiopatología restrictiva es marcada. A pesar de esto, la evidencia observacional actual es contradictoria al respecto. Cheng y cols. no encontraron beneficios en el uso de BB en una cohorte de 309 pacientes, e incluso observaron un impacto positivo en la supervivencia al suspenderlos. (10) Por otro lado, un análisis retrospectivo de 2731 pacientes con CA-TTR realizado por Ioannou y cols., evidenció que el uso de dosis bajas se asocia a una reducción de la mortalidad en el subgrupo de pacientes con fracción de eyección  $\leq 40\%$ . (113) Hubo algunas diferencias clave en las cohortes de pacientes que pueden explicar estos hallazgos aparentemente discordantes. Existieron en los pacientes diferencias basales: en el estudio de Cheng, los pacientes se encontraban más frecuentemente en clases funcionales avanzadas, incluidos pacientes con neuropatía, y su presión arterial media era menor que en el estudio de Ioannou.

### Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Este grupo de fármacos es uno de los pilares del tratamiento de la IC a lo largo de todo el espectro de fracción de eyección. Si bien no disponemos de ensayos clínicos con iSGLT-2 en esta población, varios estudios observacionales apoyan su uso. Un análisis de 37 pacientes con CA-ATTR- demostró una adecuada tolerancia y tendencia a reducción del NT-ProBNP. (114) Otro estudio observacional de 87 pacientes encontró que los iSGLT-2 fueron bien tolerados por la mayoría de los pacientes y parecieron mejorar el estado de volumen y disminuir la resistencia a los diuréticos. (115) En un análisis de datos de observación de 440 pacientes con CA-TTR e IC, publicado por Porcari y cols., el uso de inhibidores del SGLT-2 se asoció con una reducción de la mortalidad por todas las causas

y de causa cardiovascular y con una tasa de empeoramiento de la IC y de la función renal. La tasa de interrupción fue baja (4%) y la presión arterial sistólica no se vio afectada por el tratamiento. (116)

### **Antagonistas del receptor de mineralocorticoides**

Los resultados en los estudios que evaluaron los ARM evidenciaron buena tolerancia de este grupo de fármacos en los pacientes con cardiopatía amiloidótica. Si bien Cheng y cols. no encontraron beneficios con el uso de estos fármacos, en el estudio de Ioannou luego del ajuste por puntaje de propensión, el tratamiento con ARM se asoció a 23% menor riesgo de mortalidad. (110,113)

### **Digoxina**

El papel de la digoxina en la CA-TTR sigue siendo controvertido. Históricamente, Rubinow y cols. mostraron que la digoxina se une ávidamente a las fibrillas de amiloide *in vitro*, lo que sugiere un mayor riesgo de toxicidad por digoxina. (117) Datos más recientes sugieren que la digoxina puede usarse para el control de la frecuencia en la fibrilación auricular con una monitorización cercana (118), y puede ser una alternativa para el control de la frecuencia en pacientes seleccionados, especialmente cuando otras estrategias terapéuticas están limitadas o han fallado.

### **IC avanzada en pacientes con CA**

La evolución de la CA a insuficiencia cardíaca avanzada (ICav) se asocia a una alta tasa de mortalidad anual. Debido al pobre pronóstico de estos pacientes y a la complejidad de las terapias destinadas a ellos, su tratamiento debe realizarse en centros especializados con disponibilidad de asistencia circulatoria, trasplante cardíaco o cuidados paliativos. (119)

En los pacientes con CA, el desafío principal consiste en la identificación temprana de aquellos con ICav para su derivación oportuna. Dado que la función sistólica del ventrículo izquierdo puede permanecer conservada hasta estadios finales de la enfermedad sin que ello implique una mejor evolución, es necesario apoyarse en otras herramientas pronósticas. Tanto en la CA-AL como en la CA-TTR, la troponina y el NT-proBNP son indicadores poderosos de la carga de la enfermedad y se utilizan para estadificar como se describió previamente. Algunos marcadores tradicionales de mal pronóstico en la insuficiencia cardíaca también pueden utilizarse en cardiopatía amiloidótica. Por ejemplo, la combinación de consumo de oxígeno máximo < 13 mL/kg/min junto con NT-proBNP ≥ 1800 ng/L predijo un aumento en la muerte por cualquier causa u hospitalización por IC. (120)

### **Trasplante cardíaco**

En pacientes cuidadosamente seleccionados con ICav secundaria a cardiopatía amiloidótica, el trasplante cardíaco puede ser una opción terapéutica efectiva con resultados similares a los de las personas trasplantadas por otras causas de insuficiencia cardíaca. (121)

Las principales contraindicaciones para descartar durante la evaluación pretrasplante están relacionadas con la afectación extracardíaca y el impacto que esta pueda tener en la supervivencia o calidad de vida posterior. En los pacientes con CA-TTR, el estudio se centra en evaluar el compromiso gastrointestinal (desnutrición) y la neuropatía autonómica discapacitante que puede afectar la rehabilitación posterior. En aquellos con CA-AL, el trabajo en equipo con el especialista en oncohematología cobra especial relevancia a la hora de definir el pronóstico de la enfermedad sistémica, así como también el mejor momento de inclusión en lista de trasplante cardíaco. En pacientes CA-AL con ICav, el trasplante cardíaco permite en muchos casos someterse a trasplante de médula ósea, logrando así mejorar considerablemente el pronóstico de la patología, objetivo imposible con el grado de compromiso cardíaco previo. (122,123) Además, se debe descartar la presencia de albuminuria de grado alto, infiltración hepática significativa, amiloidosis pulmonar con derrames exudativos, compromiso gastrointestinal y neuropatía periférica significativa con disfunción autonómica. (124)

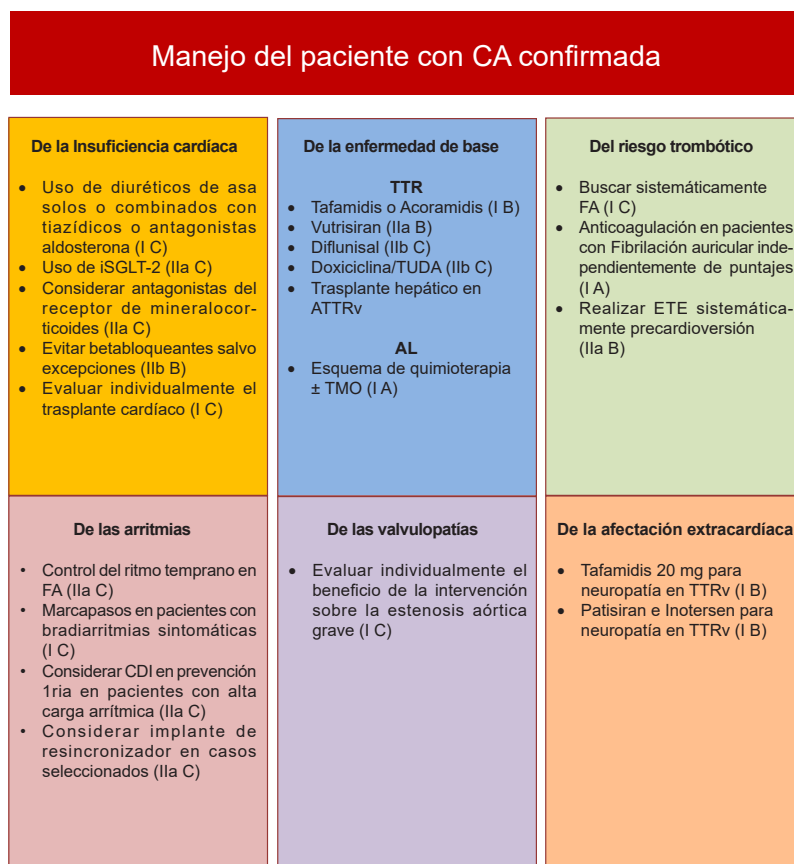
### **Asistencia circulatoria mecánica**

La mortalidad de los pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco es muy alta debido a la escasa oferta de órganos y tiempos de espera prolongados. Muchos pacientes requieren asistencia circulatoria mecánica como puente al trasplante. Si bien en la Argentina no contamos con asistencia ventricular izquierda de larga duración, las características anatómicas y la disfunción biventricular de la cardiopatía amiloidótica son desfavorables para el funcionamiento de estos dispositivos. (125) La asistencia de corto plazo con balón de contrapulsación intraaórtico podría ser factible en estos pacientes.

# Recomendaciones para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con CA

| Recomendación                                                                                                                                                                                                  | Nivel | Evidencia |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|
| – Se recomienda utilizar diuréticos de asa para el tratamiento de la congestión.                                                                                                                               | I     | C         |
| – Se puede considerar la combinación con antagonistas del receptor de mineralocorticoides o diuréticos tiazídicos en pacientes con congestión persistente, a pesar de diuréticos de asa o resistencia a ellos. | Ila   | C         |
| – Se puede considerar el tratamiento con iSGLT-2 en pacientes con insuficiencia cardíaca para reducir hospitalizaciones y mejorar la calidad de vida.                                                          | Ila   | C         |
| – Se puede considerar el uso de antagonistas del receptor de mineralocorticoides en pacientes con insuficiencia cardíaca.                                                                                      | Ila   | C         |
| – Se podría considerar el uso de dosis bajas de betabloqueantes en pacientes seleccionados, con arritmias supraventriculares de alta respuesta.                                                                | Ilb   | C         |
| – Se podría considerar la utilización de digoxina con monitorización estrecha en pacientes con fibrilación auricular refractaria a otros tratamientos.                                                         | Ilb   | B         |
| – No se recomienda el uso rutinario de betabloqueantes en pacientes con insuficiencia cardíaca.                                                                                                                | III   | C         |
| – No se recomienda el uso rutinario de IECA/ARA II/ ARNI en pacientes con insuficiencia cardíaca.                                                                                                              | III   | C         |
| – Se recomienda la derivación de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada a un centro con posibilidad de trasplante cardíaco.                                                                         | I     | C         |
| – Se recomienda involucrar a los especialistas en cuidados paliativos para pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada.                                                                                      | I     | C         |

En la Figura 7 se presenta un esquema resumen del tratamiento integral (específico y de soporte) en pacientes con diagnóstico de amiloidosis cardíaca por TTR y AL.



**Fig. 7.** Esquema resumen del tratamiento integral (específico y de soporte) en pacientes con diagnóstico de amiloidosis cardíaca por TTR y AL.

## AFECTACIÓN NEUROPÁTICA

La polineuropatía sensitivo-motora axonal (PNA) con compromiso autonómico y de curso progresivo, es una manifestación habitual en la ATTRv (PNA-TTRv). En un gran porcentaje de los casos, es el rasgo fenotípico dominante, mientras que, en otros, comparte desde el inicio su protagonismo con el compromiso cardíaco, y en los menos frecuentes, puede incluso no estar presente a lo largo de la evolución de la enfermedad. Esto se relaciona, al igual que ciertas características de la neuropatía y su edad de presentación, principalmente con la variante deletérea presente en TTR, así como con la pertenencia del individuo a determinadas regiones endémicas, entre otros factores. (126)

La forma clásica de presentación temprana de la PNA-TTRv (<50 años), corresponde a la originalmente informada en pacientes con la variante p.Val50Met de la región endémica del norte de Portugal. (127) Esta se caracteriza por un compromiso inicial simétrico de fibras finas, que deriva en un trastorno sensitivo asociado principalmente a sensación quemante, alodinia y/o adormecimiento en los pies, con predominio nocturno. Al examen se observan alteraciones en la sensibilidad al dolor y la temperatura, con preservación de la sensibilidad profunda, así como también de los reflejos osteotendinosos y la fuerza. Con la progresión de la enfermedad, en concordancia con el patrón longitud dependiente, el compromiso avanza hacia segmentos más proximales, agregando distalmente la afectación de fibras mielínicas más gruesas involucradas en la sensibilidad profunda, como también de las fibras motoras. (128) Tanto el compromiso propioceptivo como la debilidad darán lugar a trastornos en el equilibrio y la marcha. Por su parte, este mismo compromiso en los miembros superiores traerá como consecuencia en primer lugar alteraciones en la motricidad fina.

Desde etapas tempranas, pudiendo incluso ser la manifestación inicial, se observa un compromiso del sistema nervioso autónomo, que origina trastornos gastrointestinales (diarrea que alterna con constipación, constipación aislada, plenitud posprandial, vómitos), disfunción sexual, trastornos vesicales, alteraciones en la sudoración e hipotensión ortostática. Estos síntomas pueden resultar muy discapacitantes, especialmente a medida que avanza la enfermedad. En contrapartida, las formas de presentación tardía (> 50 años) se describen mayormente en individuos pertenecientes a regiones no endémicas, con frecuencia sin antecedentes familiares, cuyo diagnóstico suele verse demorado y, en aquellos con variantes no p.Val50Met. En estos casos, lo habitual es observar un compromiso de todas las modalidades sensitivas al momento de la evaluación inicial y una progresión hacia el compromiso motor en menor tiempo que en la forma clásica. En cuanto al compromiso autonómico, suele estar presente, pero en menor magnitud. (129)

La PNA-TTRv se clasifica habitualmente en distintos estadios según el estado ambulatorio: en el estadio 1, no requiere asistencia para caminar y los síntomas suelen ser leves, limitándose a los miembros inferiores; en el estadio 2, necesita asistencia para la deambulación, y los síntomas son moderados, afectando también a los miembros superiores y el tronco, y en el estadio 3, el paciente requiere el uso de una silla de ruedas o está confinado a la cama. (130)

La polineuropatía en la amiloidosis AL tiene características muy similares a la asociada a TTRv, pero su diferenciación solo por la clínica es poco factible. En la amiloidosis AL, el compromiso sensitivo suele involucrar todas las modalidades desde etapas tempranas, adopta también un patrón longitud dependiente, afectando, más tarde en la evolución, fibras motoras y autonómicas.

## Estudios complementarios

En la forma de presentación clásica existe disfunción temprana de axones de pequeño diámetro, en particular los que median la sensibilidad termoalgésica y las funciones autonómicas. El examen clínico de la sensibilidad debe poner énfasis en la valoración de la percepción del dolor y la temperatura, o preferentemente emplear dispositivos de cuantificación de umbrales sensitivos (*Quantitative Sensory Testing*). (131)

La cuantificación de la densidad de inervación intraepidérmica con biopsia de piel aporta información objetiva y cuantitativa de la pérdida axonal en los estadios tempranos. (132)

Las pruebas autonómicas permiten documentar el fallo autonómico (variabilidad de la frecuencia cardíaca, maniobra de Valsalva, prueba de hipotensión postural, cuantificación de la respuesta simpática de la piel, cuantificación de la sudoración), frecuente en esta entidad. (131) Con la progresión del proceso patológico sobreviene disfunción de los axones sensitivos de mayor diámetro y de los axones motores, lo cual se puede objetivar y cuantificar con electromiografía y el estudio de la conducción nerviosa convencional. (133)

La demostración histológica de amiloidosis no es necesaria en todos los casos, particularmente si el cuadro clínico es compatible, se ha detectado una variante deletérea en TTR y se han descartado otras causas de polineuropatía.

## Tratamiento

En el caso de la neuropatía asociada a la AL, el tratamiento pasará por el de la gammapatía de base, mientras se han desarrollado diversas alternativas terapéuticas modificadoras de la enfermedad para la PNA-TTRv, con el

objetivo de enlentecer o detener su progresión. La primera en implementarse fue el trasplante hepático, con el objetivo de reducir la producción de la proteína precursora transtiretina mutada al remover su principal fuente de síntesis. La indicación de este tratamiento está limitada a pacientes en estadio I de neuropatía, de menos de 5 años de evolución de la enfermedad y sin compromiso cardíaco o renal significativo; son factores de mal pronóstico la edad mayor de 50 años, el sexo masculino, variantes diferentes de p.Val50Met y la presencia de un compromiso disautonómico grave. En la actualidad, su indicación ha disminuido notablemente en contexto de los riesgos inherentes al procedimiento, lo restrictivo de la indicación al subgrupo mencionado de pacientes, junto al surgimiento de terapias farmacológicas que presentan un mejor perfil de seguridad. (134) En cuanto a las terapias farmacológicas, podemos citar en primer lugar los estabilizadores del precursor tetramérico circulante de la transtiretina. Tafamidis, que forma parte de este grupo, es el único fármaco que cuenta a la fecha con aprobación por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para su comercialización en la Argentina y se encuentra indicado para el tratamiento de pacientes con polineuropatía amiloide en estadio I de la enfermedad. Diflunisal, otro fármaco del mismo grupo ha sido estudiado en pacientes con neuropatía en estadios I y II. Aunque se ha evidenciado cierto beneficio en ambos grupos, no ha logrado su aprobación para esta indicación por ninguna agencia debido a su perfil de seguridad. (135, 136) A pesar de ello, ha sido empleado de forma *off-label*, especialmente en los Estados Unidos, donde es más accesible por su aprobación para otras indicaciones, ante la falta de disponibilidad de otros tratamientos. Por otro lado, se encuentran las estrategias de silenciamiento génico, que emplean ARN de interferencia, como es el caso de patisiran (137) y vutrisiran (138), u oligonucleótidos antisentido, como inotersen (139) y eplontersen. (140) El objetivo de estas terapias es inhibir la síntesis hepática de transtiretina (tanto salvaje como variante), dado que presentan diferencias en cuanto a posología, vía de administración y perfil de eventos adversos. Todas han sido aprobadas por la FDA para el tratamiento de la PNA-TTRv en adultos. Por su parte, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha aprobado patisiran, inotersen y vutrisiran para la amiloidosis hereditaria en pacientes adultos con polineuropatía amiloide hereditaria en estadios I y II, mientras que eplontersen se encuentra actualmente en evaluación.

### Recomendaciones para el manejo de la neuropatía amiloidótica

| Recomendación                                                                                                                                                          | Nivel | Evidencia |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|
| – Se recomienda evaluar la presencia de compromiso neurológico en todo paciente con diagnóstico de CA.                                                                 | I     | C         |
| – Se recomienda la evaluación por especialista en neurología en todo paciente con sospecha de afectación neuropática o ATTRv.                                          | I     | C         |
| – Se recomienda el tratamiento con tafamidis 20 mg en pacientes con PNA-TTRv en estadio I de la enfermedad.                                                            | I     | B         |
| – Se recomienda la utilización de silenciadores del ARN (patisiran, inotersen, eplontersen o vutrisiran) en pacientes con PNA-TTRv en estadios I y II de la enfermedad | I     | B         |
| – Se puede considerar la utilización de diflunisal en pacientes con PNA-TTRv en estadios I y II de la enfermedad ante la ausencia de otros tratamientos.               | Ila   | B         |
| – Se recomienda valorar la presencia de hipotensión ortostática en pacientes con diagnóstico de CA.                                                                    | I     | C         |
| – Se puede considerar el tratamiento con midodrine o fludrocortisona en pacientes con hipotensión ortostática sintomática y refractaria a maniobras habituales.        | Ila   | C         |
| – Se puede considerar el tratamiento con pregabalina para el alivio sintomático ante dolor neuropático.                                                                | Ila   | B         |

## AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL

La amiloidosis, en sus distintos subtipos, puede afectar la función gastrointestinal y la calidad de vida de los pacientes a través de múltiples mecanismos. La afectación de la mucosa puede provocar malabsorción o enteropatía perdedora de proteínas, la afectación neuropática gastrointestinal puede presentarse principalmente como dismotilidad, y la afectación vascular puede presentarse con isquemia y sangrado de la mucosa. (141) Aunque los síntomas gastrointestinales y la presentación clínica pueden variar, no está bien establecido si el grado de infiltración del tracto gastrointestinal se correlaciona directamente con la gravedad de las manifestaciones. (142)

### Estudios diagnósticos

El procedimiento de referencia (*gold standard*) para confirmar la infiltración gastrointestinal es la biopsia endoscópica con tinción de Rojo Congo. Sin embargo, esto solo demostrará depósito de amiloide en la mucosa y no puede identificar la afectación neuropática o muscular. (143) La endoscopia y la colonoscopia con adquisición de biopsias aleatorias se realizan en casos de amiloidosis establecida con sospecha de compromiso gastrointestinal, con el propósito de evaluar el grado de afectación extracardíaca en pacientes que son evaluados para trasplante cardíaco o para descartar otras causas de síntomas digestivos.

Los estudios de imágenes y motilidad, si bien no presentan hallazgos patognomónicos, pueden desempeñar un papel en excluir otros procesos y adaptar el tratamiento. La participación hepática en la amiloidosis AL puede darse en un 15 o 20% de los casos. El diagnóstico se realiza mediante biopsia directa o se infiere a través de la presencia de hepatomegalia y un nivel elevado de fosfatasa alcalina. (144)

### Tratamiento

El tratamiento para la amiloidosis gastrointestinal generalmente se basa en el abordaje sintomático, sin alterar los depósitos de amiloide. Aún no existe evidencia de que alguna de las terapias modificadoras de la enfermedad tenga un impacto en las manifestaciones gastrointestinales. Por todo esto, es razonable dirigir el tratamiento a los síntomas de los pacientes afectados sin esperar la confirmación diagnóstica.

La modificación dietaria es un primer paso, con medidas orientadas a favorecer el vaciamiento gástrico evitando comidas copiosas; prolongando el tiempo entre la cena y el sueño nocturno para mitigar síntomas como náuseas, vómitos y dolor abdominal. Los suplementos ricos en calorías pueden ser útiles para combatir la pérdida de peso por malabsorción. Una dieta baja en carbohidratos fermentables tiene como objetivo reducir el consumo de alimentos productores de gas y puede aliviar los calambres, la diarrea y la hinchazón.

En relación con el tratamiento farmacológico, los medicamentos antieméticos y procinéticos como ondansetrón y metoclopramida pueden utilizarse contra síntomas derivados de dismotilidad como náuseas y saciedad temprana. Aquellos pacientes con malabsorción, sobrecrecimiento bacteriano o dismotilidad y neuropatías manifestadas por diarrea pueden tratarse con agonistas de los receptores opioides (loperamida), antibióticos (rifaximina) y/o agentes ligadores de sales biliares. El estreñimiento suele ser el resultado de la dismotilidad y puede tratarse con laxantes. Las terapias endoscópicas pueden desempeñar un papel en pacientes con manifestaciones obstructivas o vasculares. (145)

A pesar de que muchas de las terapias iniciales pueden comenzar sin involucrar a un gastroenterólogo o nutricionista, la colaboración con el especialista es útil para descartar procesos asociados, realizar pruebas especializadas y guiar el tratamiento de pacientes con síntomas persistentes.

### Recomendaciones para el manejo de las complicaciones gastrointestinales en pacientes con CA

| Recomendación                                                                                                                                                    | Nivel | Evidencia |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|
| – Se recomienda la valoración de afectación gastrointestinal en pacientes con diagnóstico de CA.                                                                 | I     | C         |
| – Se recomienda iniciar tratamiento sintomático en pacientes con diagnóstico de amiloidosis y manifestaciones gastrointestinales.                                | I     | C         |
| – Se recomienda derivar a un especialista para descartar patologías asociadas, en pacientes con diagnóstico de amiloidosis y manifestaciones gastrointestinales. | I     | C         |



## TRASTORNOS TRAUMATOLÓGICOS

Las dos formas más comunes de amiloidosis sistémicas, amiloidosis AL y amiloidosis ATTR suelen afectar a los tejidos blandos, incluidos los músculos, tendones, ligamentos y piel, entre otros. En muchos casos, dichas manifestaciones preceden en varios años a la afectación cardíaca, lo que las convierte en “banderas rojas” que pueden permitir sospechar y diagnosticar esta patología de forma temprana, con el consiguiente impacto positivo en el pronóstico que esto puede generar. (146) A continuación se describen las manifestaciones musculoesqueléticas más frecuentes de la amiloidosis y sus respectivos tratamientos específicos.

### Síndrome del túnel carpiano

Este síndrome se caracteriza por la compresión del nervio mediano a nivel de la muñeca, lo que puede ocasionar síntomas como malestar, hormigueo o entumecimiento en la palma de la mano y los dedos. A medida que la enfermedad progresa, los pacientes también pueden experimentar disminución de la fuerza de agarre, debilidad en la mano y restricción del movimiento. (147)

La presencia de túnel carpiano bilateral o la necesidad de múltiples cirugías para liberación del túnel carpiano por sus recaídas es común en pacientes con ATTR y AL. Un estudio prospectivo publicado en el año 2018 estimó que el 10,2% de los pacientes que se sometieron a una cirugía de túnel carpiano tenían depósitos de amiloide en el tejido sinovial. Además, todos los pacientes con depósito de amiloide presentaron síntomas bilaterales. (148) Por lo tanto, este síndrome debe considerarse una manifestación de alerta para la sospecha diagnóstica de amiloidosis, especialmente ante la presencia de otras manifestaciones sistémicas características de esta patología. Es importante reconocer que la expresión de la CA puede darse hasta 10 años después de la afectación de las muñecas.

En cuanto al tratamiento, ante el diagnóstico clínico de túnel carpiano, es necesaria la derivación a un especialista para su evaluación y tratamiento, que puede incluir su intervención quirúrgica que mejore la calidad de vida de los pacientes.

### Canal estrecho cervical y lumbar

El estrechamiento del canal cervical y/o lumbar también se considera una “bandera roja” en la amiloidosis, especialmente en pacientes con ATTR. Esta entidad se caracteriza por la presencia de dolor de tipo neuropático, según el segmento afectado. Se ha observado que aproximadamente el 13% de los pacientes sometidos a cirugía de extirpación del ligamento amarillo, como parte del tratamiento de esta enfermedad, presenta depósitos de amiloide. En este estudio, la edad mayor de 70 años y la presencia de túnel carpiano bilateral se describieron como predictores de la presencia de fibrillas de amiloide en este grupo de pacientes. (149)

El manejo terapéutico de esta entidad debe estar a cargo de médicos traumatólogos especializados en columna, ya que puede requerir tanto tratamiento médico como quirúrgico.

### Rotura espontánea del tendón distal del bíceps

Esta manifestación clínica es frecuente en pacientes con ATTR. Un estudio publicado en el año 2017 informó una prevalencia de 33% de esta entidad en pacientes con diagnóstico de ATTRwt. (150) El tratamiento de esta condición también suele ser quirúrgico.

### Dedo en resorte idiopático

Esta condición se produce por el compromiso de la misma vaina tendinosa que en el síndrome del túnel carpiano. Aunque también hay informes que indican su frecuencia relativa en pacientes con amiloidosis, se cree que su prevalencia es menor que las manifestaciones descritas anteriormente. (151)

## Recomendaciones para el tratamiento de las complicaciones traumatológicas en pacientes con CA

| Recomendación                                                                                                                                                                                             | Nivel | Evidencia |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|
| – Se recomienda pesquisar la afectación musculoesquelética como el túnel carpiano bilateral, el canal estrecho y la rotura tendinosa, en pacientes con amiloidosis cardíaca.                              | I     | C         |
| – Se recomienda la derivación del paciente a especialistas correspondientes para su evaluación y tratamiento, al realizar el diagnóstico clínico de alguna de las entidades musculoesqueléticas descritas | I     | C         |

## AFECTACIONES RENALES

La afectación renal en la CA puede presentarse tanto de forma directa como indirecta. Directamente, la infiltración de amiloide en los glomérulos, túbulos y vasos puede desencadenar diversos mecanismos fisiopatológicos, incluyendo proteinuria, microalbuminuria y, en casos más avanzados, síndrome nefrótico. Indirectamente, la disfunción renal puede estar relacionada con la insuficiencia cardíaca, ya que la reducción del gasto cardíaco, el aumento de la presión venosa central y la congestión crónica pueden comprometer la perfusión renal y agravar la función renal. La afectación renal, en cualquiera de sus formas, afecta negativamente el pronóstico de los pacientes con CA. (152)

Un estudio observacional francés informó proteinuria en el 16,5%, deterioro de la función renal en el 16,1% y síndrome nefrótico en el 1,7% de los 79 pacientes estudiados. A los diez años, el 30,4% tenía deterioro de la función renal, el 2,5% necesitó terapia de sustitución renal y el 20,3% tenía proteinuria. Este grupo presentó una mortalidad del 10,1%. Además, se describió que el inicio de la enfermedad renal crónica desde el diagnóstico de la amiloidosis ATTR ocurre en un promedio de 1,9 años. Sin embargo, este período es mucho más corto y se asocia con una mayor mortalidad en presencia de la variante V122I. (153)

La realización de biopsias renales no se recomienda de forma generalizada, sino se reservan para casos de síndrome nefrótico o deterioro acelerado de la función renal. Dado el aumento del riesgo de sangrado en los pacientes con amiloidosis, se sugiere realizar la biopsia por vía transyugular. (154)

Durante el seguimiento de pacientes con amiloidosis se recomienda solicitar periódicamente la medición de microalbuminuria y evaluar la función renal. Además, considerar la utilización de cistatina C para evitar la subestimación del deterioro de la función renal, especialmente en pacientes con baja masa muscular. (155)

### Recomendaciones para el tratamiento de las complicaciones renales en pacientes con CA

| Recomendación                                                                                                                          | Nivel | Evidencia |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|
| – Se recomienda la valoración de afectación renal, con cálculo del clearance (aclaramiento) de creatinina y valoración de proteinuria. | I     | C         |
| – Se recomienda realizar interconsulta con especialista en pacientes con diagnóstico de amiloidosis cardíaca con compromiso renal.     | I     | C         |
| – Se recomienda la pesquisa de síndrome nefrótico en pacientes con amiloidosis cardíaca y compromiso renal.                            | I     | C         |
| – Se puede considerar el trasplante combinado (cardiorrenal) en pacientes seleccionados con disfunción cardíaca y renal avanzada.      | Ila   | C         |

## BIBLIOGRAFÍA

- Koike H, Iguchi Y, Sahashi K, Katsuno M. Significance of Oligomeric and Fibrillar Species in Amyloidosis: Insights into Pathophysiology and Treatment. *Molecules* 2021;26:5091. <https://doi.org/10.3390/molecules26165091>
- Wickner S, Maurizi MR, Gottesman S. Posttranslational quality control: folding, refolding, and degrading proteins. *Science* 1999;286:1888-93. <https://doi.org/10.1126/science.286.5446.1888>
- H. Sack G Jr. Pathophysiology of amyloid fibril formation. En: *Amyloid Diseases*. IntechOpen, 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.81965>
- Lachmann HJ, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:214-20. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2005.10.005>
- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018;25:215-9. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1549825>
- Bellotti V, Mangione P, Merlini G. Review: immunoglobulin light chain amyloidosis--the archetype of structural and pathogenic variability. *J Struct Biol* 2000;130:280-9. <https://doi.org/10.1006/jsbi.2000.4248>
- Buxbaum JN, Reixach N. Transthyretin: the servant of many masters. *Cell Mol Life Sci* 2009;66:3095-101. <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0109-0>
- Zhao L, Buxbaum JN, Reixach N. Age-related oxidative modifications of transthyretin modulate its amyloidogenicity. *Biochemistry* 2013;52:1913-26. <https://doi.org/10.1021/bi301313b>
- Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. *Circ Res* 2021;128:1554-1575. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318187>
- Chacko L, Martone R, Cappelli F, Fontana M. Cardiac Amyloidosis: Updates in Imaging. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:108. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1180-2>
- Feng D, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2009 May 12;119(18):2490-7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785014>
- Guan J, Mishra S, Qiu Y, Shi J, Trudeau K, Las G, et al. Lysosomal dysfunction and impaired autophagy underlie the pathogenesis of amyloidogenic light chain-mediated cardiotoxicity. *EMBO Mol Med* 2015;7:688. <https://doi.org/10.15252/emmm.201505318>
- Dorbala S, Vangala D, Bruyere J Jr, Quarta C, Kruger J, Padera R, et al. Coronary microvascular dysfunction is related to abnormalities in myocardial structure and function in cardiac amyloidosis. *JACC Heart Fail* 2014;2:358-67. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.03.009>

14. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The conduction system in cardiac amyloidosis. Clinical and pathologic features of 23 patients. *Am J Med* 1977;62:877-86. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(77\)90870-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(77)90870-1)
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;38:1895-904. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx043>
16. Perlini S, Salinaro F, Cappelli F, Perfetto F, Bergesio F, Alogna A, et al. Prognostic value of fragmented QRS in cardiac AL amyloidosis. *Int J Cardiol* 2013;167:2156-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.05.097>
17. 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/10.1007/s12350-019-01760-6>
18. Fernández AA, Pereiro González SM, Costabel JP, Straitenberger G, Aguirre MA, Ratto R, et al. Consenso de Miocardiopatías restrictivas. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2021;89 (Suplemento 7):1-92. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.s7>
19. Patel RK, Ioannou A, Razvi Y, Chacko L, Venneri L, Bandera F, et al. Sex differences among patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy - from diagnosis to prognosis. *Eur J Heart Fail* 2022;24:2355-63. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2646>
20. Nagy D, Révész K, Peskó G, Varga G, Horváth L, Farkas P, et al. Cardiac Amyloidosis with Normal Wall Thickness: Prevalence, Clinical Characteristics and Outcome in a Retrospective Analysis. *Biomedicines* 2022;10:1765. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071765>
21. Phelan D, Thavendiranathan P, Popovic Z, Collier P, Griffin B, Thomas JD, et al. Application of a parametric display of two-dimensional speckle-tracking longitudinal strain to improve the etiologic diagnosis of mild to moderate left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:888-95. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.04.015>
22. Pagourelias ED, Mirea O, Duchenne J, Van Cleemput J, Delforge M, Bogaert J, et al. Echo Parameters for Differential Diagnosis in Cardiac Amyloidosis: A Head-to-Head Comparison of Deformation and Nondeformation Parameters. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e005588. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005588>
23. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, Ammash NM, White RD, Hodge DO, et al. Direct Current Cardioversion of Atrial Arrhythmias in Adults With Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:589-97. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.079>
24. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique 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>
25. Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:129. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0311-6>
26. Baroni M, Nava S, Quattrocchi G, Milazzo A, Giannattasio C, Roghi A, et al. Role of cardiovascular magnetic resonance in suspected cardiac amyloidosis: late gadolinium enhancement pattern as mortality predictor. *Neth Heart J* 2018;26:34-40. <https://doi.org/10.1007/s12471-017-1046-4>
27. Baroni M, Nava S, Quattrocchi G, Milazzo A, Giannattasio C, Roghi A, et al. Role of cardiovascular magnetic resonance in suspected cardiac amyloidosis: late gadolinium enhancement pattern as mortality predictor. *Neth Heart J* 2018;26:34-40. <https://doi.org/10.1007/s12471-017-1046-4>
28. Fontana M, Čorović A, Scully P, Moon JC. Myocardial Amyloidosis: The Exemplar Interstitial Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:2345-56. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.06.023>
29. Martínez-Naharro A, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Zumbo G, Knight DS, Rosmini S, et al. CMR-Verified Regression of Cardiac AL Amyloid After Chemotherapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:152-4. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.02.012>
30. Ridouani F, Damy T, Tacher V, Derbel H, Legou F, Sifaoui I, et al. Myocardial native T2 measurement to differentiate light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis and assess prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2018;20:58. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0478-3>
31. Treglia G, Glaudemans AWJM, Bertagna F, Hazenberg BPC, Erba PA, Giubbini R, et al. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1945-55. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4013-4>
32. Yadalam A, Ceballos A, Bigham T, Rim A, Yalamanchili S, Brown MT, et al. False negative cardiac scintigraphy in patients with val122ile transthyretin cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:427. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(22\)01418-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(22)01418-8)
33. Singh V, Falk R, Di Carli MF, Kijewski M, Rapezzi C, Dorbala S. State-of-the-art radionuclide imaging in cardiac transthyretin amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2019;26:158-73. <https://doi.org/10.1007/s12350-018-01552-4>
34. Li W, Uppal D, Wang YC, Xu X, Kokkinidis DG, Travin MI, et al. Nuclear Imaging for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis in 2021. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(6):996. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11060996>
35. Masri A, Bukhari S, Ahmad S, Nieves R, Eisele YS, Follansbee W, et al. Efficient 1-Hour Technetium-99 m Pyrophosphate Imaging Protocol for the Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13:e010249. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.010249>
36. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1076-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.073>
37. Rosenzweig M, Landau H. Light chain (AL) amyloidosis: update on diagnosis and management. *J Hematol Oncol* 2011;4:47. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-4-47>
38. Long TE, Indridason OS, Palsson R, Rognvaldsson S, Love TJ, Thorsteinsdottir S, et al. Defining new reference intervals for serum free light chains in individuals with chronic kidney disease: Results of the iStopMM study. *Blood Cancer J* 2022;12:133. <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00732-3>
39. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17:e328-e346. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30206-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30206-6)
40. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:715-31. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1494>
41. Takashio S, Yamamuro M, Izumiya Y, Hirakawa K, Marume K, Yamamoto M, et al. Diagnostic utility of cardiac troponin T level in patients with cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail* 2018;5:27-35. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12203>
42. Nader R, Angel-Korman A, Havasi A. Amyloidosis and the Kidney: An Update. *Semin Nephrol* 2022;42:151343. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2023.151343>
43. Ingenbleek Y, Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications. *Annu Rev Nutr* 1994;14:495-533. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.14.070194.002431>

44. Mutations in hereditary amyloidosis. Amyloidosismutations.com. <http://www.amyloidosismutations.com/> (consultado 25 ago 2024).
45. Alreshq R, Ruberg FL. Clinical approach to genetic testing in amyloid cardiomyopathy: from mechanism to effective therapies. *Curr Opin Cardiol* 2021;36:309-17. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000841>
46. Gorram F, Olsson M, Alarcon F, Nuel G, Anan I, Planté-Bordeneuve V. New data on the genetic profile and penetrance of hereditary Val-30Met transthyretin amyloidosis in Sweden. *Amyloid*. 2021;28:84-90. <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1841623>
47. Wisniewski B, Wechalekar A. Confirming the Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol* 2020;143:312-21. <https://doi.org/10.1159/000508022>
48. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404-12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>
49. 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>
50. Brito D, Albrecht FC, de Arenaza DP, Bart N, Better N, Carvajal-Juarez I, et al. World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). *Glob Heart* 2023;18:59. <https://doi.org/10.5334/gh.1262>
51. Wechalekar AD, Fontana M, Quarta CC, Liedtke M. AL Amyloidosis for Cardiologists: Awareness, Diagnosis, and Future Prospects: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol* 2022;4:427-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.009>
52. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, 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>
53. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1014-20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.033>
54. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martínez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018;39:2799-806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx589>
55. Cheng RK, Levy WC, Vasbinder A, Teruya S, De Los Santos J, Leedy D, et al. Diuretic Dose and NYHA Functional Class Are Independent Predictors of Mortality in Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC CardioOncol* 2020;2:414-24. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>
56. Senapati A, Sperry BW, Grodin JL, Kusunose K, Thavendiranathan P, Jaber W, et al. Prognostic implication of relative regional strain ratio in cardiac amyloidosis. *Heart* 2016;102:748-54. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308657>
57. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>
58. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, et al; ATTRibute-CM Investigators. Efficacy and Safety of Acetaminophen in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024;390:132-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305434>
59. Ibrahim M, Saint Croix GR, Lacy S, Fattouh M, Barillas-Lara MI, Behrooz L, et al. The use of diflunisal for transthyretin cardiac amyloidosis: a review. *Heart Fail Rev* 2022;27:517-24. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10143-4>
60. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al; Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2658-67. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.283815>
61. aus dem Siepen F, Bauer R, Aurich M, Buss SJ, Steen H, Altland K, et al. Green tea extract as a treatment for patients with wild-type transthyretin amyloidosis: an observational study. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:6319-25. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S96893>
62. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, et al; HELIOS-B Trial Investigators and Collaborators. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2025;392:33-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409134>
63. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristensen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716153>
64. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, González-Duarte A, Maurer MS, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation* 2019;139:431-43. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831>
65. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:22-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716793>
66. Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, Jung J, Benson MD. Inotersen therapy of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid* 2020;27:52-8. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1685487>
67. Viney NJ, Guo S, Tai LJ, Baker BF, Aghajani M, Jung SW, et al. Ligand conjugated antisense oligonucleotide for the treatment of transthyretin amyloidosis: preclinical and phase 1 data. *ESC Heart Fail* 2021;8:652-61. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13154>
68. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, Kao J, Fontana M, Maitland ML, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385:493-502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107454>
69. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? *Transplantation* 2015;99:1847-54. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000574>
70. Obici L, Cortese A, Lozza A, Lucchetti J, Gobbi M, Palladini G, et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid* 2012;19:34-6. <https://doi.org/10.3109/13506129.2012.678508>
71. Garcia-Pavia P, Mercuri MF, Kahr PC. Antibody NI006 for Cardiac Transthyretin Amyloid Depletion. Reply. *N Engl J Med* 2023;389:1249. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2309584>
72. Ioannou A, Fumagalli C, Razvi Y, Porcari A, Rauf MU, Martínez-Naharro A, et al. Prognostic Value of a 6-Minute Walk Test in Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2024;84:43-58. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.04.011>
73. Dispenzieri A, Coelho T, Conceição I, Waddington-Cruz M, Wixner J, Kristen AV, et al; THAOS investigators. Clinical and genetic profile of patients enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS): 14-year update. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17:236. <https://doi.crossref.org/SimpleTextQuery>
74. Gillmore JD, Reilly MM, Coats CJ, Cooper R, Cox H, Coyne MRE, et al. Clinical and Genetic Evaluation of People with or at Risk of Hereditary ATTR Amyloidosis: An Expert Opinion and Consensus on Best Practice in Ireland and the UK. *Adv Ther* 2022;39:2292-301. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02139-9>
75. Musumeci MB, Cappelli F, Russo D, Tini G, Canepa M, Milandri A, et al. Low Sensitivity of Bone Scintigraphy in Detecting Phe64Leu Mutation-Related Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1314-21. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.10.015>
76. Rosenzweig M, Landau H. Light chain (AL) amyloidosis: update on diagnosis and management. *J Hematol Oncol* 2011;4:47. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-4-47>



77. Lu R, Richards TA. AL Amyloidosis: Unfolding a Complex Disease. *J Adv Pract Oncol* 2019;10:813-25. <https://doi.org/10.6004/jad-pro.2019.10.8.4>
78. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012;30:989-95. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5724>
79. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Bazarbachi A, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Comprehensive Review of AL amyloidosis: some practical recommendations. *Blood Cancer J* 2021;11:97. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00486-4>
80. Cornell RF, Fraser R, Costa L, Goodman S, Estrada-Merly N, Lee C, et al. Bortezomib-Based Induction Is Associated with Superior Outcomes in Light Chain Amyloidosis Patients Treated with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation Regardless of Plasma Cell Burden. *Transplant Cell Ther* 2021;27:264.e1-264.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2020.11.018>
81. Nguyen VP, Landau H, Quillen K, Brauneis D, Shelton AC, Mendelson L, et al. Modified High-Dose Melphalan and Autologous Stem Cell Transplantation for Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1823-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.06.018>
82. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al; ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385:46-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028631>
83. Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, Gillmore J, Foli A, Lachmann H, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood* 2015;126:612-5. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-620302>
84. Kastiris E, Leleu X, Arnulf B, Zamagni E, Cibeira MT, Kwok F, et al. Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. *J Clin Oncol* 2020;38:3252-60. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01285>
85. Kastiris E, Minnema MC, Dimopoulos MA, Merlini G, Theodorakakou F, Fotiou D, et al. P915: EFFICACY AND SAFETY OF DARATUMUMAB MONOTHERAPY IN NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH STAGE 3B LIGHT CHAIN AMYLOIDOSIS: A PHASE 2 STUDY BY THE EUROPEAN MYELOMA NETWORK. *Hemasphere* 2022;6:805-6. <https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000846528.55550.9c>
86. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD, Jaccard A, Kumar S, Merlini G, et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid* 2023;30:3-17. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2093635>
87. Westermarck GT, Fändrich M, Westermarck P. AA amyloidosis: pathogenesis and targeted therapy. *Annu Rev Pathol* 2015;10:321-44. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-163913>
88. Kaneko S, Yamagata K. Hemodialysis-related amyloidosis: Is it still relevant? *Semin Dial* 2018;31:612-8. <https://doi.org/10.1111/sdi.12720>
89. Vergaro G, Aimo A, Rapezzi C, Castiglione V, Fabiani I, Pucci A, et al. Atrial amyloidosis: mechanisms and clinical manifestations. *Eur J Heart Fail* 2022;24:2019-28. <https://doi.org/10.1002/ehf.2650>
90. Ioannou A, Porcari A, Patel RK, Razvi Y, Sinigiani G, Martinez-Naharro A, et al. Rare Forms of Cardiac Amyloidosis: Diagnostic Clues and Phenotype in Apo AI and AIV Amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2023;16:523-35. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.123.015259>
91. Chapman J, Dogan A. Fibrinogen alpha amyloidosis: insights from proteomics. *Expert Rev Proteomics* 2019;16:783-93. <https://doi.org/10.1080/14789450.2019.1659137>
92. Sattianayagam PT, Gibbs SD, Rowczenio D, Pinney JH, Wechalekar AD, Gilbertson JA, et al. Hereditary lysozyme amyloidosis -- phenotypic heterogeneity and the role of solid organ transplantation. *J Intern Med* 2012;272:36-44. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02470.x>
93. Mints YY, Doros G, Berk JL, Connors LH, Ruberg FL. Features of atrial fibrillation in wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: a systematic review and clinical experience. *ESC Heart Fail* 2018;5:772-9. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12308>
94. Dale Z, Chandrashekar P, Al-Rashdan L, Kim M, Masri A, Nazer B. Management Strategies for Atrial Fibrillation and Flutter in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Am J Cardiol* 2021;157:107-14. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.07.028>
95. Donnellan E, Wazni O, Kanj M, Elshazly MB, Hussein A, Baranowski B, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *Europace* 2020;22:259-64. <https://doi.org/10.1093/europace/euz314>
96. Donnellan E, Elshazly MB, Vakamudi S, Wazni OM, Cohen JA, Kanj M, et al. No Association Between CHADS-VASc Score and Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Transthyretin Amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:1473-4. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.10.013>
97. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, Ammash NM, White RD, Hodge DO, et al. Direct Current Cardioversion of Atrial Arrhythmias in Adults With Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:589-97. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.079>
98. Knoll K, Fuchs P, Weidmann I, Altunkas F, Voss S, Lennerz C, et al. Incidence and Predictors of Ventricular Arrhythmias in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Clin Med* 2023;12:4624. <https://doi.org/10.3390/jcm12144624>
99. Brown MT, Yalamanchili S, Evans ST, Ram P, Blank EA, Lyle MA, et al. Ventricular arrhythmia burden and implantable cardioverter-defibrillator outcomes in transthyretin cardiac amyloidosis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2022;45:443-51. <https://doi.org/10.1111/pace.14458>
100. Algalarrondo V, Dinanian S, Juin C, Chemla D, Bennani SL, Sebag C, et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm* 2012;9:1069-75. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.02.033>
101. Donnellan E, Wazni OM, Saliba WI, Baranowski B, Hanna M, Martyn M, et al. Cardiac devices in patients with transthyretin amyloidosis: Impact on functional class, left ventricular function, mitral regurgitation, and mortality. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;30:2427-32. <https://doi.org/10.1111/jce.14180>
102. Decotto S, Corna G, Villanueva E, Arenaza DP, Seropian I, Falconi M, et al. Prevalence of moderate-severe aortic stenosis in patients with cardiac amyloidosis in a referral center. *Arch Cardiol Mex* 2024;94:71-8. <https://doi.org/10.24875/ACME.M24000468>
103. Myasoedova VA, Conte M, Valerio V, Moschetta D, Massaiu I, Petraglia L, et al. Red Flags, Prognostic Impact, and Management of Patients With Cardiac Amyloidosis and Aortic Valve Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:858281. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.858281>
104. Cavalcante JL, Rijal S, Abdelkarim I, Althouse AD, Sharbaugh MS, Fridman Y, et al. Cardiac amyloidosis is prevalent in older patients with aortic stenosis and carries worse prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:98. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0415-x>
105. Elzeneini M, Gupta S, Assaf Y, Kumbhani DJ, Shah K, Grodin JL, et al. Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Coexisting Amyloidosis: Mortality, Stroke, and Readmission. *JACC Adv* 2023;2:100255. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100255>
106. Fagot J, Lavie-Badie Y, Blanchard V, Fournier P, Galinier M, Carrié D, et al; Toulouse Amyloidosis Research Network collaborators. Impact of tricuspid regurgitation on survival in patients with cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail* 2021;8:438-46. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13093>

107. Cheng RK, Levy WC, Vasbinder A, Teruya S, De Los Santos J, Leedy D, et al. Diuretic Dose and NYHA Functional Class Are Independent Predictors of Mortality in Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC CardioOncol* 2020;2:414-24. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>
108. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020;142:e7-e22. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000792>
109. Vaishnav J, Hubbard A, Chasler JE, Lepley D, Cuomo K, Riley S, et al. Management of heart failure in cardiac amyloidosis using an ambulatory diuresis clinic. *Am Heart J* 2021;233:122-31. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.12.009>
110. Cheng RK, Vasbinder A, Levy WC, Goyal P, Griffin JM, Leedy DJ, et al. Lack of Association Between Neurohormonal Blockade and Survival in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e022859. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022859>
111. Aimo A, Vergaro G, Castiglione V, Rapezzi C, Emdin M. Safety and Tolerability of Neurohormonal Antagonism in Cardiac Amyloidosis. *Eur J Intern Med* 2020;80:66-72. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.015>
112. Bhuiyan T, Helmke S, Patel AR, Ruberg FL, Packman J, Cheung K, et al. Pressure-volume relationships in patients with transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis secondary to V122I mutations and wild-type transthyretin: Transthyretin Cardiac Amyloid Study (TRACS). *Circ Heart Fail* 2011;4:121-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.910455>
113. Ioannou A, Massa P, Patel RK, Razvi Y, Porcari A, Rauf MU, et al. Conventional heart failure therapy in cardiac ATTR amyloidosis. *Eur Heart J* 2023;44:2893-907. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad347>
114. Dobner S, Bernhard B, Asatryan B, Windecker S, Stortecky S, Pilgrim T, et al. SGLT2 inhibitor therapy for transthyretin amyloid cardiomyopathy: early tolerance and clinical response to dapagliflozin. *ESC Heart Fail* 2023;10:397-404. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14188>
115. Lang FM, Teruya S, Weinsaft A, Cuomo M, Santos AM, Nalbandian A, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for transthyretin amyloid cardiomyopathy: Analyses of short-term efficacy and safety. *Eur J Heart Fail* 2024;26:938-47. <https://doi.org/10.1002/ehf.3198>
116. Porcari A, Cappelli F, Nitsche C, Tomasoni D, Sinigiani G, Longhi S, et al. SGLT2 Inhibitor Therapy in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:2411-22. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.03.429>
117. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation* 1981;63:1285-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.63.6.1285>
118. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, Lin G, Boilson B, Clavell A, et al. Digoxin use in systemic light-chain (AL) amyloidosis: contra-indicated or cautious use? *Amyloid* 2018;25:86-92. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1449744>
119. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1505-35. <https://doi.org/10.1002/ehf.1236>
120. Nicol M, Deney A, Lairez O, Vergaro G, Emdin M, Carecci A, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2021;23:231-9. <https://doi.org/10.1002/ehf.2016>
121. Barrett CD, Alexander KM, Zhao H, Haddad F, Cheng P, Liao R, et al. Outcomes in Patients With Cardiac Amyloidosis Undergoing Heart Transplantation. *JACC Heart Fail* 2020;8:461-8. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.12.013>
122. Decotto S, Villanueva E, Pérez de Arenaza D, Nucifora EM, Aguirre MA, Posadas-Martínez ML y cols. Trasplante cardíaco por amiloidosis. Manifestaciones clínicas e imagenológicas [Heart transplantation in amyloidosis. Clinical and imaging manifestations]. *Arch Cardiol Mex* 2022;92:320-6. <https://doi.org/10.24875/ACM.21000191>
123. Davis MK, Kale P, Liedtke M, Schrier S, Arai S, Wheeler M, et al. Outcomes after heart transplantation for amyloid cardiomyopathy in the modern era. *Am J Transplant* 2015;15:650-8. <https://doi.org/10.1111/ajt.13025>
124. Theodorakakou F, Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. Solid Organ Transplantation in Amyloidosis. *Acta Haematol* 2020;143:352-64. <https://doi.org/10.1159/000508262>
125. Michelis KC, Zhong L, Tang WHW, Young JB, Peltz M, Drazner MH, et al. Durable Mechanical Circulatory Support in Patients With Amyloid Cardiomyopathy: Insights From INTERMACS. *Circ Heart Fail* 2020;13:e007931. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007931>
126. Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Sabatelli M. Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:109-23. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S219979>
127. ANDRADE C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952;75:408-27. <https://doi.org/10.1093/brain/75.3.408>
128. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-31>
129. Koike H, Tanaka F, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:152-8. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301299>
130. Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord* 2013;6:129-39. <https://doi.org/10.1177/1756285612470192>
131. Kim DH, Zeldenrust SR, Low PA, Dyck PJ. Quantitative sensation and autonomic test abnormalities in transthyretin amyloidosis polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2009;40:363-70. <https://doi.org/10.1002/mus.21332>
132. Freeman R, Gonzalez-Duarte A, Barroso F, Campagnolo M, Rajan S, Garcia J, et al. Cutaneous amyloid is a biomarker in early ATTRv neuropathy and progresses across disease stages. *Ann Clin Transl Neurol* 2022;9:1370-83. <https://doi.org/10.1002/actn.3.51636>
133. Papagianni A, Ihne S, Zeller D, Morbach C, Üçeyler N, Sommer C. Clinical and apparative investigation of large and small nerve fiber impairment in mixed cohort of ATTR-amyloidosis: impact on patient management and new insights in wild-type. *Amyloid* 2022;29:14-22. <https://doi.org/10.1080/13506129.2021.1976751>
134. Carretero M, Sáez MS, Posadas-Martínez ML, Aguirre MA, Sorroche P, Negro A y cols. Guía de práctica clínica de tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar. *Medicina (B Aires)* 2022;82:262-74.
135. Sekijima Y, Tojo K, Morita H, Koyama J, Ikeda S. Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Amyloid* 2015;22:79-83. <https://doi.org/10.3109/13506129.2014.997872>
136. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al; Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2658-67. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.283815>



137. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716153>
138. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, et al; HELIOS-A Collaborators. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid* 2023;30:1-9. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2091985>
139. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:22-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716793>
140. Coelho T, Marques W Jr, Dasgupta NR, Chao CC, Parman Y, França MC Jr, et al; NEURO-TTTransform Investigators. Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy. *JAMA* 2023;330:1448-58. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.18688>
141. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB; THAOS investigators. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:61. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-61>
142. Ueda M, Horibata Y, Shono M, Misumi Y, Oshima T, Su Y, et al. Clinicopathological features of senile systemic amyloidosis: an ante- and post-mortem study. *Mod Pathol* 2011;24:1533-44. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.117>
143. Iida T, Yamano H, Nakase H. Systemic amyloidosis with gastrointestinal involvement: Diagnosis from endoscopic and histological views. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:583-90. <https://doi.org/10.1111/jgh.13996>
144. Rosenzweig M, Kastritis E. Liver and Gastrointestinal Involvement: Update. *Hematol Oncol Clin North Am* 2020;34:e1-e13. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2020.11.001>
145. Writing Committee; Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, 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>
146. Donnelly JP, Hanna M, Sperry BW, Seitz WH Jr. Carpal Tunnel Syndrome: A Potential Early, Red-Flag Sign of Amyloidosis. *J Hand Surg Am* 2019;44:868-76. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2019.06.016>
147. Joshi A, Patel K, Mohamed A, Oak S, Zhang MH, Hsiung H, et al. Carpal Tunnel Syndrome: Pathophysiology and Comprehensive Guidelines for Clinical Evaluation and Treatment. *Cureus* 2022;14:e27053. <https://doi.org/10.7759/cureus.27053>
148. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, Donnelly JP, Phelan D, Jaber WA, et al. Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2040-50. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.092>
149. Godara A, Riesenburger RI, Zhang DX, Varga C, Fogaren T, Siddiqui NS, et al. Association between spinal stenosis and wild-type ATTR amyloidosis. *Amyloid* 2021;28:226-33. <https://doi.org/10.1080/13506129.2021.1950681>
150. Geller HI, Singh A, Alexander KM, Mirto TM, Falk RH. Association Between Ruptured Distal Biceps Tendon and Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JAMA* 2017;318:962-3. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9236>
151. Sperry BW, Khedraki R, Gabrovsek A, Donnelly JP, Kilpatrick S, Shapiro D, et al. Cardiac Amyloidosis Screening at Trigger Finger Release Surgery. *Am J Cardiol* 2021;160:96-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.08.049>
152. Gurung R, Li T. Renal Amyloidosis: Presentation, Diagnosis, and Management. *Am J Med* 2022;135:S38-S43. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.01.003>
153. Solignac J, Delmont E, Fortanier E, Attarian S, Mancini J, Daniel L, et al. Kidney involvement in hereditary transthyretin amyloidosis: a cohort study of 103 patients. *Clin Kidney J* 2022;15:1747-54. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac118>
154. Snanoudj R, Durrbach A, Gauthier E, Adams D, Samuel D, Ferlicot S, et al. Changes in renal function in patients with familial amyloid polyneuropathy treated with orthotopic liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1779-85. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh063>
155. Ando Y, Waddington-Cruz M, Sekijima Y, Koike H, Ueda M, Konishi H, et al. Optimal practices for the management of hereditary transthyretin amyloidosis: real-world experience from Japan, Brazil, and Portugal. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18:323. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02910-3>